

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

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

Современная Онкология

2021

Том 23, №4

Journal of Modern Oncology

2021

Vol. 23, No. 4

CONSILIUM | OmniDoctor
MEDICUM

Современная Онкология

modernonco.orscience.ru

Том 23, №4, 2021

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

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

Журнал включен в базы данных ВИНТИ РАН, высшей аттестационной комиссии (ВАК), CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ).

Журнал индексируется в следующих базах данных: ядро РИНЦ, Scopus.

Главный редактор

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

Ответственные секретари

Огнерубов Николай Алексеевич, д.м.н., профессор, 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. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Важенин Андрей Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

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

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

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

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

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

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

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва, Россия

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

Рыжкин Сергей Александрович, д.м.н., профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

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

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

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

Редакционный совет

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

Алиев Мамед Джавадович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия
Благовестнов Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

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

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

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

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

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

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

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

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

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

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

Гиа Паоло, д.м.н., профессор, Университет Вита-Салуте Сан-Рафаэле, Милан, Италия

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

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

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

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964.

Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 5 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

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

consiliummedicum.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. 2021 г.

Издатель:
ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»
Адрес: 127055, Москва, а/я 106
Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел
E-mail: sales@omnidocor.ru

Наталья Лазарева
+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1
Телефон: +7 (495) 098-03-59
E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:
Борис Филимонов
Научный редактор: Маргарита Капелович
Литературный редактор-корректор:
Марина Витвицкая
Дизайн и верстка: Лариса Капырина

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



Journal of Modern Oncology

Vol. 23, No. 4, 2021

modernonco.orscience.ru

Journal of Modern Oncology is a peer reviewed scholarly Journal for healthcare professionals, based on the principles of evidence-based medicine. This periodical publishes papers of scientists and practitioners-oncologist not only from Russia as well as from the near and far abroad. The Journal publishes articles on clinical problems in oncology.

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

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

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

Andrei V. Vazhenin, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, 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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

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

Circulation: 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 consiliummedicum.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. 2021.

Publisher: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106

127055, Moscow, Russia

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Natalia Lazareva

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor: Margarita Kapelovich

Literary Editor-proofreader:

Marina Vitvitskaya

Design and layout: Larisa Kapyrina

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Клинические рекомендации

Рак желудка

Н.С. Бесова, А.Е. Калинин, С.Н. Неред, А.А. Трякин, С.В. Гамаюнов, Н.А. Козлов, И.С. Стилиди, А.М. Карачун, П.В. Кононец, О.А. Малихова, А.Б. Рябов, В.М. Хомяков, А.А. Феденко, Л.В. Болотина, Н.А. Фалалеева, А.А. Невольских, С.А. Иванов, Ж.В. Хайлова, Т.Г. Геворкян, А.В. Бутенко, И.Р. Гильмутдинова, М.А. Еремушкин, Г.Е. Иванова, К.О. Кондратьева, Т.В. Кончугова, А.А. Крутов, О.А. Обухова, Т.Ю. Семиглазова, Е.В. Филоненко, М.М. Хуламханова, А.И. Романов

Мнение экспертов

Консенсус по профилактике и коррекции сыпи у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб

И.Л. Шливко, О.Е. Гаранина, Е.В. Артамонова, И.П. Ганьшина, Л.Г. Жукова, И.А. Королева, А.В. Миченко, Т.Ю. Семиглазова, Д.А. Филоненко

Новости

Эра иммуноонкологии в онкоурологии: чего мы достигли? Обзор симпозиума альянса компаний «Мерк» и «Пфайзер», состоявшегося в рамках XXV Российского онкологического конгресса. 9 ноября 2021 г.

Спикеры: Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский, В.Б. Матвеев, Ю. Гшwend (Jürgen Gschwend), Д.А. Носов

Новости

Инновации в деле. 5 лет применения палбоциклиба в Российской Федерации. Обзор по итогам интернет-конференции 8 октября 2021 г.

Обзор

Злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных пациентов в России: история сроком в 20 лет

А.В. Некрасова, В.В. Рассохин, Н.А. Фалалеева, Л.Ю. Гривцова, Д.А. Гусев

Клинический случай

Диссеминированная саркома Капоши с поражением костей у ВИЧ-инфицированных больных. Клинический случай

Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова

Оригинальная статья

Особенности ответа на неoadъювантную химиотерапию у пациенток с HER2-позитивным раком молочной железы II–III стадии, получающих современные режимы лекарственной терапии с двойной анти-HER2-блокадой (оригинальное исследование)

Д.А. Морозов, И.В. Колядина, И.В. Поддубная, И.П. Ганьшина, С.В. Хохлова, В.В. Кометова, В.В. Родионов

Новости

Терапия ранних рецидивов хронического лимфолейкоза: развитие проблемы. Итоги проведения проекта с обсуждением возможности оптимизации подходов к терапии

Оригинальная статья

Клинико-экономическое исследование применения акалбрутиниба у пациентов с хроническим лимфолейкозом

С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина, В.О. Лутова, Е.А. Попова

Обзор

Роль фармакогенетических факторов в развитии побочных эффектов метотрексата при лечении злокачественных опухолей

Т.Т. Валиев, В.В. Семенова, А.Ю. Иконникова, А.А. Петрова, Т.С. Бельшева, Т.В. Наседкина

Оригинальная статья

Эпидемиология и состояние оказания специализированной медицинской помощи больным Т-клеточными лимфомами кожи

А.А. Кубанов, А.Э. Карамова, Е.В. Богданова, Л.Ф. Знаменская, А.А. Воронцова

CLINICAL ONCOLOGY

541

Guidelines

Gastric cancer: Russian clinical guidelines

Nataliia S. Besova, Aleksei E. Kalinin, Sergei N. Nered, Aleksei A. Triakin, Sergei V. Gamaiunov, Nikolai A. Kozlov, Ivan S. Stiliidi, Aleksei M. Karachun, Pavel V. Kononets, Olga A. Malikhova, Andrei B. Riabov, Vladimir M. Khomiakov, Aleksandr A. Fedenko, Larisa V. Bolotina, Natalia A. Falaleeva, Aleksei A. Nevol'skikh, Sergei A. Ivanov, Zhanna V. Khailova, Tigran G. Gevorkian, Aleksei V. Butenko, Ilmira R. Gil'mutdinova, Mikhail A. Eremushkin, Galina E. Ivanova, Kristina O. Kondrat'eva, Tatiana V. Konchugova, Anton A. Krutov, Olga A. Obukhova, Tatiana Iu. Semiglazova, Elena V. Filonenko, Marina M. Khulamkhanova, Aleksandr I. Romanov

572

Expert opinion

The consensus on the prevention and correction of rash in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib

Irena L. Shlivko, Oxana E. Garanina, Elena V. Artamonova, Inna P. Ganshina, Liudmila G. Zhukova, Irina A. Koroleva, Anna V. Michenko, Tatiana Yu. Semiglazova, Daria A. Filonenko

578

News

The era of immuno-oncology in onco-urology: what have we achieved? The review of the symposium of the alliance between Merck and Pfizer held within the framework of the XXV Russian Oncology Congress. November 9, 2021

Speakers: Boris Ya. Alekseev, Alexey S. Kalpinsky, Vsevolod B. Matveev, Jürgen Gschwend, Dmitrii A. Nosov

588

News

Innovations in practice. 5 years of palbociclib experience in the Russian Federation. Overview of web-conference took place on 8 October 2021

593

Review

Malignant neoplasms in HIV patients in Russia: the story over a 20-year period

Anastasyia V. Nekrasova, Vadim V. Rassokhin, Natalia A. Falaleeva, Lyudmila Y. Grivtsova, Denis A. Gusev

598

Case Report

Disseminated Kaposi sarcoma with osseous metastases in patients with HIV infection. Case report

Nikolai A. Ognerubov, Tatyana S. Antipova

603

Original Article

Features of response to modern neoadjuvant chemotherapy with dual anti-HER2 blockade (trastuzumab and pertuzumab) in the patients with HER2-positive breast cancer stage II–III

Dmitriy A. Morozov, Irina V. Kolyadina, Irina V. Poddubnaya, Inna P. Ganshina, Svetlana V. Khokhlova, Vlada V. Kometova, Valery V. Rodionov

610

News

The therapy for early relapsed chronic lymphocytic leukemia: the development of the problem. The results of the project with the discussion concerning the possibility of optimization approaches for the therapy

612

Original Article

Pharmacoeconomic analysis of acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia

Sergey V. Nedogoda, Alla S. Salasyuk, Irina N. Barykina, Viktoria O. Lutova, Ekaterina A. Popova

622

Review

Role of pharmacogenetic factors in the development of side effects of methotrexate in the treatment of malignant tumors: A review

Timur T. Valiev, Vera V. Semenova, Anna Yu. Ikonnikova, Alisa A. Petrova, Tatiana S. Belysheva, Tatiana V. Nasedkina

628

Original Article

Epidemiology and status of specialized medical care for patients with cutaneous T-cell lymphomas: A survey of 163 patients of Russian Federation

Alexey A. Kubanov, Arfena E. Karamova, Elena V. Bogdanova, Lyudmila F. Znamenskaya, Anastasiia A. Vorontsova

Сотрудничество Страница Кокрейновской библиотеки	635	Collaboration The Cochrane Library page
Обзор Хирургическое лечение больных с рецидивами рака яичников: обзор литературы О.А. Егенов, И.С. Стилиди, А.С. Тюляндина	638	Review Surgical treatment of recurrent ovarian cancer: A review Omar A. Egenov, Ivan S. Stilidi, Aleksandra S. Tyulyandina
Обзор Эндоскопическое стентирование пищевода в комбинации с химиолучевой терапией А.И. Иванов, В.А. Попов, М.В. Бурмистров	645	Review Endoscopic esophageal stenting in combination with chemoradiation therapy: A review Aleksiej I. Ivanov, Vladimir A. Popov, Mihail V. Burmistrov
Оригинальная статья Сравнительный анализ результатов хирургического лечения, химиолучевой терапии и химиотерапии с оценкой прогностических факторов при раке шейного отдела пищевода Э.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, М.М. Гиршович, О.И. Пономарева, Е.В. Ткаченко, А.С. Митрофанов, М.А. Раджабова, Е.В. Левченко	649	Original Article Comparative analysis results of surgical treatment, chemoradiotherapy and chemotherapy with assessment of prognostic factors in cervical esophageal cancer Zamira Ah.-G. Radzhabova, Maxim A. Kotov, Michail M. Girshovich, Olga I. Ponomareva, Elena V. Tkachenko, Alexander S. Mitrofanov, Madina A. Radzhabova, Evgeniy V. Levchenko
Обзор Солитарная фиброзная опухоль: особенности клинического течения, лучевой и лабораторной диагностики, терапия Н.А. Козлов, А.В. Цыганкова, А.Г. Абдуллаев	655	Review Solitary fibrous tumor: features of the clinical course, radiation and laboratory diagnostics, therapy: A review Nikolai A. Kozlov, Anna V. Tsygankova, Amir G. Abdullaev
Оригинальная статья Активация каскада PI3K-AKT-mTOR при лейомиосаркомке матки О.А. Розонова, Е.В. Артамонова, Н.А. Козлов, В.В. Делекторская, А.В. Егорова, И.С. Стилиди	660	Original Article Activation of the PI3K-AKT-mTOR cascade in uterine leiomyosarcoma: a retrospective study of 31 patients Olga A. Rozonova, Elena V. Artamonova, Nikolai A. Kozlov, Vera V. Delektorskaya, Angelina V. Egorova, Ivan S. Stilidi
Обзор Влияние ретроэлементов на онкогены и онкосупрессоры в канцерогенезе Р.Н. Мустафин	666	Review Influence of retroelements on oncogenes and tumor suppressors in carcinogenesis: A review Rustam N. Mustafin
Оригинальная статья Предварительная оценка возможности использования урокиназы uPA и рецептора урокиназы uPAR как универсальных диагностических критериев у пациентов с аденокарциномой желудка и толстой кишки П.С. Климович, К.А. Рубина, Н.А. Миронов, В.В. Какоткин, Н.А. Олейникова, П.Г. Мальков, В.А. Кубышкин, Э.А. Галлямов, М.А. Агапов, Е.В. Семина	674	Original Article Preliminary assessment of the possibility of using urokinase uPA and urokinase receptor uPAR as universal diagnostic criteria in patients with colorectal and gastric adenocarcinoma Polina S. Klimovich, Ksenia A. Rubina, Nikita A. Mironov, Viktor V. Kakotkin, Nina A. Oleynikova, Pavel G. Mal'kov, Valery A. Kubyshekin, Eduard A. Galliamov, Mikhail A. Agapov, Ekaterina V. Semina
Клинический случай Метастатическая гастроинтестинальная стромальная опухоль большого сальника. Клинический случай В.В. Югай, М.П. Никулин, Н.Н. Мазуренко, В.В. Мочальникова, Д.А. Филоненко, А.А. Мещеряков, В.Е. Бугаев, П.П. Архири, А.М. Строганова, И.С. Стилиди	680	Case Report Metastatic gastrointestinal stromal tumor of the greater omentum. Case report Vladimir V. Yugay, Maxim P. Nikulin, Natalya N. Mazurenko, Valerija V. Mochal'nikova, Dar'ja A. Filonenko, Andrey A. Meshherjakov, Vladislav E. Bugaev, Petr P. Arhiri, Anna M. Stroganova, Ivan S. Stilidi
Обзор Таргетная терапия метастатического поражения головного мозга у пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого Д.Д. Сакаева, И.С. Булавина	685	Review Targeted therapy of brain metastases in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: A review Dina D. Sakaeva, Irina S. Bulavina
Оригинальная статья Многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата бевацизумаб (Авегра®, БИОКАД) у пациентов с метастатическим колоректальным раком в рутинной клинической практике: АПОЛЛОН-11 и СОЮЗ-АПОЛЛОН А.А. Трякин, М.Ю. Федеянин, Ф.В. Моисеенко, О.В. Миронов, Д.Л. Строяковский, Н.Ю. Соколов, С.А. Орлова, Е.О. Манцырев, А.В. Султанбаев, А.А. Тетерич, К.Г. Бабина, Д.Ю. Юкальчук, С.М. Борзяница, А.З. Исянгулова, А.Ф. Сайдуллаева, Ю.А. Чернова, Э.А. Боброва, Н.В. Фадеева, Д.Ю. Чобану	695	Original Article Multicenter prospective observational post-approval study of safety and efficacy of bevacizumab (Avegara®, BIOCAD) in patients with metastatic colorectal cancer in real world practice: APOLLON-11 and SOYUZ-APOLLON Alexey A. Tryakin, Mikhail Yu. Fedyanin, Fedor V. Moiseenko, Oleg V. Mironov, Daniil L. Stroyakovskiy, Nikolai Iu. Sokolov, Svetlana A. Orlova, Evgenii O. Mantsyrev, Alexander V. Sultanbaev, Antonina A. Teterich, Kseniia G. Babina, Denis Iu. Iukalchuk, Stanislav M. Borzianitsa, Alina Z. Isiangulova, Aleksandra F. Saidullaeva, Iuliia A. Chernova, Elvira A. Bobrova, Natalia V. Fadeeva, Dmitrii Iu. Chobanu

Рак желудка

Клинические рекомендации

Н.С. Бесова¹, А.Е. Калинин¹, С.Н. Неред^{1,2}, А.А. Трякин¹, С.В. Гамаюнов³, Н.А. Козлов¹, И.С. Стилиди^{1,2,7}, А.М. Карачун⁴, П.В. Кононец¹, О.А. Малихова^{1,2}, А.Б. Рябов⁵, В.М. Хомяков⁵, А.А. Феденко⁵, Л.В. Болотина⁵, Н.А. Фалалеева³, А.А. Невольских³, С.А. Иванов³, Ж.В. Хайлова³, Т.Г. Геворкян¹, А.В. Бутенко¹, И.Р. Гильмутдинова⁶, М.А. Еремушкин⁶, Г.Е. Иванова⁷, К.О. Кондратьева⁴, Т.В. Кончугова⁶, А.А. Крутов⁴, О.А. Обухова¹, Т.Ю. Семиглазова^{4,8}, Е.В. Филоненко⁵, М.М. Хуламханова¹, А.И. Романов⁹

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;

³Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

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

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ФГБУ «Центр реабилитации» Управления делами Президента РФ, поселок санатория им. Герцена, Россия

Аннотация

Рак желудка (РЖ) находится в числе наиболее распространенных видов злокачественных опухолей в России. Несмотря на постепенное снижение заболеваемости, в 2019 г. показатель грубой заболеваемости равен 24,65 на 100 тыс. человек, что в абсолютных цифрах составляет около 36 тыс. заболевших ежегодно. Более 29 тыс. пациентов ежегодно погибают от РЖ. Высокий показатель летальности обусловлен прежде всего частым выявлением метастатических форм заболевания – 40,1% в 2019 г. Среди важнейших причин развития РЖ выделяют инфекцию *Helicobacter pylori*, диету с высоким содержанием соли, курение, наследственные синдромы. Стадирование при местно-распространенном раке основано на сочетании компьютерной томографии грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием и диагностической лапароскопии с перитонеальными смывами. У пациентов с неоперабельными или диссеминированными формами РЖ дополнительно рекомендуются проведение анализа на HER2-статус, определение уровня микросателлитной нестабильности и экспрессии PD-L1 в опухоли. При раннем РЖ основной вариант лечения – эндоскопическая или лапароскопическая резекция. При местно-распространенных формах лапароскопические вмешательства могут применяться лишь в высокопоточных центрах специалистами с большим опытом их проведения. В последние годы стандартом лечения таких пациентов является периперитонеальная химиотерапия. Рекомендуется применение режима FLOT, у пожилых и ослабленных пациентов возможно использование схем FOLFOX6 и XELOX. Лекарственная терапия при метастатическом раке основана на использовании двойных или тройных комбинаций с добавлением трастузумаба при статусе HER2(+++). При наличии в опухоли микросателлитной нестабильности (MSI-H) возможно использование пембролизумаба, начиная со 2-й линии терапии. Начиная с 3-й линии и далее возможно применение ниволумаба вне зависимости от экспрессии PD-L1. Серьезным дополнением к руководству этого года является упоминание о важности мультимодальной предреабилитации (сочетание лечебной физкультуры, нутриционной и психологической поддержки) при подготовке к хирургическому этапу лечения. Также рекомендуется в периперитонеальном периоде опираться на стандартизованные протоколы ускоренного выздоровления.

Ключевые слова: рак желудка, клинические рекомендации

Для цитирования: Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н., Трякин А.А., Гамаюнов С.В., Козлов Н.А., Стилиди И.С., Карачун А.М., Кононец П.В., Малихова О.А., Рябов А.Б., Хомяков В.М., Феденко А.А., Болотина Л.В., Фалалеева Н.А., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г., Бутенко А.В., Гильмутдинова И.Р., Еремушкин М.А., Иванова Г.Е., Кондратьева К.О., Кончугова Т.В., Крутов А.А., Обухова О.А., Семиглазова Т.Ю., Филоненко Е.В., Хуламханова М.М., Романов А.И. Рак желудка. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2021;23(4):541–571. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201239

Информация об авторах / Information about the authors

Бесова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственной терапии (химиотерапевтического) №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Natalia S. Besova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Калинин Алексей Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния №6 торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Aleksei E. Kalinin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Неред Сергей Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического отд-ния №6 торакоабдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО

Sergei N. Nered – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Трякин Алексей Александрович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственной терапии (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Aleksei A. Triakin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Гамаюнов Сергей Викторович – канд. мед. наук, зав. отд-нием лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Sergei V. Gamaiunov – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Козлов Николай Александрович – канд. мед. наук, врач отд-ния патологоанатомического отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Nikolai A. Kozlov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Gastric cancer: Russian clinical guidelines

Nataliia S. Besova¹, Aleksei E. Kalinin¹, Sergei N. Nered^{1,2}, Aleksei A. Triakin¹, Sergei V. Gamaiunov³, Nikolai A. Kozlov¹, Ivan S. Stilidi^{1,2,7}, Aleksei M. Karachun⁴, Pavel V. Kononets¹, Olga A. Malikhova^{1,2}, Andrei B. Riabov⁵, Vladimir M. Khomiakov⁵, Aleksandr A. Fedenko⁵, Larisa V. Bolotina⁵, Natalia A. Falaleeva³, Aleksei A. Nevol'skikh³, Sergei A. Ivanov³, Zhanna V. Khailova³, Tigran G. Gevorkian¹, Aleksei V. Butenko¹, Ilmira R. Gil'mutdinova⁶, Mikhail A. Eremushkin⁶, Galina E. Ivanova⁷, Kristina O. Kondrat'eva⁴, Tatiana V. Konchugova⁶, Anton A. Krutov⁴, Olga A. Obukhova¹, Tatiana Iu. Semiglazova^{4,8}, Elena V. Filonenko⁵, Marina M. Khulamkhanova¹, Aleksandr I. Romanov⁹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

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

³Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Obninsk, Russia;

⁴Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

⁵Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia;

⁶National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia;

⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁸Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁹Rehabilitation Center of the President of the Russian Federation, Herzen sanatorium village, Russia

Abstract

Gastric cancer remains one of the most common malignancies in Russia. Despite steady decrease of gastric cancer incidence it still reaches 24.65 per 100 000 population (crude rate) in 2019 with about 36 000 new cases annually. More than 29 000 people die of gastric cancer every year. High mortality rate is mostly caused by an extremely significant proportion of patients with metastatic disease which reached 40.1% in 2019. The majority of cases is related to *Helicobacter pylori* infection, salty diet, tobacco exposure as well as hereditary syndromes. Staging of locally advanced gastric cancer includes contrast-enhanced computed tomography of the thorax, abdomen and pelvis as well as diagnostic laparoscopy with peritoneal washings. In patients with inoperable or disseminated cancer of the stomach additional analysis for HER2, microsatellite instability and PD-L1 status is recommended. Endoscopic or laparoscopic resection remains the mainstay of treatment in patients with early cancer. Laparoscopic gastrectomy in patients with locally advanced cancer is reserved for high-volume centers with extensive experience with the procedure. Recently, perioperative cytotoxic therapy became the standard of treatment in patients with locally advanced gastric cancer. FLOT regimen is recommended while FOLFOX6 or XELOX are considered possible in the elderly or frail patients. Drug therapy includes standard doublet or triplet chemotherapy regimens for metastatic disease with trastuzumab for HER2(+++) patients. Patients with MSI-H tumors can be treated with pembrolizumab starting with 2nd line while nivolumab is reserved for the 3rd and further lines regardless of PD-L1 status. Importantly, this year guidelines include multimodal prehabilitation including physical exercise, nutritional support and psychological counselling as a possibility in all patients in need of surgery. Also standardized enhanced recovery protocols are recommended for usage during the perioperative period.

Keywords: gastric cancer, clinical guidelines

For citation: Besova NS, Kalinin AE, Nered SN, Triakin AA, Gamaiunov SV, Kozlov NA, Stilidi IS, Karachun AM, Kononets PV, Malikhova OA, Riabov AB, Khomiakov VM, Fedenko AA, Bolotina LV, Falaleeva NA, Nevol'skikh AA, Ivanov SA, Khailova ZhV, Gevorkian TG, Butenko AV, Gil'mutdinova IR, Eremushkin MA, Ivanova GE, Kondrat'eva KO, Konchugova TV, Krutov AA, Obukhova OA, Semiglazova TIu, Filonenko EV, Khulamkhanova MM, Romanov AI. Gastric cancer: Russian clinical guidelines. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):541–571. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201239

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: C16

Год утверждения (частота пересмотра): 2020

Возрастная категория: взрослые

Год окончания действия: 2022

ID: 574

Разработчики клинической рекомендации:

- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России

Информация об авторах / Information about the authors

Стилиди Иван Сократович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНМИУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0493-1166

Карачун Алексей Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. хирургическим отд-нием абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Кононец Павел Вячеславович – канд. мед. наук, зам. дир. по научной и лечебной работе, дир. НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Малихова Ольга Александровна – д-р мед. наук, зав. эндоскопическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-2245-214X

Рябов Андрей Борисович – д-р мед. наук, рук. отд. торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хомяков Владимир Михайлович – канд. мед. наук, рук. торакоабдоминального отд-ния МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Ivan S. Stilidi – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0493-1166

Aleksei M. Karachun – D. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Center of Oncology

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

Olga A. Malikhova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-2245-214X

Andrei B. Riabov – D. Sci. (Med.), Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Vladimir M. Khomiakov – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Оглавление

Список сокращений

Термины и определения

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

- 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
- 1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
 - 1.5.1. Международная гистологическая классификация эпителиальных опухолей и преинвазивных процессов (Всемирная организация здравоохранения, 2019) с кодами Международной классификации болезней – онкология
 - 1.5.2. Гистологическая классификация инвазивного рака желудка по Лаурену (P. Laurén, 1965)
 - 1.5.3. Макроскопическая классификация рака желудка
 - 1.5.4. Японская классификация регионарных лимфатических узлов желудка
 - 1.5.5. Стадирование рака желудка по системе TNM
- 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
 - 2.1. Жалобы и анамнез
 - 2.2. Физикальное обследование
 - 2.3. Лабораторные диагностические исследования
 - 2.4. Инструментальные диагностические исследования
 - 2.5. Иные диагностические исследования
 - 2.5.1. Патологоанатомическое исследование
 - 2.5.2. Оценка лечебного патоморфоза
 - 2.5.3. Дополнительные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
 - 3.1. Хирургическое лечение
 - 3.1.1. Эндоскопическое лечение «раннего» рака желудка (cTis–T1aNO/MO)
 - 3.1.2. Хирургическое лечение при «раннем» раке желудка
 - 3.1.3. Хирургическое лечение пациентов с раком желудка при стадии \geq cT1b
 - 3.1.3.1. Выбор оперативного доступа
 - 3.1.3.2. Выбор объема операции на желудке
 - 3.1.3.3. Лимфодиссекция
 - 3.2. Комбинированное лечение рака желудка при отсутствии отдаленных метастазов

- 3.2.1. Периоперационная химиотерапия
- 3.2.2. Адьювантная химиотерапия
- 3.2.3. Послеоперационная химиолучевая терапия
- 3.3. Лекарственное лечение
 - 3.3.1. Лекарственная терапия местно-распространенной нерезектабельной и диссеминированной аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода
 - 3.3.2. Лекарственная терапия 1-й линии
 - 3.3.3. Лечение диссеминированного HER2+ рака желудка (иммуногистохимия HER2/neu 3+ или HER2/neu 2+/FISH+)
 - 3.3.4. Лекарственная терапия 2-й и последующих линий
- 3.4. Иное лечение
 - 3.4.1. Оптимальная симптоматическая терапия и сопроводительная терапия
 - 3.4.2. Обезболивающая терапия
 - 3.4.3. Особые клинические ситуации
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
 - 4.1. Предреабилитация
 - 4.2. Хирургическое лечение
 - 4.2.1. Первый этап реабилитации (послеоперационная реабилитация)
 - 4.2.2. Второй этап реабилитации
 - 4.2.3. Третий этап реабилитации
 - 4.2.4. Химиотерапия
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
6. Организация оказания медицинской помощи
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
 - Критерии оценки качества медицинской помощи
 - Список литературы
 - Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
 - Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
 - Приложение А3. Связанные документы
 - Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
 - Приложение В. Информация для пациента
 - Приложение Г1–ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях
 - Приложение Г1. Шкала EGOG/BO3 и шкала Карновского для оценки общего состояния пациента
 - Приложение Г2. Шкала оценки нутритивного статуса NRS-2002
 - Приложение Г3. Гистологическая градация аденокарцином желудка
 - Приложение Г4. Шкала оценки степени лечебного патоморфоза при раке желудка по Мандард
 - Приложение Г5. Шкала оценки степени лечебного патоморфоза при раке желудка по Becker

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Фалалеева Наталья Александровна – зав. отд. лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-0023-4216

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». ORCID: 0000-0001-7689-6032

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», гл. специалист-онколог Московской области

Бутенко Алексей Владимирович – д-р мед. наук, проф., глав. врач НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», председатель национального союза «Ассоциация специалистов по онкологической реабилитации»

Aleksandr A. Fedenko – Department Head, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Larisa V. Bolotina – Department Head, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Natalia A. Falaleeva – Department Head, Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology. ORCID: 0000-0002-0023-4216

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

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology. ORCID: 0000-0001-7689-6032

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

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

Aleksei V. Butenko – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Список сокращений

БДУ – без дополнительного уточнения
 в/в – внутривенно (способ введения лекарственного препарата)
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ГЭ – гастрэктомия
 ДПК – двенадцатиперстная кишка
 ЗНО – злокачественное новообразование
 ИМТ – индекс массы тела
 КТ – компьютерная томография
 ЛУ – лимфатический узел
 ЛФК – лечебная физкультура
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НП – нутритивная поддержка
 ОБ – общая выживаемость
 ПЖП – пищеводно-желудочный переход
 РЖ – рак желудка
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 УДД – уровень достоверности доказательств
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 УУР – уровень убедительности рекомендаций
 ХЛТ – химиолучевая терапия
 ХТ – химиотерапия
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

CPS (combined positives score) – комбинированный показатель позитивности
 D0–3 – объем лимфодиссекции
 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная объединенная группа онкологов
 EMR (endoscopic mucosal resection) – эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка
 ESD (endoscopic submucosal dissection) – эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка с диссекцией подслизистого слоя
 MSI (microsatellite instability) – микросателлитная нестабильность
 TNM (от tumor, nodus и metastasis) – Международная классификация стадий развития раковых опухолей
 TRG (tumor regression grade) – степень регрессии опухоли
 VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) – рецептор фактора роста эндотелия

*Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл).

**Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
 ****Препараты, используемые для парентерального питания.

Термины и определения

Безрецидивная выживаемость (relapse free survival – RFS) – интервал времени от начала лечения до прогрессирования болезни, развития второй опухоли или смерти пациента от любой причины. Применяется в случае радикального лечения при локализованном процессе.

Время до прогрессирования болезни (time to progression – TTP) – интервал времени от начала лечения (или даты рандомизации в клинических исследованиях) до даты прогрессирования болезни без учета смерти пациента от причин, не связанных с прогрессированием процесса.

Второй этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный

период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

Выживаемость без прогрессирования болезни (progression free survival – PFS) – интервал времени от начала лечения (или даты рандомизации в клинических исследованиях) до даты прогрессирования болезни или смерти пациента от любой причины.

Гастрэктомия (ГЭ) – удаление желудка с прилежащей клетчаткой и лимфатическими узлами.

Курс химиотерапии (ХТ) – период времени, исчисляемый с первого до последнего дня введения цитостатиков.

Общая выживаемость (ОВ) [overall survival – OS] – интервал времени от начала лечения до смерти пациента от любой причины.

Информация об авторах / Information about the authors

Гильмутдинова Ильмира Ринатовна – канд. мед. наук, врач-трансфузиолог, дерматовенеролог, зав. отд. биомедицинских технологий и лаборатории клеточных технологий, специалист в области клеточных технологий ФГБУ НМИЦ РК

Еремускин Михаил Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием ЛФК и клинической биомеханики ФГБУ НМИЦ РК

Иванова Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, зав. отд. медико-социальной реабилитации инсульта НИИ ЦВПИИ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», гл. специалист по медицинской реабилитации Минздрава России

Кондратьева Кристина Орхановна – мед. психолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Кончужова Татьяна Венедиктовна – д-р мед. наук, проф., врач-физиотерапевт, зав. отд. преформированных физических факторов ФГБУ НМИЦ РК

Крутов Антон Андреевич – врач-онколог клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Обухова Ольга Аркадьевна – канд. мед. наук, врач-физиотерапевт, зав. отд-нием медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания (ESPEN), член Российской ассоциации парентерального и энтерального питания (RESPEN)

Семглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, зав. отд. и вед. науч. сотр. науч. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», доц. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-4305-6691

Филоненко Елена Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., врач-онколог, зав. Центром лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии».

Хуламханова Марина Муратовна – врач-физиотерапевт, врач-онколог отделения медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Романов Александр Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., глав. врач ФГБУ ЦР УД Президента РФ

Ilmira R. Gil'mutdinova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology

Mikhail A. Eremushkin – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology

Galina E. Ivanova – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University

Kristina O. Kondrat'eva – medical psychologist, Petrov National Medical Research Center of Oncology

Tatiana V. Konchugova – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology

Anton A. Krutov – oncologist, Petrov National Medical Research Center of Oncology

Olga A. Obukhova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Tatiana Iu. Semiglazova – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. ORCID: 0000-0002-4305-6691

Elena V. Filonenko – D. Sci. (Med.), Prof., Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Marina M. Khulamkhanova – physiotherapist, oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Aleksandr I. Romanov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Rehabilitation Center of the President of the Russian Federation

Операция в объеме R1 – удаление пораженного органа в пределах здоровых тканей вместе с зонами регионарного метастазирования с наличием микроскопически определяемой остаточной опухоли (в краях резекции).

Операция в объеме R2 – удаление пораженного органа вместе с зонами регионарного метастазирования с оставлением видимых проявлений опухолевого процесса.

Первый этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/ХТ/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

Полный эффект, или полная регрессия опухоли (complete response – CR), – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 нед.

Предреабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/ХТ/лучевой терапии).

Прогрессирование болезни (progression disease – PD) – увеличение суммы измеряемых очагов на 20% и более по сравнению с наименьшей суммой, зарегистрированной в процессе лечения и/или наблюдения, или появление хотя бы одного нового очага.

Радикальная операция (R0) – удаление пораженного органа в пределах здоровых тканей вместе с зонами регионарного метастазирования без остаточных проявлений опухолевого процесса.

Симптоматическое лечение – комплекс лечебных мероприятий, направленных на устранение наиболее тягостных про-

явлений опухолевого процесса, либо на лечение осложнений или коррекцию последствий, связанных с противоопухолевым лечением.

Стабилизация болезни – уменьшение суммы измеряемых очагов менее чем на 30% или увеличение суммы измеряемых очагов менее чем на 20% при отсутствии новых очагов или явного прогрессирования со стороны неизмеряемых очагов.

Третий этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций).

Цикл ХТ – период времени, исчисляемый с первого дня первого введения цитостатиков до планируемого первого дня следующего курса, включает в себя дни введения препаратов и плановый перерыв между курсами. Примером 21-дневного цикла является режим XELOX: продолжительность курса 14 дней, перерыв между курсами 7 дней; пример 14-дневного цикла – режимы типа FOLFOX или FLOT, повторное введение препаратов в которых запланировано на 15-й день, считая с первого дня введения препаратов предыдущего курса.

Частичный эффект, или частичная регрессия (partial response – PR), – уменьшение суммы измеряемых опухолевых очагов на 30% и более на срок не менее 4 нед при отсутствии явного прогрессирования со стороны неизмеряемых очагов.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

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

Рак желудка (РЖ) – гетерогенная группа злокачественных эпителиальных опухолей, исходящих из клеток слизистой оболочки желудка.

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

РЖ – полиэтиологичное заболевание. Его основными факторами являются:

1. Наследственность. Выделяют следующие наследственные формы рака и наследственные синдромы повышенного риска развития РЖ:

а) наследственный диффузный РЖ. Аутосомно-доминантный синдром, при котором имеются мутации в гене *CDH1*, обеспечивающем клеточную адгезию за счет молекулы Е-кадгерина. Приводит к развитию перстневидноклеточного рака, который обнаруживается в 30–50% случаев. Риск развития РЖ к 80 годам достигает 67% для мужчин и 83% для женщин, средний возраст выявления РЖ – 37 лет;

б) синдром Линча (Lynch) [наследственный неполипозный рак толстой кишки]. Риск развития РЖ – от 1 до 13%;

в) синдром ювенильного полипоза. Риск развития РЖ достигает 21%;

г) синдром Пейтца–Егерса (Peutz–Jeghers). Риск развития РЖ достигает 29%;

д) семейный аденоматозный полипоз. Риск развития РЖ при нем 1–2%.

2. Инфицирование *Helicobacter pylori*.

3. Вредные привычки – курение.

4. Алиментарные – алкоголь, злоупотребление соленой, жареной, консервированной, маринованной, насыщенной пряностями пищей; употребление продуктов, зараженных микотоксинами; дефицит поступления микроэлементов и витаминов.

Фоновые заболевания: хронический атрофический гиперпластический гастрит, аденоматозные полипы, пернициозная анемия, состояния после резекции желудка, болезнь Менетрие (гипертрофическая гастропатия, гиперпластический гигантоскладочный гастрит) [1–6].

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

РЖ, являясь одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, занимает 5-е место в структуре заболеваемости в Российской Федерации и 3-е – в структуре смертности от злокачественных новообразований (ЗНО). Отмечается географическая гетерогенность заболеваемости с максимальным уровнем в Японии, России, Чили, Корею, Китае, минимальным – в США, Австралии, Новой Зеландии. Мужчины заболевают в 1,3 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 65 лет [6, 7].

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

C16 – ЗНО желудка:

C16.1 – ЗНО дна желудка;

C16.2 – ЗНО тела желудка;

C16.3 – ЗНО преддверия привратника;

C16.4 – ЗНО привратника;

C16.5 – ЗНО малой кривизны желудка неуточненной части;

C16.8 – ЗНО большой кривизны желудка неуточненной части;

C16.8 – поражение желудка, выходящее за пределы вышеуказанных областей;

C16.9 – ЗНО желудка неуточненной локализации.

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

1.5.1. Международная гистологическая классификация эпителиальных опухолей и прединвазивных процессов (Всемирная организация здравоохранения, 2019) с кодами Международной классификации болезней – онкология

Доброкачественные эпителиальные опухоли и прединвазивные процессы

8148/0 Железистая интраэпителиальная опухоль низкого риска малигнизации

- 8148/2 Железистая интраэпителиальная опухоль высокого риска малигнизации
- 8213/0 Зубчатая дисплазия низкого риска малигнизации*
- 8213/2 Зубчатая дисплазия высокого риска малигнизации*
- Дисплазия кишечного типа
- Дисплазия ямочного типа (желудочного типа)
- Дисплазия желудочных крипт
- 8144/0 Аденома кишечного типа низкого риска малигнизации*
- 8144/2 Аденома кишечного типа высокого риска малигнизации*
- Спорадическая желудочная аденома кишечного типа
- Синдромная желудочная аденома кишечного типа
- 8210/0 Аденоматозный полип с дисплазией низкого риска малигнизации*
- 8210/2 Аденоматозный полип с дисплазией высокого риска малигнизации*

Злокачественные эпителиальные опухоли

- 8140/3 Аденокарцинома без дополнительного уточнения (БДУ)
- 8211/3 Тубулярная аденокарцинома
- 8214/3 Париетальноклеточный рак
- 8255/3 Аденокарцинома смешанного строения
- 8260/3 Папиллярная аденокарцинома БДУ
- 8265/3 Микропапиллярный рак БДУ
- 8430/3 Мукоэпидермоидный рак
- 8480/3 Слизистая (муцинозная) аденокарцинома
- 8490/3 Перстневидноклеточный рак
- 8490/3 Диффузный рак (poorlycohesivecarcinoma)
- 8512/3 Медуллярный рак с лимфоидной стромой
- 8576/3 Гепатоидная аденокарцинома
- Панетоклеточный рак
- 8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ
- 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
- 8020/3 Недифференцированный рак БДУ
- 8014/3 Крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом
- 8022/3 Плеоморфный рак
- 8033/3 Саркоматоидный рак
- 8035/3 Рак с остеокластоподобными гигантскими клетками
- 8976/1 Гастробластома*
- 8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ
- 8240/3 Нейроэндокринная опухоль G1
- 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G2
- 8249/3 Нейроэндокринная опухоль G3
- 8153/3 Гастронома БДУ
- 8156/3 Соматостатинома БДУ
- 8241/3 Энтерохромоафинноклеточный карциноид
- 8242/3 Энтерохромоафинноподобный клеточный карциноид
- 8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ
- 8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак
- 8041/3 Мелкоклеточный нейроэндокринный рак
- 8154/3 Смешанное нейроэндокринное-нейроэндокринное новообразование (MiNEN)

*Нозологические единицы, впервые включенные в настоящую классификацию Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (2019 г.) [8].

1.5.2. Гистологическая классификация инвазивного РЖ по Лаурену (P. Laurén, 1965)

1. **Кишечный тип:** аденокарцинома представлена разнокалиберными папиллярными и/или железистыми структурами, а также солидными участками, выраженность слизеобразования не имеет значения (прототип – аденокарцинома кишечного типа).

2. **Диффузный тип:** аденокарцинома представлена диффузно растущими клетками с переменным содержанием внутри- и внеклеточного муцина, без формирования железистых, папиллярных или солидных участков строения; клетки опухоли могут иметь как перстневидную, так и не-

перстневидную морфологию (прототип – перстневидноклеточный рак).

3. **Смешанный тип:** аденокарцинома представлена разными сочетаниями участков кишечного и диффузного типов.

4. **Неклассифицируемый тип:** к данному типу относятся все виды РЖ, не имеющие морфологических характеристик ни одного из описанных выше типов [3].

Применение иных морфологических классификационных схем РЖ (Goseki, Ming и др.) допустимо, однако не является обязательным элементом гистологического заключения.

1.5.3. Макроскопическая классификация РЖ

1. «Ранний» РЖ (T1N0–3M0).

Тип 0 – поверхностные плоские опухоли:

- Тип 0–I – возвышенный (высота опухоли в 2 и более раза превышает толщину слизистой оболочки);
- Тип 0–II – поверхностный:
 - 0–IIa – приподнятый тип;
 - 0–IIb – плоский тип;
 - 0–IIc – углубленный тип;
- Тип 0–III – изъязвленный (язвенный дефект слизистой оболочки).

2. Распространенный РЖ.

Тип I – грибовидный или полиповидный;

Тип II – язвенный с четко очерченными краями (блюдецобразный);

Тип III – язвенно-инфильтративный;

Тип IV – диффузно-инфильтративный (*linitis plastica*);

Тип V – неклассифицируемые опухоли.

1.5.4. Японская классификация регионарных лимфатических узлов желудка

Стандартную анатомическую номенклатуру лимфатической системы желудка редко используют при лечении пациентов с РЖ, поскольку она не отражает последовательность лимфооттока и прогностическую роль метастатического поражения той или иной группы лимфатических узлов (ЛУ) в зависимости от локализации опухоли в желудке. Кроме того, возникла необходимость систематизации объемов вмешательства на лимфатической системе. Наиболее удачной с практической точки зрения является классификация Японской ассоциации по изучению РЖ (Japanese Gastric Cancer Association, 1998); табл. 1 [9].

В настоящее время обозначение групп ЛУ по номерам принято большинством хирургов-онкологов и рекомендовано международным сообществом для классификации объемов лимфодиссекции при РЖ. Принадлежность той или иной группы ЛУ к I, II или III этапу лимфооттока может меняться в зависимости от локализации опухоли в желудке.

В соответствии с вышеописанной классификацией определяют объемы лимфодиссекции при РЖ:

- D0 – отсутствие лимфодиссекции либо неполное удаление ЛУ I этапа;
- D1 (стандартная лимфодиссекция) – удаление ЛУ I этапа (группы №1–6);
- D2 (расширенная лимфодиссекция) – удаление ЛУ I и II этапов (перигастральные, ЛУ по ходу ветвей чревного ствола и гепатодуоденальной связки, группы №1–11, 12a, 14v)*;
- D3 (парааортальная лимфодиссекция) – удаление ЛУ I, II и III этапов**.

Примечания:

- *объем D2-лимфодиссекции варьирует в зависимости от локализации опухоли в желудке и типа хирургического вмешательства (дистальная или проксимальная субтотальная резекция, гастрэктомия – ГЭ);
- при «раннем» РЖ допускается неполное удаление ЛУ II этапа – так называемая лимфодиссекция D1+ (см. раздел 3.1);
- **удаление 13, 14a, 15-й групп ЛУ не входит в объем D3-лимфодиссекции в связи с крайне неблагоприятным прогнозом при их метастатическом поражении;

Таблица 1. Принадлежность регионарных ЛУ желудка к I, II или III этапу лимфооттока в зависимости от локализации опухоли
Table 1. The regional I, II and III range lymph nodes which drain the stomach, depending on the location of the tumor

Группы ЛУ	Локализация опухоли					
	UML	L, LD	LM, M, ML	MU, UM	U	E
№1 – правые паракардиальные	1	2	1	1	1	
№2 – левые паракардиальные	1	M*	3	1	1	
№3 – малой кривизны	1	1	1	1	1	
№4sa – коротких желудочных сосудов	1	M	3	1	1	
№4sb – левые желудочно-сальниковые	1	3	1	1	1	
№4d – правые желудочно-сальниковые	1	1	1	1	2	
№5 – надпривратниковые	1	1	1	1	3	
№6 – подпривратниковые	1	1	1	1	3	
№7 – левой желудочной артерии	2	2	2	2	2	
№8a – общей печеночной артерии (передневерхние)	2	2	2	2	2	
№8p – общей печеночной артерии (задние)	3	3	3	3	3	
№9 – чревного ствола	2	2	2	2	2	
№10 – ворот селезенки	2	M	3	1	1	
№11p – проксимального отдела селезеночной артерии	2	2	2	2	2	
№11d – дистального отдела селезеночной артерии	2	M	3	2	2	
№12a – левые гепатодуоденальные	2	2	2	2	3	
№12b, p – задние гепатодуоденальные	3	3	3	3	3	
№13 – ретропанкреатические	3	3	3	M	M	
№14v – по ходу верхней брыжеечной вены	2	2	3	3	M	
№14a – по ходу верхней брыжеечной артерии	M	M	M	M	M	
№15 – средние ободочные	M	M	M	M	M	
№16a1 – аортального отверстия диафрагмы	M	M	M	M	M	
№16a2, b1 – средние парааортальные	3	3	3	3	3	
№16b2 – нижние парааортальные	M	M	M	M	M	
№17 – передние панкреатические	M	M	M	M	M	
№18 – нижние панкреатические	M	M	M	M	M	
№19 – поддиафрагмальные	3	M	M	3	3	2
№20 – пищевого отверстия диафрагмы	3	M	M	3	3	1
№110 – нижние параэзофагеальные	M	M	M	M	M	3
№111 – наддиафрагмальные	M	M	M	M	M	3
№112 – задние медиастинальные	M	M	M	M	M	3

Примечание. U – верхняя треть желудка, M – средняя треть желудка, L – нижняя треть желудка, D – переход на ДПК, E – распространение на пищевод.
 *M – поражение ЛУ классифицируется как отдаленные метастазы.

- согласно TNM-классификации (Международная классификация стадий развития раковых опухолей) Международного союза по борьбе с раком (Union for International Cancer Control – UICC) поражение ЛУ 3-го порядка классифицируется как M1.

1.5.5. Стадирование РЖ по системе TNM

Стадирование РЖ основывается на результатах клинического обследования (cTNM) [3]; при отсутствии отдаленных метастазов окончательная стадия устанавливается после операции по результатам гистологического исследования операционного материала (pTNM), при котором должны быть оценены следующие параметры:

1) глубина инвазии опухоли в стенку желудка и выход за ее границы (категория T);

2) количество удаленных ЛУ и количество лимфоузлов, пораженных метастазами (категория N); для определения категории N необходимо исследовать не менее 16 удаленных ЛУ.

В тех случаях, когда опухоль оценивают во время или сразу после комбинированного или комплексного лечения, значения категорий cTNM или pTNM сопровождаются пре-

фиксом «у». Значения ycTNM или urTNM характеризуют распространенность опухоли на момент исследования.

При вовлечении в опухолевый процесс зоны пищевода-желудочного перехода (ПЖП) аденокарциному, центр которой расположен на 2–5 см ниже анатомической границы ПЖП (III тип по Зиверту), классифицируют и лечат как РЖ. Если центр аденокарциномы, вовлекающей зону ПЖП, расположен на уровне зубчатой линии, т.е. в пределах 2 см ниже и 1 см выше анатомической границы ПЖП (II тип по Зиверту), или в нижней трети пищевода выше анатомической границы ПЖП в пределах 1–5 см (I тип по Зиверту), процесс классифицируют и лечат как рак пищевода.

Тактика лечения локализованных форм аденокарциномы кардиоэзофагеального перехода I и II типов по Зиверту аналогична тактике лечения рака пищевода, лечение диссеминированных и метастатических форм – аналогично лечению диссеминированного РЖ [3].

Классификация РЖ по системе TNM и группировка по стадиям согласно 8-й редакции Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer) представлены в табл. 2, 3.

Таблица 2. TNM-классификация согласно Американскому объединенному комитету по раку (8-е изд., 2017)
Table 2. The TNM Classification according to the American Joint Committee on Cancer (8th edition, 2017)

Классификация TNM	
T – характеристика первичной опухоли, т.е. максимальная глубина инвазии опухоли в стенку желудка	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Данных о наличии первичной опухоли не выявлено
Tis	Карцинома in situ (опухоль в пределах слизистой оболочки без инвазии собственной пластинки)/тяжелая дисплазия
T1	Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки, подслизистый слой
T1a	Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки
T1b	Опухоль захватывает подслизистый слой
T2	Опухоль захватывает мышечный слой
T3	Опухоль захватывает субсерозную оболочку без инвазии в висцеральную брюшину или прилежащие структуры; к опухолям этой группы относятся также опухоли с инвазией желудочно-ободочной и желудочно-печеночной связки, большого и малого сальников без поражения висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры; при наличии опухолевой перфорации брюшины, покрывающей связки желудка или сальник, опухоль классифицируется как T4
T4	Опухоль распространяется на серозную оболочку (висцеральная брюшина) или соседние структуры (интрамуральное распространение опухоли на ДПК или пищевод не считается распространением на соседние структуры, но используются для характеристики T в случае максимальной глубины инвазии в любой из этих областей)
T4a	Опухоль распространяется на серозную оболочку (висцеральная брюшина)
T4b	Опухоль распространяется на соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство
N – характеристика состояния регионарных ЛУ (для точной оценки pN необходимо иссечение и исследование не менее 16 лимфоузлов)	
Nx	Регионарные ЛУ не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных ЛУ
N1	Поражение 1–2 регионарных ЛУ
N2	Поражение 3–6 регионарных ЛУ
N3	Поражение 7 и более регионарных ЛУ
	• N3a: поражение 7–15 регионарных ЛУ
	• N3b: поражение 16 и более регионарных ЛУ
M – характеристика отдаленных метастазов	
Mx	Наличие отдаленных метастазов установить невозможно
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Наличие отдаленных метастазов или наличие опухолевых клеток в смывах/биоптатах с брюшины

Таблица 3. РЖ: группировка по стадиям (прогностическим группам)
Table 3. Gastric cancer (GC): stage grouping (prognostic groups)

Стадирование РЖ по системе TNM (8-е изд., 2017)											
клиническое				патоморфологическое				после неоадьювантной терапии			
Стадия	cT	cN	cM	Стадия	pT	pN	M	Стадия	ypT	ypN	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	–	–	–	–
I	T1	N0	M0	IA	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0		T1	N1	M0		T2	N0	M0
					T2	N0	M0		T1	N1	M0
IIA	T1	N1, N2, N3	M0	IIA	T1	N2	M0	II	T3	N0	M0
	T2	N1, N2, N3	M0		T2	N1	M0		T2	N1	M0
					T3	N0	M0		T1	N2	M0
IIB	T3	N0	M0	IIB	T1	N3a	M0	II	T4a	N0	M0
	T4a	N0	M0		T2	N2	M0		T3	N1	M0
					T3	N1	M0		T2	N2	M0
					T4a	N0	M0		T1	N3	M0

Таблица 3. РЖ: группировка по стадиям (прогностическим группам). Окончание
Table 3. Gastric cancer (GC): stage grouping (prognostic groups). The ending

Стадирование РЖ по системе TNM (8-е изд., 2017)											
клиническое				патоморфологическое				после неoadъювантной терапии			
Стадия	cT	cN	cM	Стадия	pT	pN	M	Стадия	ypT	ypN	M
III	T3	N1, N2 или N3	M0	IIIA	T2	N3a	M0	III	T4a	N1	M0
					T3	N2	M0		T3	N2	M0
					T4a T4b	N1 или N2 N0	M0		T2	N3	M0
	T4a	N1, N2 или N3	M0	IIIB	T1 T2	N3b N3b	M0		T4b T4b	N0 N1	M0
					T3 T4a	N3a N3a	M0		T4a	N2	M0
					T4b	N1 или N2	M0		T3	N3	M0
	IIIC	T3 T4a	N3b N3b	M0	T4b T4b	N2 N3	M0				
		T4b	N3a или N3b	M0	T4a	N3	M0				
		IVa	T4b	Любое N	M0	IV	Любое T		Любое N	M1	
	IVb	Любое T	Любое N	M1	IV	Любое T	Любое N		M1		

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

Клинические симптомы при РЖ можно разделить на симптомы общего характера (общая слабость, прогрессирующее похудение, ухудшение аппетита, тошнота, анемия, боли в эпигастральной области) и симптомы, обусловленные локализацией, формой роста опухоли, метастазированием. При

локализации опухоли в кардиоэзофагеальном отделе возникает дисфагия, при раке антрального отдела желудка с пилоростенозом – тошнота и рвота съеденной пищей. Изъязвленный рак чаще осложняется кровотечением и перфорацией, диффузно-инfiltrативный рак, приводящий к уменьшению объема желудка, сопровождается чувством переполнения после приема небольшого объема пищи [11–13].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

- 1) данные анамнеза;
- 2) данные физикального обследования и инструментального исследования;
- 3) данные патологоанатомического исследования.

2.1. Жалобы и анамнез

• **Рекомендуются** тщательный сбор жалоб и анамнеза у всех пациентов с предполагаемым диагнозом РЖ с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [4, 5].

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

2.2. Физикальное обследование

• **Рекомендуется** у всех пациентов с диагнозом РЖ провести тщательное физикальное обследование, включая оценку общего состояния по шкале Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) [см. Приложение Г1] и оценку нутритивного статуса пациента по шкале NRS-2002 (см. Приложение Г2), с целью определения тактики сопроводительной терапии и программы нутритивной поддержки (НП) [4, 5].
УУР С (УДД 5).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

• **Рекомендуется** всем пациентам с диагнозом РЖ выполнять общий (клинический) анализ крови развернутый и анализ крови биохимический общетерапевтический, коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза), общий (клинический) анализ мочи с целью

выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [4, 5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: развернутые клинический и биохимический общетерапевтический анализы крови, исследование свертывающей системы крови, анализ мочи выполняются перед планированием любого метода лечения. У пациентов, получающих химиотерапию (ХТ), перед каждым курсом выполняются клинический и биохимический анализы крови, остальные – по показаниям.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

• **Рекомендуется** всем пациентам с диагнозом РЖ выполнять эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) с мультифокальной биопсией опухоли в 6–8 участках с целью определения локализации первичной опухоли в желудке и получения морфологической верификации [5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: эндоскопическое исследование – наиболее информативный метод исследования для диагностики РЖ, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить ее размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования. Для получения достаточного количества материала требуется выполнение 6–8 биопсий стандартными эндоскопическими щипцами. При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат биопсии, что требует повторной глубокой биопсии. Эффективность метода возрастает при

использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной визуализации, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики). У пациентов, получающих паллиативную лекарственную терапию, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с целью оценки эффективности терапии выполняется по клиническим показаниям.

• **Рекомендовано** ЭГДС дополнить эндосонографией с целью определения дистальной и проксимальной границы опухоли, индекса T и N [4, 5, 14–17].

УУР В (УДД 1).

• Пациентам с «ранним» РЖ (T1N0–3M0) **рекомендуется** выполнять эндосонографию желудка в случаях, когда планируется выполнение эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка (endoscopic mucosal resection – EMR) или эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка с диссекцией подслизистого слоя (endoscopic submucosal dissection – ESD) [4, 5, 14–17].

УУР В (УДД 1).

Комментарии: эндоскопическое ультразвуковое исследование – УЗИ (эндосонография), выполняемое до начала лечения, позволяет определить глубину инвазии опухоли (T-стадия) и наличие патологически измененных или увеличенных вовлеченных лимфоузлов (N-стадия), а также прорастание опухоли в соседние структуры. Данный метод имеет особое значение при «раннем» РЖ (cT1s–T1aN0M0), когда точное определение глубины инвазии и распространенности процесса позволяет планировать органосохранное лечение (эндоскопическая резекция).

• **Рекомендуется** выполнять рентгеноскопию пищевода, желудка, ДПК при распространении опухоли на пищевод и/или ДПК для планирования доступа и объема операции или при наличии симптомов опухолевого стеноза [11–13].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: полипозиционное рентгеноконтрастное исследование позволяет определить локализацию и протяженность опухолевого поражения, выявить распространение на пищевод и ДПК, оценить выраженность и протяженность стеноза. Рентгенологическое исследование обладает высокой эффективностью при диффузно-инfiltrативном РЖ, когда из-за подслизистого роста результаты биопсии могут быть отрицательными. Выполнение рентгенографии при «раннем» РЖ нецелесообразно ввиду низкой информативности.

• Всем пациентам с диагнозом РЖ с целью первичной оценки распространенности опухоли **рекомендуется** выполнять УЗИ надключичных зон и при невозможности своевременного выполнения компьютерной томографии (КТ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ) – брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза [4, 5, 18].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: трансабдоминальное УЗИ позволяет выявлять метастатическое поражение печени, увеличение перигастральных и забрюшинных ЛУ, яичников, асцит, а также прорастание опухоли за пределы стенки органа и вовлечение соседних структур. Достоинства метода – неинвазивный характер, простота и доступность исследования, а основные недостатки – влияние субъективных и объективных факторов на точность получаемых сведений (особенности телосложения пациента, подготовленность к исследованию, технические характеристики аппаратуры и опыт врача).

• Всем пациентам с диагнозом РЖ **рекомендуется** выполнять КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным и пероральным контрастированием для оценки распространенности опухолевого процесса и планирования лечения [4, 5, 19–21].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным и пероральным контрастированием является стандартом уточняющей диагностики при РЖ в большинстве развитых стран. На практике при не-

возможности своевременного выполнения КТ/МРТ данные исследования могут быть отчасти заменены УЗИ органов брюшной полости, малого таза и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях у пациентов в ситуациях, когда выявление метастазов не имеет клинического значения (например, пациенты с отдаленными метастазами, получающие паллиативную ХТ для оценки динамики процесса [22, 23]).

• Пациентам с диагнозом РЖ IV–III стадий **рекомендуется** выполнять диагностическую лапароскопию с забором смывов с брюшины для цитологического исследования (определения) свободных опухолевых клеток в лаваже и забором материала обнаруженных изменений для патологоанатомического исследования с целью выявления перитонеальной диссеминации и свободных опухолевых клеток в смыве с брюшины [5, 24–28].

УУР А (УДД 1).

Комментарии: диагностическая лапароскопия – наиболее точный метод предоперационной диагностики перитонеальной диссеминации, он также позволяет определить локализацию и распространение на серозную оболочку первичной опухоли. Диагностическая лапароскопия должна сопровождаться забором материала для патологоанатомического исследования обнаруженных изменений и забором смывов с брюшины для цитологического исследования – определения свободных опухолевых клеток в лаваже. Цитологическое исследование смывов из брюшной полости является обязательным элементом стадирования опухоли. Выявление опухолевых клеток в смыве из брюшной полости расценивается как M1 и требует соответствующего лечения [4, 5, 26, 27]. Диагностическая лапароскопия – наиболее информативный метод оценки эффективности ХТ при перитонеальной диссеминации опухоли. Процедура обязательна при тотальном и субтотальном поражении желудка.

• С целью оценки распространенности опухолевого процесса при планировании специфического противоопухолевого лечения всем пациентам с диагнозом РЖ **рекомендуется** оценить статус ЛУ шеи с помощью УЗИ [29].

УУР С (УДД 5).

• **Рекомендуется** при выявлении по данным КТ или МРТ очагов, подозрительных на метастатические, выполнить их биопсию под контролем УЗИ/КТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения, например, переводит процесс из локализованного в диссеминированный или очаг является единственным проявлением болезни [4, 5].

УУР С (УДД 5).

• **Рекомендуется** выполнить позитронно-эмиссионную томографию, ассоциированную с КТ, при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения, – с целью подтверждения M1 и определения показаний к хирургическому лечению или лучевой терапии [30, 31].

УУР С (УДД 5).

• **Рекомендуется** при подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса пациента по показаниям проводить дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, ультразвуковую доплерографию нижних конечностей, консультации врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога и иные диагностические исследования, необходимые для оценки состояния пациента в конкретной клинической ситуации [11–13].

УУР С (УДД 5).

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Патологоанатомическое исследование

• У всех пациентов с диагнозом РЖ после хирургического лечения **рекомендуется** проводить патологоанатомическое исследование операционного материала, в заключении рекомендуется отразить следующие характеристики для определения стадии заболевания и прогноза [7, 8]:

- Гистологический тип опухоли: номенклатура классификации ВОЗ (2019 г.) [8].
- Наличие перстневидных клеток в опухоли: не выявлено/доля перстневидных клеток <50% (аденокарцинома с перстневидноклеточным компонентом)/перстневидноклеточный рак.
- Grade (если применимо): указать только одну степень злокачественности – наихудшую (доля наиболее агрессивного компонента должна быть не менее 15% от объема инвазивной опухоли).
- Опухоль прорастает в: собственную пластинку слизистой оболочки/мышечную пластинку слизистой оболочки/подслизистый слой/мышечный слой/субсерозный слой/серозный слой.
- Прорастание в соседние структуры: не выявлено/в селезенку/поперечную ободочную кишку/печень/диафрагму/поджелудочную железу/брюшную стенку/надпочечник/почку/тонкую кишку/забрюшинную клетчатку/иное (указать).
- Прорастание в сальники: не выявлено/большой сальник без прорастания брюшины (и в брюшину сальника)/малый сальник без прорастания брюшины (и в брюшину сальника).
- Распространение опухоли на стенку ДПК: не выявлено/прорастает слизистую оболочку/подслизистый слой/мышечную оболочку/серозную оболочку.
- Распространение на стенку пищевода: не выявлено/прорастает в слизистую оболочку/подслизистый слой/мышечную оболочку/адвентицию.
- Тип по Лаурену – кишечный/диффузный/смешанный/неклассифицируемый.
- Проксимальный край резекции – R0/R1/R2.
- Дистальный край резекции – R0/R1/R2.
- Циркулярный край резекции (только для кардиальных опухолей) – расстояние в миллиметрах (мм).
- Слизистая оболочка желудка вне опухоли.
- Лимфо/вазкулярная инвазия.
- Перинеуральная инвазия.
- Лечебный патоморфоз опухоли (К. Vaskeg и соавт., A. Mandard и соавт. [32, 33]).
- Количество исследованных ЛУ (должно быть исследовано не менее 16 ЛУ).
- Количество пораженных ЛУ.
- Количество ЛУ с метастазами или изолированными опухолевыми клетками.
- ЛУ по группам (если были маркированы по группам клиницистом) [3–5, 8, 9, 34, 35].

УРС С (УДД 5).

Комментарии: принимая во внимание требования последней классификации ВОЗ (2019 г.), гистологическую градацию аденокарциномы желудка предпочтительно выполнять бинарно, разделяя опухоли на карциномы низкой (low grade) или высокой (high grade) степени злокачественности, заменив применяемую ранее четырехступенчатую схему градации. С целью преемственности схем градации в Приложении Г3 приведена гистологическая градация аденокарцином желудка.

Необходимо отметить, что отдельные виды карцином желудка либо всегда имеют единственную (неизменную) степень злокачественности, либо, в связи со значительной редкостью, не имеют ее вовсе. В связи с данными особенностями указывать степень злокачественности в гистологическом заключении для приведенных ниже новообразований необязательно: микропапиллярный рак, перстневидноклеточный рак (G3), медуллярный рак с лимфоидной стромой (G3), гепатоидная аденокарцинома, недифференцированный рак (G4), плеоморфный рак (G4), саркоматоидный рак, рак с остеокластоподобными гигантскими клетками, крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом, гастробластома, крупноклеточный нейроэндокринный рак (G3), мелкоклеточный рак (G3).

В новообразованиях смешанного строения (например, MiNEN) степень злокачественности должна быть указа-

на для каждого компонента отдельно. Прогноз заболевания оценивается с учетом наиболее злокачественного компонента опухоли смешанного строения.

Клинико-морфологические особенности злокачественных эпителиальных новообразований желудка

Тубулярная аденокарцинома – наиболее частая разновидность аденокарциномы желудка (45–64% случаев), прогноз которой напрямую ассоциирован со степенью злокачественности опухоли.

Диффузный рак (включая перстневидноклеточный рак) – второй по частоте встречаемости гистологический тип аденокарциномы желудка (20–54% случаев), всегда имеющий низкую дифференцировку и высокую степень злокачественности.

Слизистая (муцинозная) аденокарцинома – частота встречаемости этого варианта аденокарциномы находится в пределах 2,1–8,1%; генетически данный тип рака отличается от аденокарцином кишечника или диффузного типа (по Лаурену).

Папиллярная аденокарцинома – частота встречаемости данного вида РЖ не превышает 10%; несмотря на высокую дифференцировку, опухоль отличается высокой частотой метастатического поражения печени и неблагоприятным прогнозом.

Аденокарцинома смешанного строения – опухоль встречается в 6–22% случаев и состоит не менее чем из двух самостоятельных гистологических вариантов аденокарциномы. Прогноз смешанных аденокарцином менее благоприятен по сравнению с монокомпонентными аналогами.

Медуллярный рак с лимфоидной стромой – аденокарцинома, канцерогенез которой ассоциирован с вирусом Эпштейна–Барр; частота встречаемости медуллярного рака составляет 1–7%; несмотря на низкую степень дифференцировки, опухоль отличается благоприятным прогнозом; в сомнительных случаях для верификации диагноза рекомендуется применение флуоресцентной *in situ* гибридизации (EBER – ранние EBV-транскрипты [EBV-early transcripts]).

Микропапиллярный рак – как самостоятельная опухоль (а не минорный компонент более частых аденокарцином) данный вид РЖ встречается сравнительно редко и отличается высокой частотой развития лимфогенных метастазов.

Плоскоклеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак – редкие гистологические варианты РЖ, которые могут отличаться более агрессивным течением по сравнению с типичной аденокарциномой сходной стадии.

Мукоэпидермоидный рак, панетоклеточный рак, париетальноклеточный рак, гепатоидная аденокарцинома, рак с остеокластоподобными гигантскими клетками, крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом, плеоморфный рак, саркоматоидный (веретенноклеточный) рак – крайне редкие разновидности РЖ; в части случаев для верификации диагноза обязательно применение дополнительных морфологических методов исследования.

Недифференцированный (анапластический) рак – всегда является диагнозом исключения и может быть поставлен только при полном исключении аденогенной, плоскоклеточной, нейроэндокринной или иной специализированной дифференцировки опухоли с помощью дополнительных морфологических методов исследования; опухоль отличается более агрессивным течением по сравнению с типичной аденокарциномой сходной стадии.

Гастробластома – крайне редкая бифазная опухоль, ассоциированная с транслокацией MALAT-GLII и отличающаяся преимущественным поражением мужчин, молодым возрастом пациентов (медиана – 27 лет); для постановки диагноза необходимо выявление транслокации MALAT-GLII; в связи с редкостью выявления в настоящее время прогноз не может быть определен [3–5, 8, 9, 34, 35].

2.5.2. Оценка лечебного патоморфоза

- У всех пациентов с диагнозом РЖ, которым перед операцией проводили курсы ХТ или лучевой терапии,

рекомендуется оценка лечебного эффекта (патоморфоза) в операционном материале в соответствии с классификацией К. Веcker и соавт. [32] или А. Мандард и соавт. [33] (см. Приложение Г4).

УУР В (УДД 4).

Комментарии: в настоящее время в мировой практике отсутствует общепринятая схема оценки лечебного патоморфоза (Tumor Regression Grade – TRG) в карциномах желудка. Тем не менее экспертная панель ВОЗ предлагает использовать хорошо себя зарекомендовавшие схемы, предложенные К. Веcker и соавт. или А. Мандард и соавт. Использование схем оценки лечебного эффекта по Е.Ф. Лушиникову или Г.А. Лавниковой не рекомендуется. Оценка лечебного эффекта может проводиться только при исследовании операционного материала и только в инвазивном компоненте остаточной опухоли (требуется тотальное исследование ложа остаточной карциномы).

2.5.3. Дополнительные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования

- С целью определения показаний к таргетной терапии, в случае местно-распространенной неоперабельной или

диссеминированной аденокарциномы при исследовании операционного или биопсийного материала **рекомендуются**:

1) патологоанатомическое исследование белка к рецепторам HER2/neu с применением иммуногистохимических методов или определение амплификации гена HER2 методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH) для определения показаний к назначению трастузумаба** [36];

2) определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом полимеразной цепной реакции или дефицита репарации неспаренных оснований ДНК для определения показаний к назначению иммунотерапии [37];

3) определение экспрессии белка PD-L1 иммуногистохимическим методом в блоках опухоли для определения показаний к назначению антител моноклональных (ингибиторов рецепторов PD-1). Результат является положительным, если комбинированный показатель позитивности (CPS) ≥ 1 . CPS – это отношение числа PD-L1-окрашенных клеток (включая опухолевые, лимфоциты, макрофаги) к общему числу опухолевых клеток, умноженное на 100 [4, 5, 38].

УУР С (УДД 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Хирургическое лечение

3.1.1. Эндоскопическое лечение «раннего» РЖ (cTis–T1aN0M0)

- **Рекомендуется** выполнять лечение «раннего» РЖ (cTis–T1aN0M0) с помощью эндоскопических методов у отобранной группы пациентов в соответствии с критериями для EMR и ESD (см. ниже «Критерии отбора пациентов для EMR или ESD») [39–43].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: важной клинической особенностью «раннего» РЖ является низкая частота лимфогенного метастазирования. Общая частота поражения регионарных ЛУ при опухолях категории T1 не превышает 10–15%. При инвазии в пределах слизистой слоя этот показатель составляет около 3%, а при вовлечении подслизистого достигает 20%. При сочетании таких признаков, как инвазия в пределах слизистой оболочки, размеры опухоли до 2 см, I, Па–b тип роста, высокая или умеренная степень дифференцировки, метастазы в ЛУ практически не встречаются [39, 40].

Критерии отбора пациентов для EMR или ESD [39, 40]:

- инвазия в пределах слизистой оболочки (включая рак in situ; T1a);
- аденокарцинома высокой или умеренной степени дифференцировки;
- I, Па–b типы опухоли размером до 2 см без изъязвления;
- отсутствие клинически определяемых (эндосонография, КТ) метастазов в регионарных лимфоузлах.

Показания к эндоскопическому лечению могут быть расширены у пациентов с высоким риском хирургического вмешательства. При планировании эндоскопического лечения всем пациентам выполняют комплексное эндоскопическое обследование с использованием современных методик (рентгеновская КТ, увеличительная эндоскопия, узкоспектральная визуализация, хромоэндоскопия, эндосонография) для оценки глубины инвазии и определения истинных границ поражения, включая очаги тяжелой дисплазии [39, 40].

Варианты эндоскопического лечения:

- **Рекомендуется** выполнение EMR/ESD при размерах опухоли до 10–15 мм и макроскопическом типе роста 0–Па [39, 40].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** выполнение ESD при опухолях большей протяженности, но соответствующих критериям отбора пациентов для EMR/ESD [40].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** подготовка пациента к EMR/ESD как к открытой операции [40].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: наиболее частые осложнения эндоскопического лечения – кровотечение и перфорация, поэтому пациент должен быть подготовлен к эндоскопической резекции слизистой как к открытой операции. В большинстве случаев кровотечение удается остановить с помощью эндоскопических методов гемостаза. После операции назначают ингибиторы протонной помпы до полного рубцевания образовавшегося дефекта слизистой оболочки.

- **Рекомендовано** патологоанатомическое исследование операционного материала – удаленного фрагмента слизистой оболочки, при обнаружении инвазии опухоли в подслизистый слой, опухолевых клеток по краю резекции, размере опухоли более 2 см, выявлении низкодифференцированных форм или наличии лимфо/васкулярной инвазии рекомендовано повторное хирургическое лечение [4, 5].

УУР С (УДД 5).

3.1.2. Хирургическое лечение при «раннем» РЖ

- **Рекомендуется** выполнять хирургическое лечение «раннего» РЖ (cTis–T1aN0M0) у пациентов, не соответствующих критериям отбора для эндоскопического лечения или при отсутствии технических возможностей для выполнения эндоскопической резекции слизистой оболочки [4, 5, 40, 44–47].

УУР В (УДД 2).

Комментарии: при «раннем» РЖ у пациентов, не соответствующих критериям отбора для эндоскопического лечения, показано хирургическое вмешательство.

Стандартный объем операции при лечении «раннего» рака аналогичен объему при распространенном раке и включает субтотальную резекцию желудка или ГЭ с лимфаденэктомией. Учитывая низкую частоту поражения ЛУ 2-го порядка, согласно рекомендациям Японской ассоциации по изучению РЖ адекватным и достаточным объемом лимфаденэктомии при опухолях T1 является удаление перигастральных ЛУ, а также ЛУ групп №7, 8а, 9 (лимфаденэктомия D1+) [40].

Лапароскопическая дистальная субтотальная резекция при «раннем» РЖ не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и летальности и не ухудшает прогноз. Лапароскопическая дистальная субтотальная резекция желудка при «раннем» РЖ может быть рекомендована как стандартный вариант хирургического лечения наряду с обычными открытыми вмешательствами [44, 45].

3.1.3. Хирургическое лечение пациентов с РЖ при стадии \geq Т1b

• **Рекомендуется** выполнять хирургическое вмешательство при РЖ Т1b–4NлюбоеM0 [4, 5, 40–49].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: онкологические противопоказания к хирургическому вмешательству при РЖ – наличие отдаленных метастазов. Операцию в этих случаях выполняют по витальным показаниям пациентам с осложненным течением опухолевого процесса (перфорация, кровотечение, стеноз) в резекционном объеме, лимфодиссекция не показана.

Локальное лечение (хирургия, радиочастотная абляция, стереотаксическая лучевая терапия) олигометастатической болезни может иметь место у тщательно отобранных пациентов с хорошим ответом на лекарственную терапию и с возможностью достижения статуса R0 после хирургического вмешательства. В случаях прогрессирования заболевания в виде изолированного метастатического поражения яичников пациенткам может быть выполнено их хирургическое удаление, однако тактика должна быть обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме [5].

При непосредственном распространении опухоли на соседние органы и анатомические структуры (печень, поджелудочную железу, ободочную кишку, диафрагму) выполняют комбинированные операции [40, 46–48].

Планирование и реализация хирургического лечения при РЖ включают несколько этапов: выбор оперативного доступа, выбор объема операции на органе, вмешательство на лимфатических путях (лимфодиссекция), выбор способа реконструкции.

3.1.3.1. Выбор оперативного доступа

• Пациентам с «ранним» РЖ, которым невозможно выполнение EMR/ESD, **рекомендуется** выполнять хирургическое вмешательство из открытого или лапароскопического доступа [46–48].

УУР В (УДД 2).

Комментарии: одним из оперативных доступов является лапароскопический. Выполнение резекционных вмешательств из лапароскопического доступа при раннем РЖ может быть рассмотрено как стандартная процедура наряду с открытыми вмешательствами при «раннем» дистальном РЖ [44, 45]. Роль лапароскопического доступа при операциях у пациентов с местно-распространенным РЖ исследуется [49–53]. Выполнение вмешательства из лапароскопического доступа при распространенном РЖ, а также в случаях, когда требуется ГЭ, может быть рекомендовано только в медицинских организациях с наличием достаточного оснащения и обученных специалистов.

• У пациентов с диагнозом РЖ при выполнении резекционного вмешательства из открытого доступа **рекомендуется** использовать лапаротомный или комбинированный тораколапаротомный доступ в зависимости от уровня поражения пищевода [4, 5, 46–48].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: выбор оперативного доступа при открытых операциях зависит от уровня распространения опухоли на пищевод и функционального состояния пациента.

При ограниченных опухолях, вовлекающих розетку кардии и переходящих на дистальный отдел пищевода, может использоваться тораколапаротомный доступ слева либо широкая диафрагмотомия из лапаротомного доступа.

• При раке с тотальным поражением желудка и переходом на пищевод или раке тела, распространившимся на проксимальный отдел желудка и пищевод, комбинированный абдоминотораколапаротомный доступ не улучшает отдаленные результаты в связи с ранним метастазированием в брюшной полости. В этих случаях **рекомендуется** абдоминодиастинальный доступ (в ряде случаев при высоком пересечении пищевода с целью безопасного формирования пищеводно-кишечного соустья возможно применение то-

ракотомии слева по VI межреберью [4, 5, 46–48]. При РЖ без вовлечения кардиоэзофагеального перехода и пищевода операцию целесообразно выполнять из срединного лапаротомного доступа.

УУР С (УДД 5).

3.1.3.2. Выбор объема операции на желудке

• **Рекомендуется** выполнять дистальную субтотальную резекцию желудка при раке антрального отдела желудка при отсутствии очагов тяжелой дисплазии и рака in situ в остающейся части желудка [46–48].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: допустимо выполнение дистальной субтотальной резекции у пациентов с низкими функциональными резервами при распространении опухоли на нижнюю треть тела желудка, если она имеет экзофитную или смешанную форму роста (I–II типы по Borrmann). ЛУ, не удаляемые при данной операции (левые паракардиальные, узлы в воротах селезенки), при раке нижней трети желудка поражаются крайне редко [48].

• **Рекомендуется** выполнять проксимальную субтотальную резекцию желудка при раке кардиоэзофагеального перехода, а также при небольших опухолях кардиального отдела или дна желудка экзофитной или смешанной формы роста [4, 5, 40].

УУР С (УДД 5).

• При резектабельном РЖ типа linitis plastica, недифференцированных формах рака, синдроме наследственного диффузного РЖ **рекомендуется** выполнять только ГЭ [4, 5, 40].

УУР С (УДД 5).

• **Рекомендуется** выполнять ГЭ – полное удаление желудка с регионарными ЛУ – во всех случаях, кроме рака антрального отдела желудка при отсутствии очагов тяжелой дисплазии и рака in situ в остающейся части желудка, рака кардиоэзофагеального перехода, а также небольших опухолей кардиального отдела или дна желудка экзофитной или смешанной формы роста [4, 5, 40].

УУР С (УДД 5).

• При резектабельном РЖ типа linitis plastica, недифференцированных формах рака, синдроме наследственного диффузного РЖ **рекомендуется** выполнять только ГЭ [4, 5, 40].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: объем радикальной операции по поводу РЖ должен включать:

- удаление единым блоком пораженного желудка (или соответствующей его части) с обоими сальниками, клетчаткой и ЛУ регионарных зон;
- пересечение органа на расстоянии не менее 5 см от макроскопически определяемого края опухоли с отграниченным (типы I–II по Borrmann) типом роста и не менее 6–7 см при раке язвенно-инfiltrативного и диффузного типов (типы III–IV по Borrmann). Для подтверждения радикальности операции выполняют срочное морфологическое исследование краев резекции по линии пересечения органов [4, 5].

3.1.3.3. Лимфодиссекция

• **Рекомендуется** выполнять стандартный объем лимфодиссекции – D2 при хирургическом лечении РЖ [4, 5, 40, 46–48, 54, 55].

УУР А (УДД 2).

Комментарии: поражение регионарных ЛУ при РЖ – один из ведущих прогностических факторов. Общая частота лимфогенного метастазирования при РЖ напрямую зависит от глубины инвазии. При опухолях T1 частота поражения ЛУ не превышает 10–15%, а при опухолях категории T4b достигает 90%. Наиболее часто при РЖ поражаются ЛУ 1 и 2-го порядка (№1–11) – 15,7 и 20,3% соответственно.

При опухолях желудка T1 адекватным и достаточным объемом лимфаденэктомии является удаление перигастральных ЛУ, а также ЛУ групп №7, 8а, 9 (лимфаденэктомия D1+) [40].

Стандартным объемом вмешательства на лимфатической системе при РЖ в настоящее время считают удаление ЛУ 1 и 2-го порядка – лимфодиссекция D2. Выполнение парааортальной лимфаденэктомии (D3) нецелесообразно, поскольку она не улучшает выживаемость пациентов и сопровождается большей частотой послеоперационных осложнений [55].

В настоящее время набор групп ЛУ, удаляемых в процессе лимфодиссекции, связывают не с локализацией первичной опухоли в том или ином отделе желудка, а с типом операции.

Варианты лимфодиссекции при ГЭ [40]:

- D1-лимфодиссекция – удаление ЛУ групп №1–7;
- D1+ лимфодиссекция – удаление ЛУ групп №1–7, 8а, 9, 11р (+ группы №110 при переходе опухоли на пищевод);
- D2-лимфодиссекция – удаление ЛУ групп №1–7, 8а, 9, 10, 11р, 11d и 12а (+ ЛУ групп №19, 20, 110 и 111 при переходе опухоли на пищевод).

Варианты лимфодиссекции при дистальной резекции желудка:

- D1-лимфодиссекция – удаление ЛУ групп №1, 3, 4sb, 5, 6 и 7;
- D1+ лимфодиссекция – удаление ЛУ групп №1, 3, 4sb, 5, 6, 7, 8а, 9;
- D2-лимфодиссекция – удаление ЛУ групп №1, 3, 4sb, 5, 6, 7, 8а, 9, 11р и 12а.

Варианты лимфодиссекции при проксимальной резекции желудка:

- D1-лимфодиссекция – удаление ЛУ групп №1, 2, 3а, 4sb, 4sa и 7;
- D1+ лимфодиссекция – удаление ЛУ групп №1, 2, 3а, 4sb, 4sa и 7, а также ЛУ групп №8а, 9 и 11р (+ ЛУ группы №110 при переходе опухоли на пищевод);
- D2-лимфодиссекция – не предусмотрена.

Выполнение во всех случаях спленэктомии при РЖ в настоящее время признано нецелесообразным, поскольку она не оказывает влияния на прогноз, повышает частоту осложнений и летальность [56, 57].

- **Рекомендуется** при хирургическом лечении РЖ выполнять спленэктомию при:
 - непосредственном распространении опухоли на селезенку;
 - локализации Т3–4 опухоли на задней стенке и большой кривизне верхней трети тела желудка;
 - интраоперационной травме;
 - наличии определяемых метастазов в ЛУ ворот селезенки; инвазии опухолью хвоста поджелудочной железы и селезеночных сосудов [4, 5, 56, 57].

УУР В (УДД 2).

3.2. Комбинированное лечение РЖ при отсутствии отдаленных метастазов

- **Рекомендуется** у пациентов с диагнозом РЖ проведение комбинированного лечения по одному из вариантов:
 - 1) при cT₁≥2NлюбоеM0 – периоперационная ХТ [5, 58–62];
 - 2) в случае начала лечения с R0-оперативного вмешательства и rTлюбоеN1–3M0, rT4N0M0 или rT3N0M0 при наличии одного или нескольких негативных факторов прогноза (низкодифференцированная опухоль, лимфоваскулярная, периневральная инвазия, возраст <50 лет, лимфодиссекция <D2, исследовано менее 15 лимфоузлов) – проведение адьювантной ХТ [5, 63, 64];

3) после хирургического пособия в объеме R1/2 на I этапе лечения – адьювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) [65, 66] или ХТ [63, 64].

УУР В (УДД 2).

3.2.1. Периоперационная ХТ

- **Рекомендуется** при cT₁≥2NлюбоеM0 использовать режим периоперационной ХТ – комбинацию FLOT – для улучшения выживаемости пациентов [60].

УУР А (УДД 2).

Комментарии: режим FLOT – доцетаксел** 50 мг/м² внутривенно (в/в) капельно в день 1 + #оксалиплатин** 85 мг/м²

в день 1 + #кальция фолиат** 200 мг/м² 2 ч в/в инфузия в день 1 + фторурацил** 2600 мг/м² × в/в инфузия 24 ч (допустима инфузия той же суммарной дозы фторурацила** в течение 48 ч) в день 1. Повтор каждые 2 нед.

В двух рандомизированных исследованиях показано, что проведение ХТ (режимы CF или ECF) на протяжении 8–9 нед до и после хирургического вмешательства приводит к достоверному и значимому повышению частоты R0-резекций, безрецидивной и общей выживаемости (ОВ) по сравнению с одним только хирургическим лечением. Абсолютный выигрыш в 5-летней ОВ составил 13–14% [58, 59]. В германском исследовании AIO [60] проведение 4 курсов ХТ по схеме FLOT до операции и 4 аналогичных курсов после операции привело к достоверному увеличению ОВ по сравнению с периоперационной ХТ в режиме ECF.

- **Рекомендуется** при наличии противопоказаний к применению режима FLOT (возраст, ослабленное состояние) применение режимов mFOLFOX6 или XELOX (CAPOX) для улучшения выживаемости пациентов [61, 62].

УУР В (УДД 3).

Комментарии: режим mFOLFOX6 – #оксалиплатин** 85 мг/м² в день 1 + #кальция фолиат** 400 мг/м² 2 ч в/в инфузия в день 1 + фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м² длительностью не менее 46 ч. Повтор каждые 2 нед [61].

Режим XELOX (CAPOX) – капецитабин** по 1000 мг/м² × 2 раза в день внутрь с 1 по 14-й дни цикла или с вечера 1-го дня по утрам 15-го дня цикла + #оксалиплатин** 130 мг/м² (при диссеминированном процессе допустимо снижение дозы до 100 мг/м² без потери эффективности) в/в капельно в 1-й день. Повтор каждые 3 нед [62].

3.2.2. Адьювантная ХТ

В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) показано, что дополнение хирургического лечения адьювантной ХТ улучшает результаты лечения: назначение после хирургического лечения с D2-лимфодиссекцией перорального аналога пиримидина тегафур + [гимерацил + отерацил] (S1) в течение 12 мес [63] при II–III стадиях РЖ привело к достоверному улучшению 5-летней ОВ с 69 до 78%, назначение после операции режима XELOX на протяжении 6 мес – к увеличению 5-летней безрецидивной выживаемости с 53 до 68% при всех стадиях распространенности: II, IIIA, IIIB [64].

- **Рекомендовано** адьювантную ХТ по схеме XELOX (CAPOX) начинать через 4–6 нед после операции при отсутствии тяжелых осложнений и после нормализации клинико-лабораторных показателей. Продолжительность адьювантной ХТ составляет 6 мес (8 курсов) [64].

УУР А (УДД 2).

Комментарии: режим XELOX (CAPOX) – капецитабин** по 1000 мг/м² × 2 раза в день внутрь с 1 по 14-й дни цикла или с вечера 1-го дня по утрам 15-го дня цикла + #оксалиплатин** 130 мг/м² (при диссеминированном процессе допустимо снижение дозы до 100 мг/м² без потери эффективности) в/в капельно в 1-й день. Повтор каждые 3 нед.

Согласно результатам ретроспективного анализа данных исследований MAGIC и CLASSIC целесообразность назначения адьювантной ХТ сомнительна при наличии высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефекте системы репарации неспаренных оснований (dMMR) в опухоли. Однако из-за недостаточного числа пациентов с MSI-H в этих исследованиях окончательные выводы делать преждевременно [67, 68].

3.2.3. Послеоперационная ХЛТ

- **Рекомендуется** проведение послеоперационной ХЛТ или ХТ в случае нерадикального (R1/2, D1-лимфодиссекция) хирургического вмешательства [4, 5, 65, 66].

УУР С (УДД 4).

Комментарии: послеоперационная ХЛТ долгое время являлась стандартом лечения в США на основании исследования,

сравнивавшего адъювантную ХЛТ с чисто хирургическим лечением и последующим наблюдением [69, 70]. Однако негативные результаты исследования CRITICS, не показавшего улучшения ОВ от добавления лучевой терапии к периоперационной ХТ, и позитивные результаты исследований по периоперационной ХТ [71] привели к потере интереса относительно применения адъювантного химиолучевого лечения.

3.3. Лекарственное лечение

3.3.1. Лекарственная терапия местно-распространенной нерезектабельной и диссеминированной аденокарциномы желудка и ПЖП

• **Рекомендуется** назначение системной ХТ при местно-распространенной нерезектабельной и диссеминированной аденокарциноме желудка или ПЖП [4, 5, 72–91].
УУР А (УДД 2).

Комментарий: основной метод лечения диссеминированного РЖ – лекарственный.

3.3.2. Лекарственная терапия 1-й линии

Принципы системной лекарственной терапии 1-й линии:

- стандартом ХТ 1-й линии при диссеминированном РЖ является комбинация производных платины с аналогами пиримидина, т.е. режимы XELOX, CF, CX, FOLFOX, альтернативной комбинацией может служить комбинация #иринокана** с аналогами пиримидина: IF, #FOLFIRI. Данные режимы равноэффективны и различаются лишь по профилю токсичности [72–77];
 - при выборе режима лекарственной терапии необходимо учитывать общее состояние пациента, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, токсический профиль режимов, а также HER2-статус опухоли;
 - целесообразность применения антрациклинов в терапии 1-й линии подвергается сомнению: по данным крупного РКИ III фазы, эффективность режима #FOLFIRI равна эффективности режима ECX в терапии 1-й линии при меньшей токсичности и лучшей переносимости [74];
 - инфузионное введение фторурацила** эффективнее струйного; в комбинациях, основанных на инфузионном введении этого препарата, замена инфузионного введения струйным недопустима [72];
 - эквивалентом инфузионного введения фторурацила** является капецитабин** [77];
 - #цисплатин** и #оксалиплатин** – взаимозаменяемые препараты, выбор препарата определяется токсическим профилем [4, 5, 72];
 - оценка эффективности лекарственной терапии выполняется каждые 6–8 нед ± 1 нед.
- **Рекомендуется** пациентам с диагнозом РЖ назначение комбинированной ХТ (при отсутствии противопоказаний) [4, 5, 72].
УУР А (УДД 1).

• Пациентам в общем состоянии по шкале ECOG 2 балла и/или с сопутствующими заболеваниями средней степени тяжести **рекомендуется** начало лечения с двойных комбинаций в редуцированных дозах (XELOX, FOLFOX) либо с монокимиотерапией с последующим использованием комбинированных режимов после улучшения общего состояния [4, 5, 72].
УУР С (УДД 5).

Комментарий:

Режимы монокимиотерапии 1-й линии:

- фторурацил** по 800 мг/м² в сутки × 24 ч в 1–5-й дни каждые 4 нед [5];
- #кальция фолинат** 400 мг/м² 2 ч в/в инфузия в день 1 + фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м² длительностью не менее 46 ч каждые 2 нед [5];
- капецитабин**: по 2000 мг/м² в сутки внутрь (в 2 приема) с 1 по 14-й дни каждые 3 нед [5];
- доцетаксел** по 75–100 мг/м² 1 раз в 3 нед [5];

- #наклитаксел** по 80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед [5];
- #наклитаксел** по 135–175 мг/м² 1 раз в 3 нед [5].

Режимы комбинированной ХТ 1-й линии:

- mFOLFOX6 – #оксалиплатин** 85 мг/м² в день 1 + #кальция фолинат** 400 мг/м² 2 ч в/в инфузия в день 1 + фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м² длительностью не менее 46 ч. Повтор каждые 2 нед [75];
 - XELOX (CAPOX) – капецитабин** по 1000 мг/м² × 2 раза в день внутрь с 1 по 14-й дни цикла или с вечера 1-го дня по утро 15-го дня цикла + #оксалиплатин** 130 мг/м² (при диссеминированном процессе допустимо снижение дозы до 100 мг/м² без потери эффективности) в/в капельно в 1-й день. Повтор каждые 3 нед [5];
 - #CF, PF – #цисплатин** 100 мг/м² в/в капельно в день 1 на фоне гипергидратации и противорвотных + фторурацил** по 1000 мг/м² в сутки 24-часовая в/в инфузия в 1, 2, 3, 4, 5-й дни. Повтор каждые 4 нед [76];
 - модификация режима #CF, PF – #цисплатин** 80 мг/м² в/в капельно в день 1 на фоне гипергидратации и противорвотных + фторурацил** по 800 мг/м² в сутки 24-часовая в/в инфузия в 1, 2, 3, 4, 5-й дни. Повтор каждые 3 нед [77];
 - #цисплатин** 75 мг/м² в/в капельно в день 1 на фоне гипергидратации и противорвотных + фторурацил** по 750 мг/м² в сутки 24-часовая в/в инфузия в 1, 2, 3, 4-й дни. Повтор каждые 4 нед [75];
 - #FOLFIRI – #иринокан** 180 мг/м² в 1-й день + #кальция фолинат** 400 мг/м² × 2 ч в/в инфузия в 1 день + фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м² длительностью не менее 46 ч. Повтор каждые 2 нед [74];
 - XP – капецитабин** по 1000 мг/м² × 2 раза в день внутрь с 1 по 14-й дни цикла или с вечера 1-го дня по утро 15-го дня цикла + #цисплатин** 80 мг/м² в/в капельно на фоне гипергидратации и противорвотных в 1-й день. Повтор каждые 3 нед [77].
- Назначение трехкомпонентных режимов ХТ (DCF, mDCF, FLOT, FOLFORINOX, EOX) **рекомендовано** пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балл), не обремененным сопутствующими заболеваниями, без нарушения функции внутренних органов; обязательным условием являются возможность еженедельного мониторинга побочных эффектов и своевременное назначение сопроводительной терапии [72, 76, 78–85].
УУР В (УДД 2).

Комментарий:

Трехкомпонентные режимы:

- FLOT – доцетаксел** 50 мг/м² в/в капельно в день 1 + #оксалиплатин** 85 мг/м² в день 1 + #кальция фолинат** 200 мг/м² 2 ч в/в инфузия в день 1 + фторурацил** 2600 мг/м² × в/в инфузия 24 ч (допустима инфузия той же суммарной дозы фторурацила** в течение 48 ч) в день 1. Повтор каждые 2 нед [60];
- EOX – эпирубицин** 50 мг/м² в/в струйно в день 1 + #оксалиплатин** 130 мг/м² в/в капельно в день 1 + капецитабин** по 625 мг/м² × 2 раза в сутки внутрь с 1 по 21-й дни. Повтор каждые 3 нед [84, 85];
- DCF – доцетаксел** 75 мг/м² в/в капельно в день 1 + #цисплатин** 75 мг/м² в/в капельно на фоне гипергидратации и противорвотных в день 1 + фторурацил** по 750 мг/м² в сутки × 24-часовая инфузия в 1, 2, 3, 4, 5-й дни. Повтор каждые 3 нед [76, 78];
- mDCF – доцетаксел** 40 мг/м² в/в капельно в день 1 + #цисплатин** 40 мг/м² в день 3 + фторурацил** 2000 мг/м² в день 1 в виде непрерывной в/в инфузии длительностью 48 ч. Повтор каждые 2 нед [79];
- #FOLFIRINOX – #иринокан** 180 мг/м² в 1-й день + #оксалиплатин** 85 мг/м² в день 1 + #кальция фолинат** 400 мг/м² × 2 ч в/в инфузия в 1 день +

фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м² длительностью не менее 46 ч. Повтор каждые 2 нед [80, 81, 83];

- модификация #FOLFIRINOX – #ириротекан** 180 мг/м² в 1-й день + #оксалиплатин** 85 мг/м² в день 1 + #кальция фолонат** 200 мг/м² × 2 ч в/в инфузия в 1-й день + фторурацил** 250 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2200 мг/м² длительностью 48 ч. Повтор каждые 2 нед [82].
- При общем состоянии ECOG 3 балла или наличии тяжелых сопутствующих заболеваний рекомендована симптоматическая терапия [4, 5].

УУР С (УДД 5).

Продолжительность ХТ

- **Рекомендуется** проведение цикловой ХТ 1-й линии на протяжении 18 нед (т.е. 6 трехнедельных или 9 двухнедельных циклов) с последующим динамическим наблюдением до прогрессирования болезни [4, 5]. При нарастающем эффекте лечения возможно проведение ХТ до прогрессирования болезни, роль поддерживающей терапии аналогами пиримидина не доказана.

УУР С (УДД 5).

Комментарии: в случае прогрессирования болезни на фоне проведения адьювантной ХТ или в первые 6 мес после ее окончания адьювантную ХТ следует считать 1-й линией лечения, что требует изменения режима последующей лекарственной терапии 2-й линии. Если прогрессирование болезни регистрируется через 6 мес и более после окончания адьювантной ХТ, то возможно возобновление лечения по той же схеме [86].

3.3.3. Лечение диссеминированного HER2+ РЖ

(иммуногистохимия HER2/neu 3+ или HER2/neu 2+/FISH+)

- **Рекомендуется** при диссеминированном HER2+ РЖ (при гиперэкспрессии/амплификации HER2) применение трастузумаба** в комбинации с ХТ в качестве 1-й линии лечения [87–91] с последующей поддерживающей монотерапией трастузумабом до прогрессирования болезни в случае 18-недельного курса ХТ.

УУР В (УДД 2).

Комментарии:

Режимы назначения трастузумаба:**

- по 6 мг/кг (первая нагрузочная доза – 8 мг/кг) каждые 3 нед в составе 3-недельных циклов лечения (XELOX, XP) с последующей поддерживающей терапией трастузумабом в том же режиме [87–89];
- по 4 мг/кг (первая доза – 6 мг/кг) каждые 2 нед в составе 2-недельных циклов лечения (mFOLFOX6, FOLFIRI) [90, 91] с последующей поддерживающей терапией трастузумабом в том же режиме или по 6 мг/кг каждые 3 нед.

Трастузумаб** в комбинации с 6–8 курсами ХТ с последующей поддерживающей терапией трастузумабом** в монорежиме до прогрессирования болезни достоверно увеличивает ОВ.

Схемы ХТ с трастузумабом:

- #Т-XP (только при наличии гиперэкспрессии/амплификации HER2 в опухоли) – трастузумаб** 6 мг/кг в 1-й день (первая нагрузочная доза – 8 мг/кг в 1-й день первого курса, затем каждый 21 день) + капецитабин** по 1000 мг/м² × 2 раза в день внутрь с 1 по 14-й дни цикла или с вечера 1-го дня по утрам 15-го дня цикла + #цисплатин** 80 мг/м² в/в капельно в 1-й день на фоне гипергидратации и противорвотных. Повтор каждые 3 нед [87, 88];
- #Т-XELOX (только при наличии гиперэкспрессии/амплификации HER2 в опухоли) – трастузумаб** 6 мг/кг в 1-й день (первая нагрузочная доза – 8 мг/кг в 1-й день первого курса, затем каждый 21 день) + капецитабин** по 1000 мг/м² × 2 раза в день внутрь с 1 по 14-й дни цикла или с вечера 1-го дня по утрам 15-го дня цикла + #оксалиплатин** 130 мг/м² в/в капельно в 1-й день. Повтор каждые 3 нед [89];

- #Т-mFOLFOX6 (только при наличии гиперэкспрессии/амплификации HER2 в опухоли) – #трастузумаб** по 4 мг/кг в день 1 (первая нагрузочная доза – 6 мг/кг в день 1 первого курса) + #оксалиплатин** 85 мг/м² в день 1 + #кальция фолонат** 400 мг/м² × 2 ч в/в инфузия в день 1 + фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м² длительностью не менее 46 ч. Повтор каждые 2 нед [90];

- #Т-FOLFIRI (только при наличии гиперэкспрессии/амплификации HER2 в опухоли) – #трастузумаб** по 4 мг/кг в день 1 (первая нагрузочная доза – 6 мг/кг в день 1 первого курса) + #ириротекан** 180 мг/м² в 1-й день + #кальция фолонат** 400 мг/м² × 2 ч в/в инфузия в 1-й день + фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м² длительностью не менее 46 ч. Повтор каждые 2 нед [91].

3.3.4. Лекарственная терапия 2-й и последующих линий

- При прогрессировании болезни на фоне или в течение 3 мес после окончания ХТ 1-й линии и удовлетворительном общем состоянии пациентам **рекомендуется** терапия 2-й линии препаратами, не вошедшими в 1-ю линию лечения, при длительности интервала наблюдения (т.е. от момента окончания последнего курса ХТ до регистрации прогрессирования болезни) более 3 мес во 2-й линии лечения возможна реинтродукция режима 1-й линии [86].

УУР С (УДД 4).

- **Рекомендуется** проведение монокимиотерапии (#ириротекан**, доцетаксел**, еженедельный #наклитаксел**) во 2-й линии пациентам со статусом ECOG 0–2 [92–96] при отсутствии противопоказаний или применении комбинированных режимов в зависимости от конкретной клинической ситуации [97]. При HER2-позитивных процессах продолжение трастузумаба** во 2-й линии лечения не рекомендуется ввиду неэффективности [98–100].

УУР А (УДД 2).

Комментарии: сравнение доцетаксела** и #ириротекана** во 2-й линии лечения показало их равную эффективность [95]. Еженедельный #наклитаксел** обладает схожей с #ириротеканом** эффективностью, но лучшей переносимостью [96]. Добавление к еженедельному #наклитакселу** рамуцирумаба** (анти-VEGFR-2-антитело) достоверно улучшает объективный эффект, выживаемость без прогрессирования и ОВ по сравнению с одним #наклитакселом** [101]. Рамуцирумаб** в монотерапии также продемонстрировал достоверное улучшение ОВ по сравнению с оптимальной симптоматической терапией [102], однако предпочтительнее его назначение в комбинации с #наклитакселом**, если же ранее у пациента отмечалось прогрессирование болезни на таксанах, то – с #ириротеканом** или режимом #FOLFIRI [103–105].

Длительность терапии 2-й и последующих линий определяется эффективностью и переносимостью лечения, они могут проводиться до прогрессирования заболевания или до развития непереносимой токсичности.

Режимы монотерапии:

- #ириротекан** по 150 мг/м² 1 раз в 2 нед [92, 94, 96];
- #ириротекан** 250 мг/м² каждые 3 нед при первом курсе с возможным постепенным увеличением разовой дозы до 350 мг/м² 1 раз в 3 нед в зависимости от токсичности [95];
- доцетаксел** по 60 или 75 мг/м² 1 раз в 3 нед [93, 95];
- #наклитаксел** по 80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед [96, 101];
- рамуцирумаб** 8 мг/кг 1 раз в 2 нед [102].

Режимы комбинированной терапии:

- #наклитаксел** по 80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни + рамуцирумаб** 8 мг/кг в 1, 15-й дни. Повтор каждые 4 нед [101];
- #ириротекан** 150 мг/м² в 1 и 15-й дни + рамуцирумаб** по 8 мг/кг в 1 и 15-й дни каждые 4 нед (режим приме-

няется при непереносимости #наклитаксела** или рефрактерности к доцетакселу** [103, 106];

- #FOLFIRI – #ириротекан** 180 мг/м² в 1-й день (с возможной редукцией разовой дозы до 150 мг/м²) + #кальция фолинат** 400 мг/м² × 2 ч в/в инфузия в 1-й день + фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м² длительностью не менее 46 ч. Повтор каждые 2 нед [97, 107, 108];
- #FOLFIRI + рамуцирумаб** – #ириротекан** 180 мг/м² в 1 и 15-й дни + #кальция фолинат** 400 мг/м² 2 ч в/в инфузия в 1 и 15-й дни + фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в дни 1 и 15 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м² длительностью не менее 46 ч + рамуцирумаб** по 8 мг/кг в 1 и 15-й дни. Повтор каждые 4 нед (режим применяется при непереносимости наклитаксела** или рефрактерности к доцетакселу) [104, 105];
- #XELIRI – #ириротекан** 200 мг/м² в день 1 + капецитабин** по 1000 мг/м² × 2 раза в день внутрь с 1 по 14-й дни цикла или с вечера 1-го дня по утро 15-го дня цикла + рамуцирумаб** по 8 мг/кг в 1 и 8-й дни. Повтор каждые 3 нед [104];
- #XELIRI – #ириротекан** 250¹ (180–200) мг/м² в день 1 + капецитабин** по 1000 мг/м² × 2 раза в день внутрь с 1 по 14-й дни цикла или с вечера 1-го дня по утро 15-го дня цикла. Повтор каждые 3 нед [111, 112].
- В 3-й и последующих линиях лечения пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–2) и с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 1 **рекомендуется** применение пембролизумаба** [113], при опухолях с высоким уровнем MSI – начиная со 2-й линии.

УУР В (УДД 3).

Комментарии: режим дозирования – пембролизумаб** 200 мг каждые 3 нед.

Вопрос о проведении и характере 3-й и последующих линий лекарственной терапии решается индивидуально по усмотрению врача с учетом функционального статуса пациента, эффективности и токсичности предшествующих линий лекарственной терапии, доступности препаратов и желания пациента. Проведение 3-й и последующих линий рекомендуется пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–2) при отсутствии тяжелых нарушений функции внутренних органов.

Наибольший результат от применения пембролизумаба** наблюдается у пациентов с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) в опухоли и CPS ≥ 10.

- **Рекомендовано** применение иммунотерапии #ниволумабом** (по 3 мг/кг 1 раз в 2 нед) в 3-й и последующих линиях лечения вне зависимости от экспрессии PD-L1 в целях улучшения выживаемости пациентов [114, 115].

УУР В (УДД 2).

Комментарии: по данным рандомизированного исследования, применение иммунотерапии #ниволумабом** (по 3 мг/кг 1 раз в 2 нед) в 3-й и последующих линиях лечения достоверно увеличивает ОВ пациентов по сравнению с оптимальной симптоматической терапией вне зависимости от экспрессии PD-L1: медиану ОВ – с 4,14 до 5,26 мес [отношение рисков 0,62 (0,51–0,76); $p < 0,0001$], 1-годовалую выживаемость – с 11,6 до 27,3%, 2-годовалую выживаемость – с 3,2 до 1,6% [114]. Аналогичные данные получены в исследовании CheckMate 032 у европейской популяции больных [115].

В соответствии с инструкцией к препарату ниволумаб в монорежиме рекомендуется применять в следующих режимах: по 3 мг/кг 1 раз в 2 нед, или по 240 мг 1 раз в 2 нед, или по 480 мг 1 раз в 4 нед².

3.4. Иное лечение

3.4.1. Оптимальная симптоматическая терапия и сопроводительная терапия

- Оптимальная симптоматическая терапия, направленная на устранение симптомов заболевания (см. раздел 1.6), **рекомендуется** всем пациентам с симптомным течением РЖ [4, 5].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: целью оптимальной симптоматической терапии являются профилактика и облегчение симптомов заболевания, поддержание качества жизни пациентов и их близких независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии. В случае РЖ меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни [5].

- **Рекомендуется** пациентам с симптомами острого кровотечения выполнить срочное эндоскопическое исследование, системную гемостатическую терапию. В зависимости от результатов исследования производят эндоскопическую остановку кровотечения [116]. При невозможности/неэффективности эндоскопического гемостаза рекомендовано экстренное хирургическое вмешательство [117].

УУР С (УДД 5).

- В качестве альтернативного метода контроля рецидивирующих опухолевых кровотечений при диссеминированном процессе **рекомендована** паллиативная лучевая терапия (разовая очаговая доза 3 Гр, суммарная очаговая доза 30 Гр) [118].

УУР С (УДД 4).

- **Рекомендуется** пациентам с признаками опухолевого стеноза выполнить установку саморасправляющегося стента в зону опухолевого стеноза [119–121], при невозможности – оперативное лечение: гастроэностомия, паллиативная резекция/ГЭ у отдельных пациентов, чрескожная эндоскопическая или интервенционная гастростомия для питания пациентов с дисфагией, эндоскопическая или хирургическая энностомия у пациентов со стенозом на уровне средней или нижней трети желудка [122, 123].

УУР В (УДД 3).

Комментарии: необходимость устранения опухолевого стеноза может возникнуть на всех этапах лечения и достигается разными подходами: эндоскопическими процедурами (баллонная дилатация, электро-, аргонноплазменная или лазерная деструкция, постановка внутрипросветных саморасправляющихся стентов). Эндоскопические реканализации дают быстрый, но кратковременный эффект и подходят в случаях, если в ближайшее время будет начато эффективное лечение (ХТ, хирургическое лечение).

- **Рекомендуется** проведение энтеральной и парентеральной НП у пациентов при планировании радикального и паллиативного лечения на основании проведенной оценки нутритивного статуса (см. раздел 4) [124].

УУР С (УДД 5).

3.4.2. Обезболивающая терапия

Порядок и принципы оптимального выбора противоболевой терапии при наличии у пациентов с РЖ хронического болевого синдрома соответствуют принципам, изложенным в клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (ID: KP400, год утверждения: 2018, режим доступа: www.cr.rosminzdrav.ru).

- **Рекомендуется** проведение дистанционной лучевой терапии, многокомпонентной трехступенчатой медикаментозной терапии (включая противорвотную), локорегионарной анестезии в зависимости от причины болевого синдрома [125].

УУР С (УДД 5).

¹В связи с наличием в литературе отдельных работ, свидетельствующих о высокой токсичности разовой дозы ириротекана 250 мг/м² в режиме XELIRI в 1-й линии лечения при колоректальном раке [109, 110], целесообразно во 2-й линии лечения пациентов с диссеминированным РЖ применение редуцированных доз ириротекана (180–200 мг/м²) в составе данного режима.

²Инструкция по применению лекарственного препарата Опдиво (Opdivo). Утверждена Минздравом России: ЛП-000287 от 22.06.2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=95706d34-1565-4f87-97b2-d9f2f3deb5c8&t=

3.4.3. Особые клинические ситуации

Хирургическое лечение [4]

• **Не рекомендуются** хирургическое удаление первичной опухоли и/или метастазэктомия при первично неоперабельном местно-распространенном или диссеминированном/метастатическом РЖ рутинно, так как эта процедура не увеличивает продолжительность жизни [4, 5].

УУР С (УДД 5).

• **Рекомендуется** паллиативная резекция желудка/ГЭ и/или метастазэктомия в следующих случаях:

1) жизнеугрожающие осложнения опухолевого процесса, не купируемые консервативно (перфорация желудка, повторные кровотечения, опухолевые стенозы и т.д.);

2) переход исходно диссеминированного или исходно нерезектабельного местно-распространенного процесса в операбельное состояние в результате эффекта лекарственной терапии при возможности выполнения операции R0;

3) олигометастатическая болезнь при возможности выполнения операции R0. Описаны отдельные случаи длительного выживания пациентов после удаления единичных метастазов в печени, забрюшинных лимфоузлах, легких, метастазов Крукенберга [4, 5].

УУР С (УДД 5).

• Внутривенная гипертермическая ХТ и внутривенная аэрозольная ХТ под давлением вне рамок клинических исследований **не рекомендуются** [4, 5].

УУР С (УДД 5).

• Перстневидноклеточный РЖ отличается крайне неблагоприятным прогнозом, характеризуется меньшей чувствительностью к ХТ и ХЛТ – лечение **рекомендовано** проводить в соответствии со стандартными рекомендациями по лечению РЖ, иных методов лечения в настоящее время не разработано [4, 5].

УУР С (УДД 5).

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

4.1. Предреабилитация

• **Рекомендуется** проведение предреабилитации всем пациентам со злокачественными опухолями желудка [124].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: предреабилитация включает в себя физическую подготовку (лечебную физкультуру – ЛФК), психологическую поддержку, коррекцию нутритивного статуса и информирование пациентов. Проведение кардиореспираторной подготовки и оптимизация физического состояния ускоряют функциональное восстановление, сокращают сроки пребывания в стационаре и снижают частоту развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения онкологического заболевания [124].

• **Рекомендуется** проведение энтеральной и парентеральной НП пациентам при наличии хотя бы одного из ниже перечисленных факторов: непреднамеренное снижение массы тела за последние 3 мес на 10% и более, индекс массы тела (ИМТ) менее 20 кг/м², ухудшение возможности приема пищи за последнюю неделю, низкий объем пищи (калорийность менее 1500 ккал/сут) [126–128].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: целесообразно оценить нутритивный статус и решить вопрос о назначении НП. По шкале NRS-2002 (см. Приложение Г2) НП назначается при сумме баллов 3 и более, куда включается обширное вмешательство на органах брюшной полости – 2 балла, еще 1 балл добавляется при возрасте старше 70 лет или потере массы тела на 5% за 3 мес (3,5 кг при исходной массе тела 70 кг) или удовлетворении нормальных пищевых потребностей на 70% и менее. НП назначается из расчета поступления белка 1 г/кг в сутки и энергии 20–30 ккал/кг в сутки. Возможно применение специальных питательных смесей: Импакт, Клину-трен, Нутридринк компакт протеин****, Нутрикомп дрипк плюс, Суппортан Напиток, Фортикер, Нутриэн стандартные смеси и направленного действия – по 400–600 мл/сут путем сиппинга.

Необходимо выделять пациентов с выраженной нутритивной недостаточностью для более ранней консультации диетолога, реаниматолога или специалиста по лечебному питанию (нутрициолога) и решения вопроса о проведении более интенсивной программы коррекции нутритивного статуса, в том числе с применением парентерального питания. К данной группе относятся пациенты с ИМТ < 18,5 кг/м²; потерей массы тела более 5% за 1 мес или более 15% за 3 мес; потреблением менее 25% от должной нутритивной потребности. К этой же группе необходимо отнести пациентов с дисфагией от 3-й степени и выше. Данной категории пациентов может потребоваться интенсивная инфузионная терапия для коррекции водно-электролитного баланса [126, 127].

• **Рекомендуется** сообщать пациентам о необходимости отказа от курения и алкоголя оптимально за 2 мес до операции, рекомендованы занятия ЛФК со специалистом по ЛФК или в домашних условиях (комплекс физической нагрузки средней интенсивности с аэробной и анаэробной нагрузкой) не менее 15 мин в день 6–7 раз в неделю, дополнительная питательная поддержка, работа с психологом для преодоления тревоги и депрессии (начинается не менее чем за 14 дней до операции) [126].

УУР В (УДД 3).

4.2. Хирургическое лечение

4.2.1. Первый этап реабилитации

(послеоперационная реабилитация)

• **Рекомендуется** при планировании и проведении хирургического лечения следовать протоколам fast-track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS (Enhanced Recovery After Surgery – ускоренное восстановление после операции), в которые входят мероприятия по информированию и подготовке пациента к операции, отказ от рутинного использования инвазивных процедур без доказанной эффективности (механическая очистка кишечника, ранняя госпитализация в стационар, послеоперационное голодание), комплексное обезболивание, специализированные протоколы проведения анестезиологического пособия, отказ от рутинного использования катетеров и дренажей, ранняя мобилизация пациентов с 1–2-х послеоперационных суток (активизация и вертикализация) [129–132].

УУР В (УДД 2).

Комментарий: данные протоколы являются безопасными, уменьшают длительность пребывания в стационаре, снижают число нехирургических осложнений и не увеличивают общее количество послеоперационных осложнений.

• **Рекомендуется** раннее энтеральное питание (в течение первых 24 ч) с постепенным увеличением объема и выходом на целевые показатели по поступлению белка и энергии на 3–6-й день [133, 134].

УУР С (УДД 4).

Комментарий: выбор между пероральным или назоеюнальным питанием пока не очевиден. В ограниченном количестве исследований раннее пероральное питание не приводило к увеличению количества осложнений или длительности госпитализации, поэтому можно рассматривать его применение [135–137]. При невозможности перорального питания возможно организовать энтеральное питание через зонд или микрокюносту, установленные интраоперационно. Энтеральное питание любым доступным путем имеет преимущества перед парентеральным в части ускорения восстановления моторики желудочно-кишечного тракта и профилактики осложнений [135–137].

- **Рекомендуется** мультимодальное мультидисциплинарное купирование болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде [125].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: сочетание обезболивающей фармакотерапии, физиотерапии, ЛФК, лечения положением, психологической коррекции, чрескожной электростимуляции и применение акупунктуры может давать хорошие результаты [125].

4.2.2. Второй этап реабилитации

- **Рекомендуется** выполнение комплексов ЛФК на сопротивление по 15–20 мин в день 2 раза в неделю с постепенным увеличением длительности тренировок после проведения радикального хирургического лечения по поводу РЖ по рекомендации специалиста, аэробные нагрузки низкой, затем средней интенсивности длительностью до 150 мин в неделю, работа с психологом (индивидуальные/групповые занятия) для оптимизации восстановления физической формы и улучшения качества жизни пациента [138–140].

УУР С (УДД 4).

4.2.3. Третий этап реабилитации

- У пациентов, находящихся в ремиссии, **рекомендуется** применение комплексной программы, включающей поддержание стабильной массы тела, НП, занятия с психологом, активный образ жизни и регулярные занятия ЛФК (аэробные нагрузки низкой интенсивности с постепенным увеличением до аэробной нагрузки умеренной интенсивности), с целью улучшения кардиореспираторной выносливости и качества жизни. Имеются данные, что это может способствовать увеличению ОВ [140, 141].
- **Рекомендуется** у пациентов с хроническим недостаточным потреблением пищи и при неконтролируемой мальабсорбции продолжить НП в домашних условиях [140].

УУР С (УДД 5).

4.2.4. Химиотерапия

- Пациентам, получающим адьювантную ХТ, **рекомендуется** НП (см. раздел 4.1), выполнение комплекса упражнений с нагрузкой с сопротивлением на основные группы мышц в домашних условиях, аэробные нагрузки средней интенсивности до 150 мин в неделю в сочетании с занятиями с психологом в целях профилактики усталости, обусловленной лечением [142–144].

УУР В (УДД 1).

Комментарий: раннее начало физических нагрузок в сочетании с психологической поддержкой при проведении ХТ помогает профилактике мышечной слабости, возникновению и прогрессированию саркопении, снижению толерантности к физической нагрузке, улучшает качество жизни, психологическое состояние пациентов, уменьшает проявления полинейропатии.

- Пациентам с симптомами периферической полинейропатии, индуцированной ХТ, **рекомендуются** упражнения на тренировку баланса, низкоинтенсивная лазеротерапия [145–147].

УУР В (УДД 3).

Комментарий: упражнения на тренировку баланса более эффективны для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений [143].

- **Рекомендуется** низкочастотная магнитотерапия в лечении периферической полинейропатии на фоне ХТ [146].

УУР В (УДД 3).

- **Рекомендуется** чрескожная электростимуляция в течение 4 нед 20 мин в день для лечения полинейропатии при проведении ХТ [147].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** проведение низкоинтенсивной лазеротерапии в профилактике и лечении мукозитов полости рта на фоне ХТ [148, 149].

УУР В (УДД 1).

- **Рекомендуется** использование систем охлаждения кожи головы для профилактики алопеции на фоне ХТ [150].

УУР С (УДД 4).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- С целью профилактики РЖ **рекомендуются** диета с исключением термического и механического повреждения слизистой оболочки желудка, отказ от курения и алкоголя, своевременное лечение фоновых и предопухолевых заболеваний, в том числе с применением внутрисосудистых эндоскопических вмешательств [151].

УУР С (УДД 5).

- При наследственном раке с мутацией в гене CDH1 **рекомендуется** активное наблюдение с обследованием каждые 6–12 мес [147, 148].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: при наследственном раке с мутацией в гене CDH1 ряд авторов рекомендуют профилактическую ГЭ без D2-лимфодиссекции в возрасте 18–40 лет. У женщин с мутированным геном CDH1 повышен риск развития рака молочной железы [1, 152].

- **Рекомендуется** после завершения лечения по поводу РЖ для раннего выявления прогрессирования заболевания с целью раннего начала лекарственной терапии, повторной операции при рецидиве опухоли, а также выявления метастазовых опухолей соблюдать следующую периодичность контрольных обследований:
 - после выполнения радикальных операций – в первые 1–2 года физикальное обследование пациентов и сбор жалоб проводятся каждые 3–6 мес, на сроке 3–5 лет –

1 раз в 6–12 мес. После 5 лет с момента операции визиты проводятся ежегодно или при появлении жалоб. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен [4, 5];

- после эндоскопической резекции слизистой оболочки или подслизистой диссекции – выполняют ЭГДС каждые 3 мес в 1-й год, каждые 6 мес во 2 и 3-й годы, далее – ежегодно [4, 5].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: объем обследования при визитах:

- 1) сбор анамнеза и физикальное обследование;
- 2) общий (клинический) анализ крови развернутый и анализ крови биохимический общетерапевтический (по клиническим показаниям);
- 3) ЭГДС (по плану – см. выше);
- 4) УЗИ или КТ органов брюшной полости (по клиническим показаниям);
- 5) рентгенография органов грудной клетки (по клиническим показаниям);
- 6) контроль нутритивного статуса, рекомендации по лечению нутритивной недостаточности.

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 29.05.2019) «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 Российской Федерации всеми медицинскими организациями;

3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

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

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

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

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

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

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

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический

диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями желудка, 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 желудка, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации ЗНО или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза ЗНО желудка (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 желудка, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний желудка, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями желудка, 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 пациента.

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 РЖ, требующих оказания пациенту специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;

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

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, лекарственная терапия, лучевая терапия, в том числе контактная, дистанционная и другие виды лучевой терапии 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 круглосуточ-

ного или дневного стационара при условиях отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологической, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или ле-

чения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

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 (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Критерии оценки качества медицинской помощи	
Критерии качества	Оценка выполнения
Выполнена ЭГДС (при установлении диагноза)	Да/Нет
Выполнен анализ уровня опухолевых маркеров в крови	Да/Нет
Выполнена рентгенография желудка при распространении опухоли на пищевод или признаках стеноза (при установлении диагноза и по клиническим показаниям)	Да/Нет
Выполнена биопсия опухоли желудка с последующим морфологическим и/или иммуногистохимическим исследованием (при установлении диагноза)	Да/Нет
Выполнена КТ органов грудной клетки	Да/Нет
Выполнено УЗИ шейных и надключичных ЛУ	Да/Нет
Выполнены КТ грудной клетки, брюшной полости и МРТ малого таза с внутривенным и per os-усилением	Да/Нет
При стадии cT2–4N+M0 выполнена диагностическая лапароскопия	Да/Нет
При лапароскопии выполнена биопсия участков брюшины или органа, подозрительных на опухолевые проявления, взяты смывы с брюшины	Да/Нет
Выполнено морфологическое исследование биоптатов, взятых при лапароскопии, и смывов с брюшины, дано заключение	Да/Нет
Выполнено хирургическое вмешательство при стадии cT1–4NxM0	Да/Нет
При стадии cT2–4N+M0 проведено комплексное лечение	Да/Нет
Выполнена лимфаденэктомия уровня D2 при стадии cT2–4NxM0	Да/Нет
Выполнено морфологическое и/или иммуногистохимическое исследование препарата удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве, биопсии)	Да/Нет
В послеоперационном гистологическом заключении указаны число удаленных лимфоузлов, число исследованных лимфоузлов, число лимфоузлов, пораженных метастазами, вовлечение или невовлечение в процесс серозной оболочки, висцеральной брюшины	Да/Нет
Проведена профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами при хирургическом вмешательстве	Да/Нет
Выполнена тромбопрофилактика послеоперационных осложнений (при отсутствии противопоказаний к ее проведению всем пациентам после хирургического лечения)	Да/Нет
Выполнена ХТ и/или лучевая терапия при наличии морфологической верификации диагноза (при ХТ и/или лучевой терапии)	Да/Нет
В ходе лекарственной или лучевой терапии проведена полноценная противорвотная профилактика	Да/Нет
Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый перед началом курса ХТ и/или лучевой терапии	Да/Нет
Выполнена профилактика осложнений вследствие ХТ	Да/Нет
Выполнена оценка эффективности лекарственной терапии каждые 6–8 нед в процессе лечения	Да/Нет

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015;52(6):361-74. DOI:10.1136/jmedgenet-2015-103094
- Petrovich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol*. 2016;43(5):554-9. DOI:10.1053/j.seminoncol.2016.08.006
- Поддубная И.В., Каприн А.Д., Лядов В.К. Классификация опухолей TNM. 8-я ред. Руководство и атлас. Т. 1. Опухоли торакоабдоминальной локализации. М.: Практическая медицина, 2018 [Poddubnaia IV, Kaprin AD, Liadov VK. Klassifikatsiia opukholei TNM. 8-ia red. Rukovodstvo i atlas. T. 1. Opukholi torakoabdominal'noi lokalizatsii. Moscow: Prakticheskaia meditsina, 2018 (in Russian)].
- Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 5):v38-v49. DOI:10.1093/annonc/mdw350
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Gastric Cancer*. Version 2. 2019. Accessed:07.07.2019.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;0:1-31. DOI:10.3322/caac.21492
- Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2018 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNI OI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian)].
- Fukayama M, Ruge M, Washington MK. Tumours of the stomach. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive Tumours. Lyon (France): IARC, 2019; p. 59-109.
- Japanese Classification of Gastric Carcinoma – 2nd English Edition. *Gastric Cancer*. 1998;1(1):10-24. DOI:10.1007/s101209800016
- Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993;218(5):583. DOI:10.1097/0000658-199321850-00002
- Щепотин И.Б., Эванс С.Р. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. Киев: Книга Плюс, 2000 [Shchepotin IB, Evans SR. Rak zheludka: prakticheskoe rukovodstvo po profilaktike, diagnostike i lecheniiu. Kiev: Kniga Plus, 2000 (in Russian)].
- Березов Ю.Е. Хирургия рака желудка. М.: Медицина, 1976 [Berezov IuE. Khirurgiia raka zheludka. Moscow: Meditsina, 1976 (in Russian)].
- Русанов А.А. Рак желудка. М.: Медицина, 1979 [Rusanov AA. Rak zheludka. Moscow: Meditsina, 1979 (in Russian)].
- Matsumoto Y, Yanai H, Tokiyama H, et al. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2000;35(5):326-31. DOI:10.1007/s005350050356
- Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012;15(Suppl. 1):S19-26. DOI:10.1007/s10120-011-0115-4
- Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Use of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: a multi-institutional study of the US gastric cancer collaborative. *J Am Coll Surg*. 2015;220(1):48-56. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.023
- Murata Y, Suzuki S, Oguma H, et al. Recent progress in staging gastric cancer by endoscopic ultrasonography. Proceeding of 3rd International Gastric Cancer Congress, Seoul, Korea, 1999.
- Watt I, Stewart I, Anderson D, et al. Laparoscopy, ultrasound and computed tomography in cancer of the oesophagus and gastric cardia: a prospective comparison for detecting intra-abdominal metastases. *Br J Surg*. 1989;76(10):1036-9. DOI:10.1002/bjs.1800761017
- Chen CY, Hsu JS, Wu DC, et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT – correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology*. 2007;242:472-82. DOI:10.1148/radiol.2422051557
- Fukuya T, Honda H, Kaneko K, et al. Efficacy of helical CT in T staging of gastric cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 1997;21:73-81. DOI:10.1097/00004728-199701000-00014
- Takao M, Fukuda T, Iwanaga S, et al. Gastric cancer: evaluation of triphasic spiral CT and radiologic-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 1998;22:288-94. DOI:10.1097/00004728-199803000-00024
- Kong JH, Lee J, Yi CA, et al. Lung metastases in metastatic gastric cancer: pattern of lung metastases and clinical outcome. *Gastric Cancer*. 2012;15(3):292-8. DOI:10.1007/s10120-011-0104-7
- Liao SR, Dai Y, Huo L, et al. Transabdominal ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2004;10(23):3399. DOI:10.3748/wjg.v10.i23.3399
- Karanicolas PJ, Elkin EB, Jacks LM, et al. Staging Laparoscopy in the Management of Gastric Cancer: A Population-Based Analysis. *J Am Coll Surg*. 2011;213:644-51. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.018
- Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012;15(Suppl. 1):S27-37. DOI:10.1007/s10120-011-0071-z
- Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy before curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012;15(Suppl. 1):S38-47. DOI:10.1007/s10120-011-0047-z
- Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3173-80. DOI:10.1245/s10434-010-1183-0
- Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, et al. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg*. 2006;191(1):134-8. DOI:10.1016/j.amjsurg.2005.10.015
- van Vliet EP, van der Lugt A, Kuipers EJ, et al. Ultrasound, computed tomography, or the combination for the detection of supraclavicular lymph nodes in patients with esophageal or gastric cardia cancer: a comparative study. *J Surg Oncol*. 2007;96(3):200-6. DOI:10.1002/jso.20819
- Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics*. 2006;26(1):143-56. DOI:10.1148/rg.261055078
- Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, et al. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(5):449-55. DOI:10.1016/j.ejso.2008.11.010
- Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98(7):1521-3010. DOI:10.1002/cncr.11660
- Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73:2680-6. DOI:10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c
- Novelli MR. Dataset for the histopathological reporting of gastric carcinoma (2nd edition). *Royal College of Pathologists*. 2007:1-15.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. 8th edition. 2019:63.
- Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society of Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017;35(4):446-64. DOI:10.1200/JCO.2016.69.4836
- Bartley AN, Fitzgibbons PL, Broadus RR, Shi C. Template for Reporting Results of DNA Mismatch Repair Testing in Patients Being Considered for Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *College of American Pathologists*. 2018;1-2.
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509-20. DOI:10.1056/NEJMoa1500596
- Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2015;47:829-54. DOI:10.1055/s-0034-1392882
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017;0:1-19. DOI:10.1007/s10120-016-0622-4
- Adachi Y, Kamakura T, Mori M, et al. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gastric carcinoma. *Br J Surg*. 1994;81:414-6. DOI:10.1002/bjs.1800810331
- Ito H, Oohata Y, Nakamura K, et al. Complete ten-year postgastrectomy follow-up of early gastric cancer. *Am J Surg*. 1989;158:14-6. DOI:10.1016/0002-9610(89)90305-x
- Isozaki H, Okajima K, Ichinowa T, et al. Distant lymph node metastasis of early gastric cancer. *Surg Today*. 1997;27:600-5. DOI:10.1007/BF02388214
- Takagi M, Katai H, Mizusawa J, et al. A phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer (JCOG0912): Analysis of the safety and short-term clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2015;33(Suppl. 15):4017. DOI:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4017
- Kim W, Kim HH, Han SU, et al.; Korean Laparo-endoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg*. 2016;263(1):28-35. DOI:10.1097/SLA.0000000000001346
- Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е., и др. Рак желудка. В кн.: Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И. Давыдова. М.: РЛС, 2004. С. 223-30 [Davydov MI, Ter-Ovanesov MD, Polotskii BE, et al. Rak zheludka. In: Enciklopediia klinicheskoi onkologii. Pod red. M.I. Davydova. M.: RLS, 2004. С. 223-30]

- V kn.: Entsiklopediia klinicheskoi onkologii. Pod red. MI Davydova. Moscow: RLS, 2004. P. 223-30 (in Russian)].
47. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М. Энциклопедия хирургии рака желудка. Под ред. М.И. Давыдова. М.: Эксмо, 2011 [Davydov MI, Turkin IN, Davydov MM. Entsiklopediia khirurgii raka zheludka. Pod red. MI Davydova. Moscow: Eksmo, 2011 (in Russian)].
 48. Стилиди И.С., Неред С.Н. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка. *Практ. онкология*. 2009;10(1):20-7 [Stilidi IS, Nered SN. Sovremennye predstavleniia ob osnovnykh printsipakh khirurgicheskogo lecheniia mestno-rasprostranennogo raka zheludka. *Prakt. onkologiya*. 2009;10(1):20-7 (in Russian)].
 49. Hu Y, Huang C, Sun Y, et al. Laparoscopic D2 subtotal gastrectomy versus conventional open surgery for advanced gastric cancer: The safety analysis from a multicenter prospective randomized controlled trial in China (CLASS-01 trial). *J Clin Oncol*. 2015;33(Suppl. 3):122. DOI:10.1200/jco.2015.33.3_suppl.122
 50. Quan Y, Huang A, Ye M, et al. Comparison of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: an updated meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016;19:939-50. DOI:10.1007/s10120-015-0516-x
 51. Lee JH, Nam BH, Ryu KW, et al. Comparison of outcomes after laparoscopy-assisted and open total gastrectomy for early gastric cancer. *Br J Surg*. 2015;102:1500-5. DOI:10.1002/bjs.9902
 52. Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, et al. Short-term Outcomes of a Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Laparoscopic Distal Gastrectomy With D2 Lymphadenectomy to Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer (KLASS-02-RCT). *Ann Surg*. 2019;9. DOI:10.1097/SLA.0000000000003217
 53. Lee SW, Etoh T, Ohyama T, et al. Short-term outcomes from a multi-institutional, phase III study of laparoscopic versus open distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer (JLSSG0901). *J Clin Oncol*. 2017;35(Suppl. 15):4029. DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4029
 54. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(5):439-49. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70070-X
 55. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(5):453. DOI:10.1056/NEJMoa0707035
 56. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg*. 2017;265(2):277-83. DOI:10.1097/SLA.0000000000001814
 57. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg*. 2006;93(5):559-63. DOI:10.1002/bjs.5353
 58. Cunningham D, Allum W, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20. DOI:10.1056/NEJMoa055531
 59. Ychou M, Pignon JP, Lasser P, et al. Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (C) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC 94012 FFCD 9703 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(18S):abstr.4026.
 60. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
 61. Wang X, Zhao L, Liu H, et al. A phase II study of a modified FOLFOLX6 regimen as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2016;114(12):1326-33. DOI:10.1038/bjc.2016.126
 62. Yu Y, Fang Y, Shen Z, et al. Oxaliplatin plus Capecitabine in the Perioperative Treatment of Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma in Combination with D2 Gastrectomy: NEO-CLASSIC Study. *Oncologist*. 2019;24(10):1311-e989. DOI:10.1634/theoncologist.2019-041
 63. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357:1810-20. DOI:10.1056/NEJMoa072252
 64. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1389-96. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70473-5
 65. Dikken JL, Jansen E, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2430-6. DOI:10.1200/JCO.2009.26.9654
 66. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1107-14. DOI:10.1245/s10434-013-3397-4
 67. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1197-203. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.6762
 68. Choi YY, Kim H, Shin SJ, et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Ann Surg*. 2019;270(2):309-16. DOI:10.1097/SLA.0000000000002803
 69. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345:725-30. DOI:10.1056/NEJMoa010187
 70. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30:2327-33. DOI:10.1200/JCO.2011.36.7136
 71. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):616-28. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30132-3
 72. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2903-9. DOI:10.1200/JCO.2005.05.0245
 73. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(16s):308s(abstr.4003). DOI:10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4003
 74. Guimbaud R, Louvet C, Ries P. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3520-6. DOI:10.1200/JCO.2013.54.1011
 75. Osumi H, Takahari D, Chin K, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Oncol Targets Ther*. 2018;11:8301-7. DOI:10.2147/OTT.S184665
 76. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3205-9. DOI:10.1200/JCO.2006.10.4968
 77. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2009;20:666-73. DOI:10.1093/annonc/mdn717
 78. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol*. 2015;26(1):149-56. DOI:10.1093/annonc/mdu496
 79. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3874-9. DOI:10.1200/JCO.2015.60.7465
 80. Lee J, Kang WK, Kwon JM, et al. Phase II trial of irinotecan plus oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with untreated metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2007;18(1):88-92. DOI:10.1093/annonc/mdl317
 81. Comella P, Lorusso V, Maiorino L, et al. Oxaliplatin, irinotecan, and fluorouracil/folinic acid in advanced gastric cancer: a multicenter phase II trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64(5):893-9. DOI:10.1007/s00280-009-0938-4
 82. Obarevich E, Besova N, Trusilova E, Gorbunova V. Irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRINOX) as first-line therapy in advanced Her2-negative gastric or gastroesophageal adenocarcinoma (G/GEA). ESMO-18. *Ann Clin Oncol*. 2018;29(Suppl. 8):p-viii227, abstr.675P.
 83. Park H, Wang-Gillam A, Suresh R, et al. Phase II trial of first-line FOLFIRINOX for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl. 4):89-9.
 84. Трусилова Е.В. Рак желудка. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. М., 2015. С. 191-208 [Trusilova EV. Rak zheludka. Rukovodstvo po khimioterapii opukholyevykh zabolevaniy. Pod red. NI Perevodchikovoi, VA Gorbunovoi. Moscow, 2015. P. 191-208 (in Russian)].

85. Ochendusko S, Puskulluoglu M, Konopka K, et al. Comparison of efficacy and safety of first-line palliative chemotherapy with EOX and mDCF regimens in patients with locally advanced inoperable or metastatic HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized phase 3 trial. *Med Oncol*. 2015;32(10):242. DOI:10.1007/s12032-015-0687-7
86. Okines AF, Asghar U, Cunningham D, et al. Rechallenge with platinum plus fluoropyrimidine +/- epirubicin in patients with oesophagogastric cancer. *Oncology*. 2010;79:150-8. DOI:10.1159/000322114
87. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:687-97. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
88. Satoh T, Omuro Y, Sasaki Y, et al. Pharmacokinetic analysis of capecitabine and cisplatin in combination with trastuzumab in Japanese patients with advanced HER2-positive gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(4):949-55. DOI:10.1007/s00280-011-1783-9
89. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83:1175-81. DOI:10.1007/s00280-019-03820-7
90. Soularue E, Cohen R, Tournigand C, et al. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: A retrospective study. *Bull Cancer*. 2015;102:324-31. DOI:10.1016/j.bulcan.2014.08.001
91. Zaanan A, Palle J, Soularue E, et al. Trastuzumab in Combination with FOLFIRI in Patients with Advanced HER2-Positive Gastro-Esophageal Adenocarcinoma: A Retrospective Multicenter AGEO Study. *Target Oncol*. 2018;13(1):107-12. DOI:10.1007/s11523-017-0531-4
92. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47:2306-14. DOI:10.1016/j.ejca.2011.06.002
93. Ford H, Marshall A, Wadsley J, et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Lancet Oncol*. 2014;15:78-86. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70549-7
94. Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1513-8. DOI:10.1200/JCO.2011.39.4585
95. Roy AC, Park SR, Cunningham D, et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24:1567-73. DOI:10.1093/annonc/mdt002
96. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4438-44. DOI:10.1200/JCO.2012.48.5805
97. Di Lauro L, Fattoruso SI, Giacinti L, et al. Second-line chemotherapy with FOLFIRI in patients with metastatic gastric cancer (MGC) not previously treated with fluoropyrimidines. *J Clin Oncol*. 2009;27(Suppl. 15):abstr.454.
98. Makiyama A, Sagara K, Kawada J, et al. A randomized phase II study of weekly paclitaxel ± trastuzumab in patients with HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to trastuzumab combined with fluoropyrimidine and platinum: WJOG7112G (T-ACT). *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl. 15):4011. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4011
99. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):640-53. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30111-0
100. Ter Veer E, van den Ende T, Creemers A, et al. Continuation of trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced esophagogastric cancer: a meta-analysis. *Acta Oncol*. 2018;57(12):1599-604. DOI:10.1080/0284186X.2018.1503421
101. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucicirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224-35. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70420-6
102. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucicirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31-9. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61719-5
103. Sakai D, Boku N, Kodaera Y, et al. An intergroup phase III trial of ramucicirumab plus irinotecan in third or more line beyond progression after ramucicirumab for advanced gastric cancer (RINDBeRG trial). *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl.):abstr. TPS4138.
104. Бесова Н.С., Титова Т.А., Строяковский Д.Л., и др. Результаты применения рамудирумаба с иринотеканом и аналогами пиримидина во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка. *Медицинский совет*. 2019;10:100-9 [Besova NS, Titova TA, Stroyakovskiy DL, et al. Results of the use of ramucicirumab in combination with irinotecan and fluoropyrimidines in the second-line chemotherapy for disseminated gastric cancer. *Meditsinsky Sovet*. 2019;10:100-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-10-100-109
105. Klemptner SJ, Maron SB, Chase K, et al. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucicirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *Oncologist*. 2019;24:475-82. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0602
106. Satake H, Sagawa T, Fujikawa K, et al. Phase Ib study of irinotecan and ramucicirumab for advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine with/without platinum and taxane. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;82(5):839-45. DOI:10.1007/s00280-018-3678-5
107. Roviello G, Petrioli R, Rosellini P, et al. The influence of prior ramucicirumab treatment on the clinical activity of FOLFIRI as third-line therapy in patients with metastatic gastric Cancer. *Invest New Drugs*. 2019;37(3):524-30. DOI:10.1007/s10637-019-00725-3
108. Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol*. 2008;31(2):151-6. DOI:10.1097/COC.0b013e31815878a2
109. Köhne CH, De Greve J, Hartmann JT, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. *Ann Oncol*. 2008;19(5):920-6. DOI:10.1093/annonc/mdm544
110. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:4779-86. DOI:10.1200/JCO.2007.11.3357
111. Burge ME, Smith D, Topham C, et al. A phase I and II study of 2-weekly irinotecan with capecitabine in advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2006;94(9):1281-6. DOI:10.1038/sj.bjc.6603084
112. Leary A, Assersohn L, Cunningham D, et al. A phase II trial evaluating capecitabine and irinotecan as second line treatment in patients with oesophago-gastric cancer who have progressed on, or within 3 months of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64:455-62. DOI:10.1007/s00280-008-0893-5
113. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):e180013. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0013
114. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:2461-71. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31827-5
115. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2836-44. DOI:10.1200/JCO.2017.76.6212
116. Kim YI, Choi JJ. Endoscopic management of tumor bleeding from inoperable gastric cancer. *Clin Endosc*. 2015;48(2):121-7. DOI:10.5946/ce.2015.48.2.121
117. Imbesi JJ, Kurtz RC. A multidisciplinary approach to gastrointestinal bleeding in cancer patients. *J Support Oncol*. 2005;3(2):101-10. PMID:15796441
118. Kondoh C, Shitara K, Nomura M, et al. Efficacy of palliative radiotherapy for gastric bleeding in patients with unresectable advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. *BMC Palliat Care*. 2015;14:37. DOI:10.1186/s12904-015-0034-y
119. Kim TO, Kang DH, Kim GH, et al. Self-expandable metallic stents for palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction caused by stomach cancer. *World J Gastroenterol*. 2007;13(6):916-20. DOI:10.3748/wjg.v13.i6.916
120. Endo S, Takiguchi S, Miyazaki Y, et al. Efficacy of endoscopic gastroduodenal stenting for gastric outlet obstruction due to unresectable advanced gastric cancer: a prospective multicenter study. *J Surg Oncol*. 2014;109(3):208-12. DOI:10.1002/jso.23486

121. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, et al. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicentre randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(3):490-9. DOI:10.1016/j.gie.2009.09.042
122. Ly J, O'Grady G, Mittal A, et al. A systematic review of methods to palliate malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc.* 2010;24(2):290-7. DOI:10.1007/s00464-009-0577-1
123. Issaka RB, Shapiro DM, Parikh ND, et al. Palliative venting percutaneous endoscopic gastrostomy tube is safe and effective in patients with malignant obstruction. *Surg Endosc.* 2014;5:1668-73. DOI:10.1007/s00464-013-3368-7
124. Silver JA, Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013;92:715-27. DOI:10.1097/PHM.0b013e31829b4afe
125. Swam RA, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(8):992-1022. DOI:10.6004/jnccn.2013.0119
126. Luther A, Gabriel J, Watson RP, Francis NK. The Impact of Total Body Prehabilitation on Post-Operative Outcomes After Major Abdominal Surgery: A Systematic Review. *World J Surg.* 2018;42(9):2781-91. DOI:10.1007/s00268-018-4569-y
127. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO.* 2019;9(3s2):639-47 [Sytov AV, Leiderman IN, Lomidze SV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po nutritivnoi podderzhke onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennyye opukholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSCO.* 2019;9(3s2):639-47 (in Russian)].
128. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, et al. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition.* 2012;28:1022-7. DOI:10.1016/j.nut.2012.01.017
129. Затевахин И.И., Лядов К.В., Пасечник И.Н. Программа ускоренного выздоровления хирургических больных Fast track. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Zatevakhin II, Liadov KV, Pasechnik IN. Programma uskorennoy vyzdorovleniya khirurgicheskikh bol'nykh Fast track. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
130. Gemmill EH, Humes DJ, Catton JA. Systematic review of enhanced recovery after gastro-oesophageal cancer surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015;97:173-9. DOI:10.1308/003588414X14055925061630
131. Feng F, Ji G, Li JP, et al. Fast-track surgery could improve postoperative recovery in radical total gastrectomy patients. *World J Gastroenterol.* 2013;19(23):3642-8. DOI:10.3748/wjg.v19.i23.3642
132. Almeida EPM, Almeida JP, Landoni G, et al. Early mobilization programme improves functional capacity after major abdominal cancer surgery: a randomized controlled trial. *Brit J Anaesth.* 2017;119(5):900-7. DOI:10.1093/bja/aez250
133. Jo DH, Jeong O, Sun JW, et al. Feasibility study of early oral intake after gastrectomy for gastric carcinoma. *J Gastric Cancer.* 2011;11(2):101-8. DOI:10.5230/jgc.2011.11.2.101
134. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, et al.; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Group. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations. *Br J Surg.* 2014;101(10):1209-29. DOI:10.1002/bjs.9582
135. Álvarez-Sarrado E, Mingol Navarro F, Rosellón RJ, et al. Feeding Jejunostomy after esophagectomy cannot be routinely recommended. Analysis of nutritional benefits and catheter-related complications. *Am J Surg.* 217;1:114-20. DOI:10.1016/j.amjsurg.2018.08.027
136. Sun HB, Li Y, Liu XB, et al. Early Oral Feeding Following McKeown Minimally Invasive Esophagectomy: An Open-label, Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *Ann Surg.* 2018;267(3):435-42. DOI:10.1097/SLA.0000000000002304
137. Steenhagen E, van Vulpen JK, van Hillegersberg R, et al. Nutrition in perioperative esophageal cancer management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(7):663-72. DOI:10.1080/17474124.2017.1325320
138. Shin KY, Guo Y, Konzen B, et al. In patient cancer rehabilitation: the experience of a national comprehensive cancer center. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011;90(5):63-8. DOI:10.1097/PHM.0b013e31820be1a4
139. Bourke L, Homer KE, Thaha MA, et al. Interventions to improve exercise behavior in sedentary people living with and beyond cancer: a systematic review. *Br J Cancer.* 2014;110:831-41. DOI:10.1038/bjc.2013.750
140. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11-48. DOI:10.1016/j.clnu.2016.07.015
141. Ajani JA, D'Amico TA, Almanna K, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(10):1286-312. DOI:10.6004/jnccn.2016.0137
142. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3:961-8. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.6914
143. Kleckner IR, Kamen C, Gwandter JS, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2018;26:1019-28. DOI:10.1007/s00520-017-4013-0
144. Dennett AM, Peiris CL, Shields N, et al. Moderate-intensity exercise reduces fatigue and improves mobility in cancer survivors: a systematic review and meta-regression. *J Physiother.* 2016;62(2):68-82. DOI:10.1016/j.jphys.2016.02.012
145. Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med.* 2014;44:1289-304. DOI:10.1007/s40279-014-0207-5
146. Hou S, Huh B, Kim HK, et al. Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Recommendations. *Pain Physician.* 2018;21:571-92. PMID:30508986
147. Kılınc M, Livanelioğlu A, Yıldırım SA, Tan E. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. *J Rehabil Med.* 2014;46(5):454-60. DOI:10.2340/16501977-1271
148. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, et al. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(9):e107418. DOI:10.1371/journal.pone.0107418
149. He M, Zhang B, Shen N, et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr.* 2018;177(1):7-17. DOI:10.1007/s00431-017-3043-4
150. Ross M, Fischer-Carlidge E. Scalp Cooling: A Literature Review of Efficacy, Safety, and Tolerability for Chemotherapy-Induced Alopecia. *Clin J Oncol Nurs.* 2017;21(2):226-33. DOI:10.1188/17.CJON.226-233
151. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009 [Zaridze DG. Profilaktika raka. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: IMA-PRESS, 2009 (in Russian)].
152. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223-63. DOI:10.1038/ajg.2014.435
153. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55. PMID:7165009
154. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. Ed. by C MacLeod. New York: Columbia University Press, 1949.
155. Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr.* 2003;22(4):415-21. DOI:10.1016/s0261-5614(03)00098-0

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Н.С. Бесова, А.Е. Калинин, С.Н. Неред, А.А. Трякин, С.В. Гамаюнов, Н.А. Козлов, И.С. Стилиди, А.М. Карачун, П.В. Кононец, О.А. Малихова, А.Б. Рябов, В.М. Хомяков, А.А. Феденко, Л.В. Болотина, Н.А. Фалалеева

Блок по организации медицинской помощи

А.А. Невольских, С.А. Иванов, Ж.В. Хайлова, Т.Г. Геворкян

Блок по медицинской реабилитации и сопроводительной терапии

А.В. Бутенко, И.Р. Гильмутдинова, М.А. Еремушкин, Г.Е. Иванова, К.О. Кондратьева, Т.В. Кончугова, А.А. Крутов, О.А. Обухова, Т.Ю. Семиглазова, Е.В. Филоненко, М.М. Хуламханова, А.И. Романов

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-онкологи;
- врачи-хирурги (торакальные, абдоминальные);
- врачи-радиологи;
- врачи-радиотерапевты;
- врачи-патологоанатомы;
- врачи-гастроэнтерологи;
- врачи – клинические фармакологи;
- врачи-терапевты;
- врачи-эндоскописты;
- врачи-гинекологи;
- врачи-генетики;
- студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты.

В клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных, анализ современных научных разработок по проблеме рака желудка в Российской Федерации и за рубежом, обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

УДД и УУР в соответствии с методическими рекомендациями по разработке и актуализации клинических рекомендаций (приказ Минздрава России от 28.02.2019 №103н) представлены ниже.

Метод, использованный для формулирования рекомендаций, – консенсус экспертов.

Экономический анализ: анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей – детских онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценка важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка

Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и коммен-

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств) 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 контролем референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) 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
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) 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]

тарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже 1 раза в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболе-

ваний, при наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (зарегистрирован в Минюсте России 17.05.2017, №46740).

2. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №915н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “Онкология”».

3. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Рис. 1. Алгоритм первичной диагностики РЖ.
Fig. 1. The algorithm for primary diagnosis of GC.

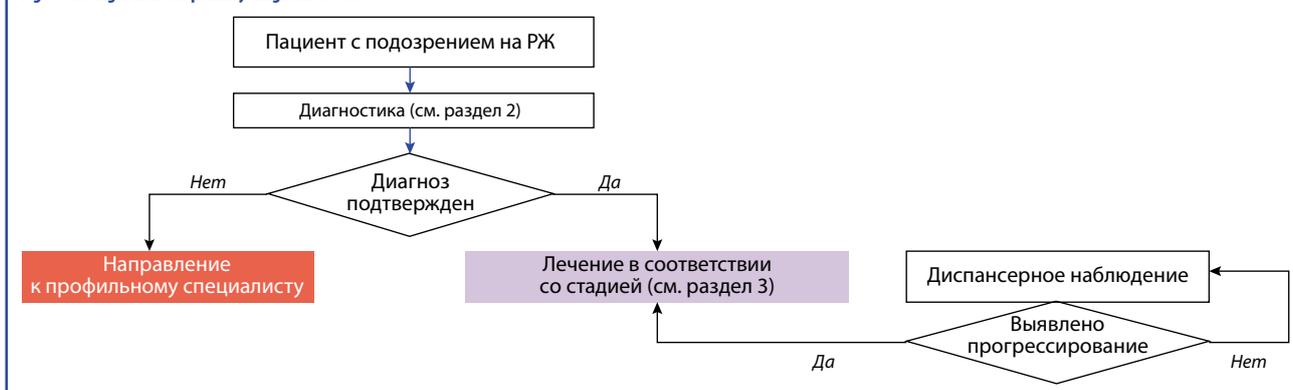


Рис. 2. Обследование при РЖ.
Fig. 2. GC screening.

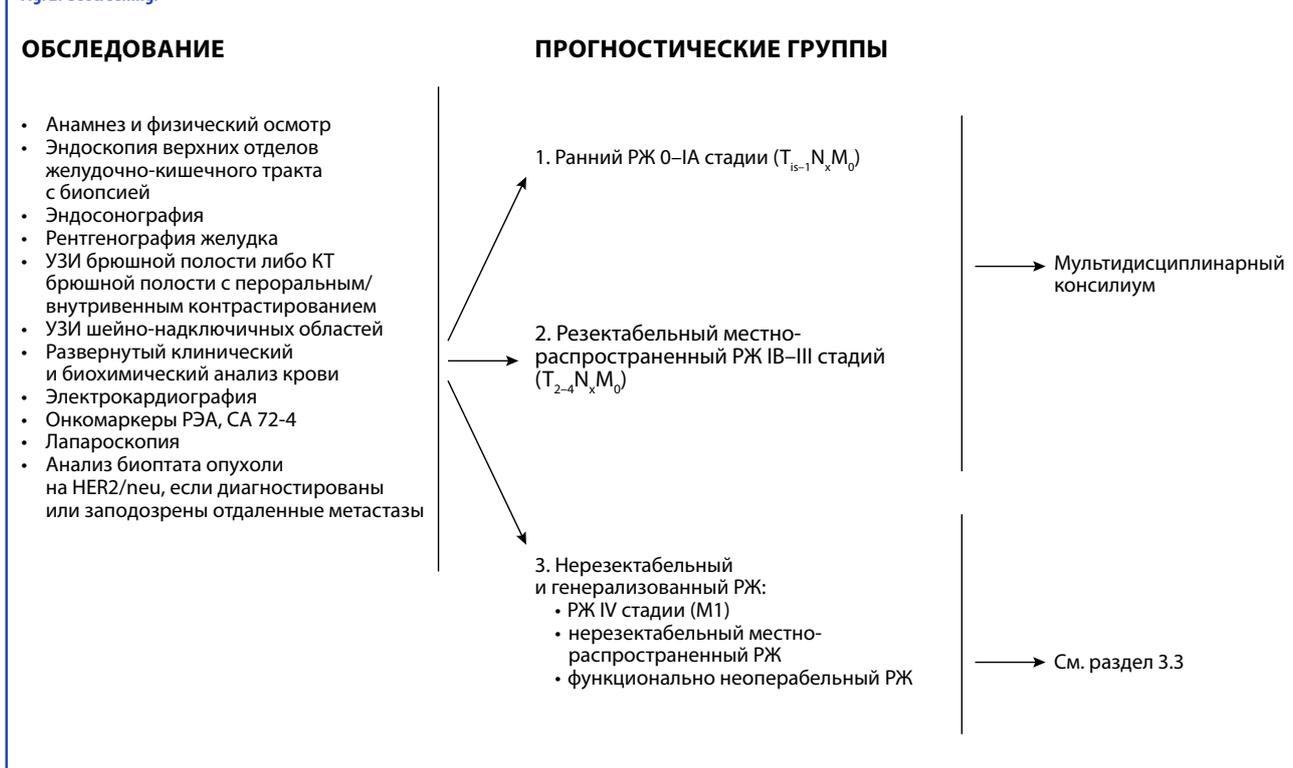


Рис. 3. Прогностические группы при РЖ.
Fi. 3. The prognostic groups for GC.

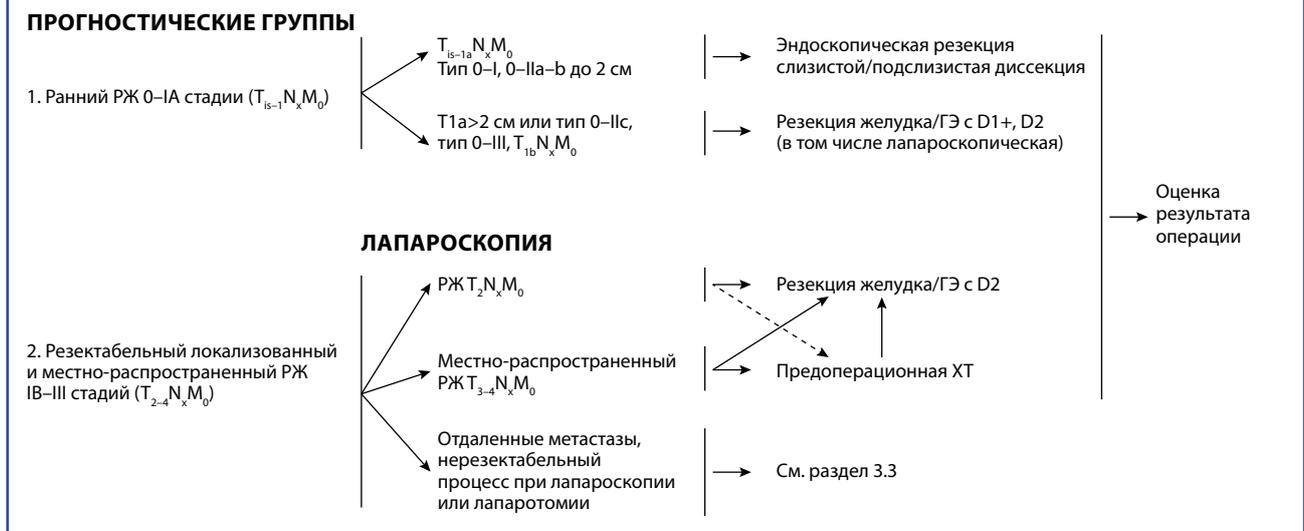


Рис. 4. Результаты оперативных вмешательств при РЖ.
Fig. 4. The results from GC surgery.

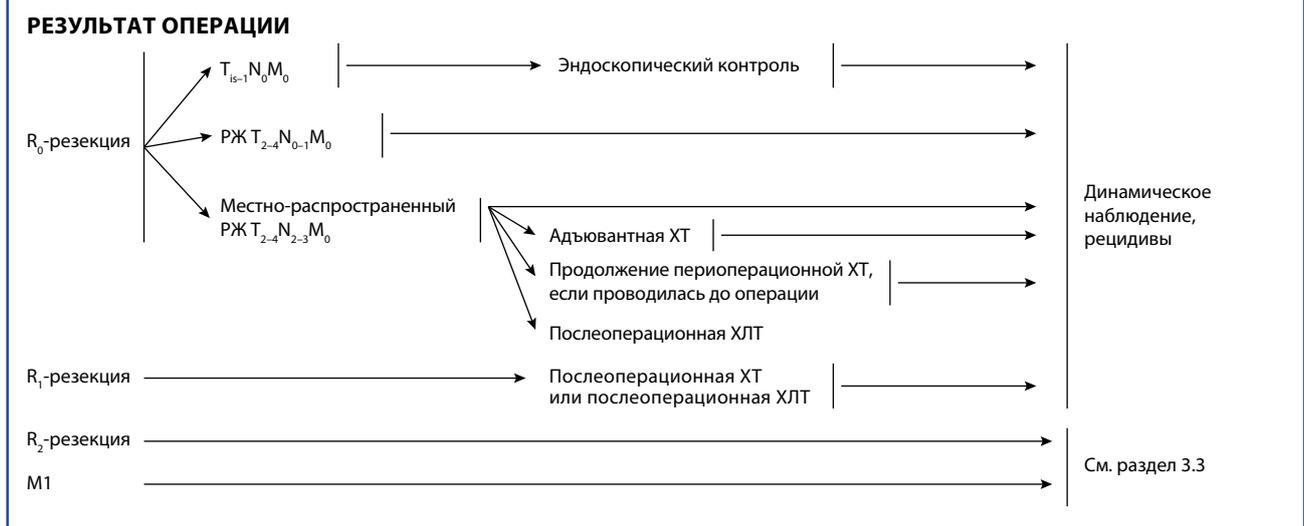
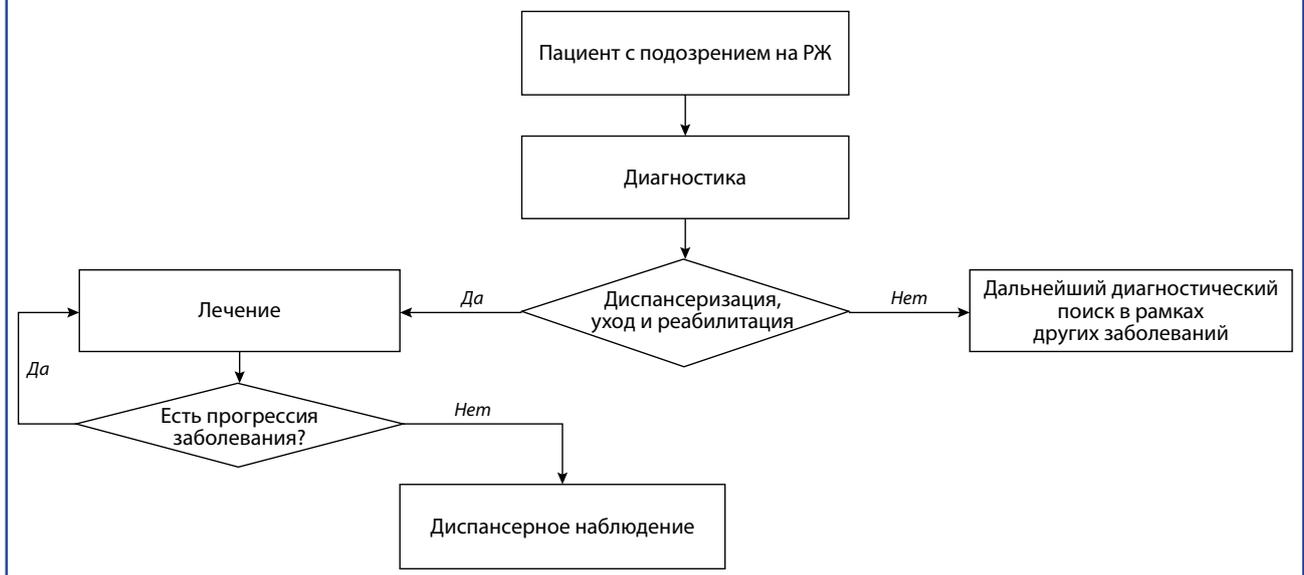


Рис. 5. Рак желудка. Алгоритм ведения.
Fig. 5. Gastric cancer. The algorithm of conducting.



Приложение В. Информация для пациента

Пациента информируют о клинической картине РЖ, знакомят с разными методами лечения, их потенциальными результатами и осложнениями.

Следует информировать пациента о характере последующего наблюдения после лечения РЖ, важности регулярно-го обследования.

Пациентов с метастатическим РЖ следует информировать о проводимых в Российской Федерации клинических исследованиях у пациентов с указанной стадией заболевания.

Самостоятельный контроль за течением заболевания со стороны пациента невозможен; частота посещения врача определяется в индивидуальном порядке в каждом конкретном случае.

Рекомендации при осложнениях ХТ – связаться с врачом-онкологом (химиотерапевтом).

1. При повышении температуры тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ – начать прием антибиотиков *по назначению врача-онколога (химиотерапевта)*.

2. При стоматите:

- диета – механическое, термическое щажение;
- частое полоскание полости рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывание рта облепиховым (персиковым) маслом;
- обработка полости рта (*по рекомендации врача-онколога [химиотерапевта]*).

3. При диарее:

- исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку; можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар; показано обильное питье;
- принимать препараты *по назначению врача-онколога (химиотерапевта)*.

4. При тошноте – принимать препараты *по назначению врача-онколога (химиотерапевта)*.

Приложение Г1–ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала EGOG/ВОЗ и шкала Карновского для оценки общего состояния пациента

Название на русском языке: шкала оценки общего состояния пациента по версии ECOG/ВОЗ.

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>; Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55 [153].

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка общего состояния пациента.

Название на русском языке: шкала Карновского.

Оригинальное название: Karnofsky Performance Status.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. Ed. by C MacLeod. New York: Columbia University Press, 1949 [154].

Тип: шкала оценки.

Назначение: описание уровня функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностей (ходьба, работа и т.д.).

Содержание (шаблон):

Ключи (интерпретации): приведены в самих шкалах.

Пояснения: отсутствуют.

Шкала Карновского		ECOG	
Активность	%	Активность	Баллы
Обычная физическая активность без ограничений, нет жалоб и симптомов заболевания	100	Жалоб нет; полная активность, способность выполнять все действия, как и до заболевания, без ограничений	0
Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания	90	Есть симптомы заболевания без существенного влияния на активность, ближе к нормальному состоянию; способность выполнять тяжелую физическую работу ограничена, но сохраняется способность к передвижению и выполнению нетяжелой или сидячей работы, например, нетяжелой работы по дому, в офисе	1
Нормальная активность требует некоторого усилия, имеются некоторые признаки и симптомы болезни	80		
Обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или активной работе	70	Пациент способен ходить, сохраняет возможность полного самообслуживания, но не способен к работе; время, проведенное на ногах, превышает 50% всего периода бодрствования	2
Иногда нуждается в посторонней помощи, но в основном обслуживает себя самостоятельно	60		
Нуждается в значительной посторонней и медицинской помощи	50	Способен на ограниченное самообслуживание, проводит в лежачем или сидячем положении более 50% времени бодрствования	3
Инвалидизация пациента; постоянно нуждается в постороннем уходе и медицинской помощи	40		
Тяжелая инвалидизация; показана госпитализация, однако предопределен летальный исход	30	Полная недееспособность; не способен к самообслуживанию; полностью прикован к кровати или инвалидной коляске	4
Тяжелое состояние пациента; необходимы госпитализация и активная симптоматическая терапия	20		
Умиравший пациент	10		
Смерть	0	Смерть	5

Приложение Г2. Шкала оценки нутритивного статуса NRS-2002

Название на русском языке: шкала NRS-2002 для скрининговой оценки нутритивного риска.

Оригинальное название: NRS-2002.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. Clin Nutr. 2003;22(4):415-21 [155].

Тип: шкала оценки.

Назначение: Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендовано использовать шкалу NRS-2002 для скрининговой оценки нутритивного риска, состоящую из двух этапов.

Содержание (шаблон):

Блок 1. Первичный скрининг			
1	ИМТ менее 20,5	Да	Нет
2	Наблюдалась ли у пациента потеря массы тела на протяжении предыдущих 3 мес?	Да	Нет
3	Было ли снижено питание на предыдущей неделе?	Да	Нет
4	Страдает ли пациент серьезным заболеванием (например, проходит интенсивную терапию или противоопухолевое лечение)?	Да	Нет

Ключ (интерпретация): ответ «Нет» на все вопросы – повторный скрининг проводится через неделю; при наличии ответа «Да» на любой вопрос продолжается скрининг по следующему блоку.

Содержание (шаблон):

Блок 2. Финальный скрининг			
Нарушение питательного статуса		Тяжесть заболевания	
0 баллов – нет нарушений	Нормальный питательный статус	0 баллов – нет нарушений	Нормальная потребность в нутриентах
1 балл – легкое	Потеря массы тела более 5% за последние 3 мес или потребление пищи в объеме 50–75% от обычной нормы в предшествующую неделю	1 балл – легкая	Онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический гемодиализ, диабет
2 балла – умеренное	Потеря массы тела более 5% за последние 2 мес или ИМТ 18,5–20,5 кг/м ² + ухудшение общего состояния или потребление пищи в объеме 25–60% от обычной нормы в предшествующую неделю	2 балла – средняя	Инсульт, тяжелая пневмония, радикальная абдоминальная хирургия, гемобластоз
3 балла – тяжелое	Потеря массы тела более 5% за 1 мес или ИМТ 18,5 кг/м ² + ухудшение общего состояния или потребление пищи в объеме 0–25% от обычной нормы за предшествующую неделю	3 балла – выраженная	Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (оценка по APACHE-II > 10)
Примечание. APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) – шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния.			

Ключ (интерпретация): общая сумма баллов: возраст пациента 70 и более лет – прибавить 1 балл к общей сумме; более 3 баллов – высокий риск питательной недостаточности, требующий разработки программы НП; менее 3 баллов – повторный скрининг каждую неделю. Если планируется оперативное лечение, то необходима программа предоперационной подготовки.

Пояснения: отсутствуют.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Приложение Г3. Гистологическая градация аденокарцином желудка

Название на русском языке: шкала оценки гистологической степени дифференцировки/злокачественности аденокарциномы желудка ВОЗ (2019 г.).

Оригинальное название: WHO Gastric Cancer Pathological Grading System (2019).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <http://whobluebooks.iarc.fr/>; Fukayama M, Ruge M, Washington MK. Tumours of the stomach. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive Tumours. Lyon (France): IARC, 2019; p. 59-109 [8].

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка гистологической степени дифференцировки/злокачественности аденокарциномы желудка.

Содержание (шаблон):

Гистологическая градация аденокарцином желудка		
Степень дифференцировки аденокарциномы/рака	Четырехступенчатая система градации	Двухступенчатая система градации
Высокая	G1	Низкая степень злокачественности
Умеренная	G2	Низкая степень злокачественности
Низкая	G3	Высокая степень злокачественности
Отсутствует	G4	Высокая степень злокачественности

Приложение Г4. Шкала оценки степени лечебного патоморфоза при РЖ по Mandard

Название на русском языке: шкала оценки степени лечебного патоморфоза при РЖ по Mandard.

Оригинальное название: Mandard Tumor Regression Grading System.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://journals.lww.com/journalppo/pages/default.aspx>; Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer. 1994;73:2680-6 [33].

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка степени лечебного патоморфоза аденокарциномы желудка и кишечника.

Содержание (шаблон):

Оценка степени лечебного патоморфоза при РЖ по Mandard (A. Mandard и соавт.)	
TRG1	Отсутствие жизнеспособных клеток опухоли
TRG2	Наличие рассеянных среди участков фиброза и «озер» слизи единичных комплексов клеток рака
TRG3	Наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием фиброза над опухолью
TRG4	Наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием опухоли над фиброзом
TRG5	Опухоль без признаков регрессии

Приложение Г5. Шкала оценки степени лечебного патоморфоза при РЖ по Becker

Название на русском языке: шкала оценки степени лечебного патоморфоза при РЖ по Becker.

Оригинальное название: Becker Tumor Regression Grading System.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://journals.lww.com/journalppo/pages/default.aspx>; Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancer. 2003;98(7):1521-3010 [32].

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка степени лечебного патоморфоза аденокарциномы желудка и кишечника.

Содержание (шаблон):

Оценка степени лечебного патоморфоза при РЖ по Becker (K. Becker и соавт.)	
TRG1a	Отсутствие остаточной инвазивной опухоли
TRG1b	Наличие менее 10% остаточной инвазивной опухоли
TRG2	Наличие 10–50% остаточной инвазивной опухоли
TRG3	Наличие более 50% остаточной инвазивной опухоли



OMNIDOCTOR.RU

Консенсус по профилактике и коррекции сыпи у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб

Рабочая группа:

И.Л. Шлишко¹, О.Е. Гаранина¹, Е.В. Артамонова²⁻⁴, И.П. Ганьшина², Л.Г. Жукова⁵, И.А. Королева⁶, А.В. Миченко⁷, Т.Ю. Семиглазова^{8,9}, Д.А. Филоненко⁵

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

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

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

⁴ФБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁵ФБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ЧУОУ ВО «Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия;

⁷ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Консенсус по профилактике и коррекции сыпи у пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы, получающих терапию препаратом алпелисиб, составлен экспертами Российского общества клинической онкологии и дерматовенерологами. Мутация гена *PIK3CA* у пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы является фактором, обуславливающим неблагоприятное течение заболевания. Алпелисиб позволяет контролировать рост опухоли у пациентов с мутацией, однако при его применении у больных могут развиваться нежелательные явления, включающие в том числе сыпь. По данным регистрационного исследования SOLAR-1, сыпь любой степени тяжести зарегистрирована у 35,6% пациентов (n=284). В соответствии с опубликованными к настоящему моменту российскими данными проявления кожной токсичности любой степени тяжести при применении препарата алпелисиб отмечены у 37% больных (n=19). В консенсусе представлены практические рекомендации по ведению пациентов с сыпью различной степени тяжести.

Ключевые слова: консенсус, сыпь, алпелисиб, рак молочной железы, мутация *PIK3CA*

Для цитирования: Шлишко И.Л., Гаранина О.Е., Артамонова Е.В., Ганьшина И.П., Жукова Л.Г., Королева И.А., Миченко А.В., Семиглазова Т.Ю., Филоненко Д.А. Консенсус по профилактике и коррекции сыпи у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. Современная Онкология. 2021;23(4):572–576. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201275

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии ЛФ ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. онкологии и торакальной хирургии ФБУЗ МО «МНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Шлишко Ирина Леонидовна – д-р мед. наук, зав. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: irshlivko@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7253-7091

Гаранина Оксана Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней, науч. сотр. и врач-онколог отд-ния реконструктивной и пластической хирургии Университетской клиники Института травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: oksanachekalkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7326-7553

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по онкологии ФБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». E-mail: zhukova.lyudmila008@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Королева Ирина Альбертовна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической медицины последипломного образования ЧУОУ ВО «Медицинский университет «Реавиз». E-mail: korolevaia_samara@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1836-0851

Миченко Анна Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. дерматологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: amichenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2985-5729

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, доц., зав. отд. – вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: tsemiglazova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4305-6691

Филоненко Дарья Александровна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром ФБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». E-mail: shubina_d@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7224-3111

✉ Elena V. Artamonova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Irina L. Shlivko – D. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: irshlivko@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7253-7091

Oxana E. Garanina – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: oksanachekalkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7326-7553

Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: zhukova.lyudmila008@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Irina A. Koroleva – D. Sci. (Med.), Prof., Medical University "Reaviz". E-mail: korolevaia_samara@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1836-0851

Anna V. Michenko – Cand. Sci. (Med.), Medical Academy of the President of the Russian Federation. E-mail: amichenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2985-5729

Tatiana Yu. Semiglazova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: tsemiglazova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4305-6691

Daria A. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: shubina_d@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7224-3111

The consensus on the prevention and correction of rash in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib

Irena L. Shlivko¹, Oxana E. Garanina¹, Elena V. Artamonova²⁻⁴, Inna P. Ganshina², Liudmila G. Zhukova⁵, Irina A. Koroleva⁶, Anna V. Michenko⁷, Tatiana Yu. Semiglazova^{8,9}, Daria A. Filonenko⁵

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

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

⁴Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁵Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

⁶Medical University "Reaviz", Samara, Russia;

⁷Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁸Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

⁹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The consensus on the prevention and correction of rash in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib was developed by the experts of the Russian Society of Clinical Oncology and dermatovenerologists. *PIK3CA* mutation is a poor prognostic factor for HR+ HER2- metastatic breast cancer. Alpelisib demonstrates efficacy in patients with *PIK3CA* mutation, but treatment might be associated with adverse events that include rash. All-grade rash was reported in 35.6% patients in SOLAR-1 trial (n=284). According to the published real-world data, for Russian population (n=19) all-grade rash was reported for 37% patients. The consensus contains practical recommendation on management of patients with rash of different grade.

Keywords: consensus, rash, alpelisib, breast cancer, *PIK3CA* mutation

For citation: Shlivko IL, Garanina OE, Artamonova EV, Ganshina IP, Zhukova LG, Koroleva IA, Michenko AV, Semiglazova TYu, Filonenko DA. The consensus on the prevention and correction of rash in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):572–576. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201275

Алпелисиб представляет собой селективный ингибитор альфа-изоформы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), зарегистрированный 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-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии¹.

Мутация гена *PIK3CA* встречается у 40% пациентов с HR+ HER2- метастатическим раком молочной железы и является фактором, обуславливающим неблагоприятное течение заболевания [1–3]. Алпелисиб позволяет контролировать рост опухоли у пациентов с мутацией, однако при его применении у больных могут развиваться нежелательные явления (НЯ), включающие гипергликемию, сыпь и диарею [4, 5]. По данным регистрационного исследования SOLAR-1, сыпь любой степени тяжести зарегистрирована у 35,6% пациентов, 3-й степени – у 9,9%, случаев сыпи 4-й степени не было [4].

В соответствии с опубликованными на настоящий момент российскими данными проявления кожной токсичности при применении препарата алпелисиб любой степени тяжести отмечены у 37% пациентов (n=19), из них сыпь 3-й степени – у 22% [6].

Появление сыпи связано с механизмом действия алпелисига, блокирующего PI3K, которая в норме регулирует рост и дифференцировку кератиноцитов эпидермиса [7].

Передавая сигнал от рецептора эпидермального фактора роста и кадгерин-катениновых комплексов, PI3K активирует киназу Akt, блокируя апоптоз и стимулируя завершение дифференцировки кератиноцитов [8]. Блокада же этого пути с помощью алпелисига приводит к гибели клеток кожи путем апоптоза. Кроме того, на фоне приема алпелисига в первые 2 нед отмечается повышение уровня эозинофилов (как у пациентов с сыпью, так и без нее), и в некоторых биоптатах сыпи отмечаются признаки, характерные для реакции гиперчувствительности [9]. Клинически эти нарушения проявляются в виде сыпи различного характера. Сыпь чаще всего представлена пятнами (изменение окраски ограниченного участка кожи при сохранении рельефа и консистенции кожи) и/или папулами (ограниченное уплотнение кожи диаметром менее 5 мм, обычной или измененной окраски), может носить ограниченный или распространенный характер, сопровождаться зудом разной интенсивности [4, 5].

Сыпь на фоне приема алпелисига является предсказуемым и управляемым НЯ. Отмена терапии по причине развития сыпи понадобилась лишь 3,2% пациентов [4]. По мере накопления опыта применения алпелисига и благодаря разработке рекомендаций по профилактике сыпи частота этого НЯ снижается. Так, в исследовании BYLieve, начатом в 2017 г., через 2 года после начала исследования SOLAR-1, сыпь любой степени тяжести зарегистрирована у 22% пациентов, а 3–4-й степени – у 9% (4-я степень зарегистрирована у 1 пациента) [4, 5, 10].

¹Листок-вкладыш препарата Пикрэй ЛП-№(000328)-(PI-RU)-290721. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bdfd278c-7b1b-4cb3-a41c-a7c51fd4fa8&t= Ссылка активна на 15.11.2021.

Профилактика

Сыпь на фоне алпелисиба развивается, как правило, в течение первых 2 нед от начала приема: медиана времени до начала сыпи 3-й степени составляет 13 дней [5].

До начала приема алпелисиба необходимо проинформировать пациента о возможности появления сыпи, мерах профилактики и необходимости незамедлительного сообщения о ее развитии лечащему врачу.

Частоту сыпи можно существенно снизить, применяя антигистаминные препараты без седативного эффекта с профилактической целью. Так, по данным исследования SOLAR-1, сыпь любой степени тяжести отмечалась при использовании антигистаминных препаратов у 27% пациентов, без них – у 64%, а частота развития кожной токсичности 3-й степени при использовании антигистаминных препаратов снижалась с 23% до 12% [5].

Согласно рекомендациям ESMO всем пациентам следует одновременно с алпелисибом начинать применение антигистаминных препаратов и отменить их через 4–8 нед при отсутствии признаков сыпи [11].

Для профилактики появления сыпи рекомендуется прием цетиризина в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

При сухости кожи рекомендуется использовать увлажняющие кремы, теплую воду, мягкое мыло и моющие средства без отдушек, носить свободную одежду из натуральных тканей. Нельзя использовать спиртосодержащие растворы для очищения кожи лица.

Хотя алпелисиб не оказывает фототоксического действия, рекомендуется защищать кожу от воздействия прямых солнечных лучей, использовать солнцезащитные очки, головные уборы, одежду с длинными рукавами и солнцезащитный крем (SPF>15) на открытые участки кожи лица и шеи при выходе на воздух в весенне-летний период.

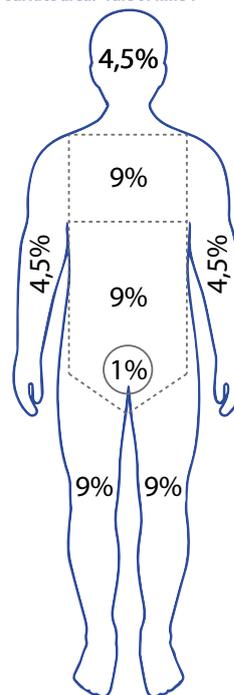
Ведение пациентов с сыпью

План коррекции сыпи составляется строго на основании оценки степени ее тяжести (табл. 1). Описание 1–3-й степени тяжести приведено в соответствии с CTCAE v.5.0 для макулопапулезной сыпи, которая чаще всего встречается при применении алпелисиба. Описание 4-й степени относится к другим видам сыпи (акнеподобная, папуло-пустулезная и др.).

Для оценки площади сыпи можно применять «правило ладони»: площадь ладони пациента с пальцами равна 1% площади поверхности его тела.

Также для оценки площади высыпаний можно использовать «правило девяток» (рис. 1): поверхность головы и шеи составляет 9%, рук – 9%, передней поверхности туловища – 18%, задней поверхности туловища – 18%, ног – 18%, промежности и наружных половых органов – 1% всей поверхности тела [12]. Важно помнить, что следует учитывать только площадь пораженной кожи, а интактные участки, чередующиеся с сыпью, в подсчет общей площади высыпаний входить не должны.

Рис. 1. Расчет площади сыпи согласно «правилу девяток». Fig. 1. Estimation of body surface area: "rule of nine".



Показания для консультации дерматолога

Сыпь, возникающая на фоне применения алпелисиба, связана с механизмом действия препарата и чаще всего не является симптомом аллергической реакции или непереносимости алпелисиба и не требует его немедленной отмены.

Перед началом терапии алпелисибом пациенту следует рекомендовать при возникновении любых высыпаний на коже или слизистых оболочках, зуда или сухости обратиться к лечащему онкологу для оценки состояния и лечения кожной токсичности.

При отсутствии эффекта от терапии, назначенной онкологом, рекомендуется консультация дерматолога.

При обращении к дерматологу следует сообщить об основном диагнозе, о получаемом лечении и о том, что лечение вызывает специфические высыпания на коже либо поражение слизистых оболочек. Также необходимо сообщить о деталях проведенной наружной и/или системной терапии высыпаний.

Следует инструктировать пациентов немедленно обращаться за медицинской помощью в случае появления у них симптомов тяжелой кожной реакции: отека лица или конечностей, лихорадки, гриппоподобных симптомов, поражения слизистых оболочек (отека, болезненности, появления эрозивно-язвенных элементов) или усиливающейся кожной сыпи.

Таблица 1. Ведение пациентов с кожной сыпью, получающих алпелисиб
Table 1. Rash management in patients on alpelisib

Степень тяжести	Рекомендации по ведению пациентов
0-я степень [превентивные меры до начала приема алпелисиба]	<p>1. Оценка состояния кожи при первом посещении и лечение сопутствующего заболевания кожных покровов при необходимости</p> <p>2. Цетиризин 10 мг 1 раз в сутки в течение 4–8 нед</p> <p>3. Рекомендации по уходу за кожей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • избегание частого мытья горячей водой (мытьё рук, принятие душа, ванны) с использованием антимикробных моющих средств; • избегание воздействия химических веществ на кожу: раздражающих веществ, растворителей или дезинфицирующих средств; • ежедневное использование увлажняющих/смягчающих средств (эмолентов/хумиктантов): увлажняющие кремы предпочтительно с содержанием 5–10% мочевины; • избегание чрезмерного пребывания на солнце: использование солнцезащитных кремов SPF≥15 на открытые участки тела и каждые 2 ч при пребывании на улице (при УФ-индексе >3)

Таблица 1. Ведение пациентов с кожной сыпью, получающих алпелисиб. Окончание Table 1. Rash management in patients on alpelisib. The ending	
Степень тяжести	Рекомендации по ведению пациентов
<p>1-я степень [пятна и/или папулы, поражающие менее 10% поверхности кожных покровов с/без субъективных симптомов (зуд, жжение, др.)]</p> <p>и</p> <p>2-я степень [пятна или папулы, поражающие 10–30% поверхности кожных покровов с/без субъективных симптомов (зуд, жжение, др.), ограничение повседневной активности¹; психоэмоциональное влияние]</p>	<p>Продолжить прием алпелисиба в текущей дозе и следить за изменением степени тяжести сыпи</p> <p>1. Топические ГКС 3–4-го класса активности² наносятся тонким слоем только на пораженные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> • алклометазона дипропионат мазь 2–3 раза в сутки (без уточнения периода использования в инструкции); • метилпреднизолона ацепонат мазь 1 раз в сутки не более 12 нед; • бетаметазона дипропионат мазь до 3 раз в сутки не более 25 дней (не более 4 нед); • клобетазола пропионат мазь 1–2 раза в сутки не более 4 нед <p>2. При уменьшении выраженности кожных высыпаний и при истечении разрешенных сроков применения топических ГКС возможен переход на ингибиторы кальциневрина³, которые наносятся тонким слоем только на пораженные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> • такролимус 0,1% мазь 2 раза в сутки до исчезновения объективных и субъективных симптомов; • пимекролимус крем 2 раза в сутки до исчезновения объективных и субъективных симптомов <p>3. При субъективных симптомах назначить неседативный блокатор H₁-гистаминовых рецепторов с кратностью и продолжительностью применения согласно инструкции к препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> • цетиризин 10 мг 1 раз в сутки (без уточнения периода использования в инструкции), если не применялся ранее; • левоцетиризин 5 мг 1 раз в сутки (имеется клинический опыт непрерывного применения левоцетиризина в таблетках 5 мг у взрослых пациентов длительностью до 6 мес); • эбастин 10 мг 1 раз в сутки (курс лечения будет определяться исчезновением симптомов заболевания) <p>4. При интенсивном зуде (нарушение ночного сна) назначить седативные блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов: хлоропирамин 20 мг 3–4 раза в сутки (продолжительность курса лечения зависит от характера, симптомов заболевания, степени их проявления, длительности и течения заболевания)</p> <p>5. При интенсивном зуде (нарушение ночного сна) и психоэмоциональном влиянии (тревожности) назначить анксиолитическое средство (транквилизатор): гидроксизина гидрохлорид⁴ от 1 до 4 таблеток по 25 мг/сут (следует применять в самой низкой эффективной дозе и в течение как можно более короткого периода времени)</p> <p>6. Отсутствие регресса кожных высыпаний в течение 28 дней при применении топических ГКС, антигистаминных и анксиолитических средств является показанием к назначению системных ГКС в низких дозах на короткое время:</p> <ul style="list-style-type: none"> • преднизолон 20–40 мг/сут (0,25–0,5 мг/кг в сутки) на 2–10 дней; • если сыпь не купировалась до степени ≤ 1 в течение 10 дней, назначить системные ГКС в терапевтических дозах: преднизолон 0,5–1 мг/кг в сутки (при отсутствии терапевтического эффекта увеличить дозу до 2 мг/кг в сутки); лечение продолжить до достижения 1-й степени, затем постепенно уменьшать дозу в течение 4–6 нед. При применении системных ГКС следует обеспечить контроль уровня глюкозы крови <p>7. Рекомендации по уходу за кожей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • эмоленты⁵ (возможно использование с очищающими средствами); • противозудные топические препараты⁶; • эпителизирующие⁷ топические средства при признаках нарушения целостности кожного покрова – экскориациях, трещинах, эрозиях <p>Повторная оценка через 2 нед (специалистом); если состояние ухудшается или не улучшается, переходите к следующему шагу</p>
	<p>3-я степень [пятна или папулы, поражающие >30% поверхности кожных покровов с/без субъективных симптомов (зуд, жжение, др.), ограничение повседневной активности; психоэмоциональное влияние]</p>
<p>4-я степень [любая площадь, связанная с обширной суперинфекцией; жизнеугрожающие состояния]</p>	<p>Окончательно прекратить прием алпелисиба</p> <p>Обращение за неотложной медицинской помощью.</p> <p>Лечение сыпи в соответствии с рекомендациями для 3-й степени тяжести/непереносимой 2-й степени тяжести, за исключением возобновления приема алпелисиба, и с любыми дополнительными необходимыми мерами</p>

¹К ограничению повседневной активности относится ограничение возможности приготовления пищи, совершения покупок в магазине, использования телефона и т.п.
²Алклометазона дипропионат мазь выпускается под торговым наименованием Афлодерм; метилпреднизолона ацепонат мазь выпускается под торговыми наименованиями Адвантан, Комфодерм; бетаметазона дипропионат мазь выпускается под торговыми наименованиями Белодерм, Акридерм; клобетазола пропионат мазь выпускается под торговыми наименованиями Дермовейт, Кловейт.
³Такролимус 0,1% мазь выпускается под торговыми наименованиями Протопик, Такропик; пимекролимус крем выпускается под торговыми наименованиями Элидел.
⁴Гидроксизина гидрохлорид выпускается под торговыми наименованиями Атаракс, Гидроксизин-Вертекс, Гидроксизин-Натив, Гидроксизин Канон.
⁵В качестве эмолентов наряду с прочими могут быть использованы следующие средства: Sensaderm (специальный крем, эмульсия для тела, крем), Липобейз (эмульсия для тела, крем), LIPIKAR BAUME AP+M (бальзам для тела), LIPIKAR LAIT (эмульсия для тела).
⁶В качестве противозудных топических препаратов наряду с прочими могут быть использованы следующие средства: Неотанин (спрей, лосьон, крем); Atoderm SOS Spray.
⁷В качестве эпителизирующих топических средств при признаках нарушения целостности кожного покрова – экскориациях, трещинах, эрозиях – наряду с прочими могут быть использованы Cica Soothing Cream Topicream.
⁸Начальная доза алпелисиба составляет 300 мг/сут; при необходимости она может быть снижена до 250 мг/сут, а затем до 200 мг/сут.

На фоне применения алпелисиба отмечались случаи развития синдрома Стивенса–Джонсона² и многоформной экссудативной эритемы (в исследовании SOLAR-1 они описаны в 0,4 и 1,1% случаев соответственно). При подозрении на развитие синдрома Стивенса–Джонсона необходимо окончательно отменить прием алпелисиба и незамедлительно начать обследование и лечение в стационарных условиях специализированного медицинского учреждения.

Особые группы пациентов

Коррекция кожной токсичности и гипергликемия. Гипергликемия является одним из самых частых НЯ, возникающих на фоне приема алпелисиба более чем у 60% пациентов [4, 5, 9]. Применение системных глюкокортикоидов (ГКС) для лечения сыпи может усугубить гипергликемию [13, 14]. В этом случае рекомендуется контролировать уровень глюкозы 2 раза в день с использованием

домашнего глюкометра и при повышении уровня глюкозы незамедлительно начать антигипергликемическую терапию [15].

В рамках профилактики развития гипергликемии пациентам необходимо придерживаться сбалансированного и полного рациона с ограничением легкоусвояемых углеводов.

Применение алпелисиба у пациентов с аллергическими реакциями в анамнезе. До начала приема алпелисиба рекомендуется собрать сведения о наличии аллергических реакций в анамнезе пациента (сезонной аллергии, сенной лихорадки, аллергической астмы, лекарственной экзантемы) и начать профилактический прием блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов без седативного эффекта.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sobhani N, Roviello G, Corona SP, et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2018;119(6):4287-92. DOI:10.1002/jcb.26687
- Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):45. DOI:10.1186/s13058-020-01284-9
- Signorovitch J, Andre F, Wang R, et al. PIK3CA mutation status and progression-free survival in advanced hormone receptor positive (HR+)/human endocrine receptor negative (HER2-) metastatic breast cancer (mBC): A meta-analysis of published clinical trials. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl.):1069. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1069
- Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):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
- Филоненко Д.А., Ибрагимова Т.М., Польшина Н.И., и др. Таргетная терапия люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы с мутацией PIK3CA: комбинация алпелисиба с фулвестрантом в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2021;20:113-20 [Filonenko DA, Ibragimova TM, Polshina NI, et al. Target therapy of luminal HER2-negative advanced breast cancer with PIK3CA mutation: combination of alpelisib plus fulvestrant in real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;20:113-20 (in Russian)].
- Nunnery SE, Mayer IA. Management of toxicity to isoform α -specific PI3K inhibitors. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl. 10):x21-6. DOI:10.1093/annonc/mdz440
- Calautti E, Li J, Saoncella S, et al. Phosphoinositide 3-kinase signaling to Akt promotes keratinocyte differentiation versus death. *J Biol Chem.* 2005;280(38):32856-65. DOI:10.1074/jbc.M506119200
- Wang DG, Barrios DM, Blinder VS, et al. Dermatologic adverse events related to the PI3Ka inhibitor alpelisib (BYL719) in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;183(1):227-37. DOI:10.1007/s10549-020-05726-y
- Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489-98. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00034-6
- Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;S0923-7534(21)04498-7. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.019
- Атопический дерматит. Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf. Ссылка активна на 15.11.2021 [Atopic dermatitis. Clinical Guidelines. 2020. Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf. Accessed: 15.11.2021 (in Russian)].
- Dreno B, Bessadaoun RJ, Humbert P, et al. Algorithm for dermatocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(9):1071-80. DOI:10.1111/jdv.12082
- Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, et al. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes.* 2015;6(8):1073-81. DOI:10.4239/wjdv.v6.i8.1073
- 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):56-9 [Mazurina NV, Artamonova EV, Beloyartseva MF, 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):56-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.4.200566
- Синдром Стивенса–Джонсона. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. 2020. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/> Ссылка активна на 15.11.2021 [Stevens–Johnson Syndrome. Clinical Guidelines of the Russian Society of Dermatovenereologists and cosmetologists. 2020. Available at: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii>. Accessed: 15.11.2021 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021

²Синдром Стивенса–Джонсона характеризуется острым дебютом поражения слизистых оболочек двух или более органов и до 10% кожного покрова, множественными полиморфными высыпаниями на коже лица и туловища в виде багрово-красных пятен с синюшным оттенком, папул, пузырьков, мишеневидных очагов, на фоне которых формируются пузыри, могущие достигать гигантского размера, быстро вскрываться с образованием обширных эрозий; сыпь сопровождается тяжелыми общими симптомами в виде высокой температуры тела, головной боли, сопорозного состояния, диспепсических явлений и др. [16].

Эра иммуноонкологии в онкоурологии: чего мы достигли?

Обзор симпозиума альянса компаний «Мерк» и «Пфайзер», состоявшегося в рамках XXV Российского онкологического конгресса. 9 ноября 2021 г.

ЭКСПЕРТЫ:

Алексеев Борис Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Калпинский Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

Матвеев Всеволод Борисович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием онкоурологии, зам. дир. по научной и инновационной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

Гшwend Юрген (Jürgen Gschwend) – проф., Немецкий кардиологический центр, Мюнхен, Германия;

Носов Дмитрий Александрович – проф. РАН, д-р мед. наук, зав. онкологическим отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром) ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

В рамках XXV Российского онкологического конгресса 9 ноября 2021 г. состоялся симпозиум, в ходе которого обсуждались различные вопросы тактики медикаментозного и хирургического лечения метастатического почечно-клеточного рака и уротелиального рака. В настоящее время появляются новые препараты, проводятся крупные клинические исследования, открываются новые перспективы иммунотерапии злокачественных новообразований. Одна из новых опций – ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. На симпозиуме были представлены результаты двух исследований – JAVELIN Renal 101 и JAVELIN Bladder 100, уточняющие эффективность и безопасность ингибитора PD-L1 авелумаба. Симпозиум проводился при поддержке альянса компаний «Мерк» и «Пфайзер».

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, почечно-клеточный рак, исследование JAVELIN Renal 101, исследование JAVELIN Bladder 100, комбинированная иммунотерапия, таргетная терапия

Для цитирования: Эра иммуноонкологии в онкоурологии: чего мы достигли? Современная Онкология. 2021;23(4):578–587. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201315

NEWS

The era of immuno-oncology in onco-urology: what have we achieved?

The review of the symposium of the alliance between Merck and Pfizer held within the framework of the XXV Russian Oncology Congress. November 9, 2021

EXPERTS:

Boris Ya. Alekseev – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia;

Alexey S. Kalpinsky – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia;

Vsevolod B. Matveev – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

Jürgen Gschwend – M.D., Prof., German Cardiologial Center, Munich, Germany;

Dmitrii A. Nosov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

On November 9, 2021 in the framework of the XXV Russian Oncology Congress the symposium was held where the various issues of approaches of drug treatment and surgical treatment of metastatic renal cell carcinoma and urothelial cancer were discussed. New drugs are being appeared, large clinical studies are being conducted, new prospects for immunotherapy of malignant neoplasms are being developed, nowadays. One of the new options is immune checkpoint inhibitors. In the framework of the symposium were presented the results of two trials – the JAVELIN Renal 101 and the JAVELIN Bladder 100, showing the efficacy and safety of the PD-L1 inhibitor avelumab. The symposium was supported by the alliance between Merck and Pfizer.

Keywords: bladder cancer, renal cell carcinoma, the JAVELIN Renal 101 trial, the JAVELIN Bladder 100 trial, combined immunotherapy, targeted therapy

For citation: The era of immuno-oncology in onco-urology: what have we achieved? Journal of Modern Oncology. 2021;23(4): 578–587. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201315

Обзор обновленных данных клинического исследования JAVELIN Renal 101 Обзор выступления проф. Б.Я. Алексева

Эпидемиология почечно-клеточного рака (ПКР). В 2020 г. в мире выявлено более 430 тыс. новых случаев рака почки, в Российской Федерации – более 20 тыс. Заболеваемость как в мире, так и в нашей стране имеет тенденцию к росту. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, этот тренд будет сохраняться, что объясняется улучшением выявляемости, особенно на ранних стадиях, благодаря совершенствованию и более широкому распространению методов лучевой диагностики в рутинной практике. Также рост распространенности ПКР связан с увеличением продолжительности жизни, поскольку развитие заболевания ассоциировано с пожилым возрастом.

В РФ значительно увеличилась доля больных, у которых ПКР выявляется на стадии локализованного процесса (почти 64% от всех больных с впервые установленным диагнозом). Значительно меньше стало пациентов, у которых выявляется первичный местно-распространенный процесс (менее 15%), однако доля больных, у которых ПКР выявляется на стадии метастатического процесса, остается неизменной: в 2020 г. она составила 20,8% [1]. Кроме того, у части больных, примерно от 20 до 40%, оперированных по поводу неметастатического ПКР, в последующем развиваются прогрессирование заболевания и метастатический ПКР (мПКР).

Лечение мПКР. В своем выступлении профессор Б.Я. Алексеев напомнил об эволюции терапии этого заболевания от препаратов интерферонов α , интерлейкина-2 в 1990-е годы до появления таргетной терапии и иммунотерапии нового поколения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО). Долгое время основным методом лечения мПКР была таргетная терапия, существенно улучшающая результаты выживаемости больных благоприятного прогноза. В то же время этот вариант терапии не демонстрировал преимуществ по сравнению с цитокиновой терапией у больных промежуточного и плохого прогноза. Прорывом, произошедшим в лечении мПКР за последние несколько лет, стало появление ИКТИО: сначала ниволумаба во 2-й линии, затем комбинации ниволумаба с ипилимумабом в 1-й линии у больных промежуточного и плохого прогноза. С внедрением комбинированной иммунотерапии в этой неблагоприятной прогностической подгруппе впервые получено значимое увеличение выживаемости, медиана общей выживаемости (ОВ) увеличилась до 4 лет. Однако двойная иммунотерапия не показала улучшения результатов по сравнению с таргетной терапией у больных с хорошим прогнозом. Новые комбинации таргетных препаратов и ИКТИО, которые рекомендованы онкологическими и урологическим профессиональными организациями и в настоящее время включены в стандарты, позволяют добиться успехов во всех прогностических группах, являются универсальными.

Авелумаб. Авелумаб – полностью человеческое моноклональное антитело иммуноглобулина G1 против PD-L1, трансмембранного белка, лиганда к рецептору программируемой клеточной смерти PD-1. PD-L1 экспрессируется опухолевыми клетками и иммунокомпетентными клетками микроокружения опухоли; связывание PD-L1 с рецептором PD-1, экспрессируемым цитотоксическими лимфоцитами, приводит к блоку их цитотоксической активности и позволяет опухоли ускользнуть от иммунного контроля. Препятствуя взаимодействию лиганда с рецептором PD-1, авелумаб снимает этот блок, и Т-лимфоциты осуществляют эффективный противоопухолевый иммунный ответ.

Кроме того, авелумаб активирует один из важных элементов врожденного иммунитета – NK-клетки, участвующие в распознавании опухолевых клеток. Молекула авелумаба имеет интактный участок Fc γ , способный связываться с соответствующими рецепторами на NK-клетках и стимулировать их активность. Авелумаб – это единственное моноклональное антитело, стимулирующее антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность таким

образом [2]. Этот механизм способствует противоопухолевой эффективности авелумаба, в частности у больных ПКР.

Важная особенность авелумаба заключается в том, что, в отличие от анти-PD-1-препаратов, ингибитор PD-L1 авелумаб оставляет интактным сигнальный путь PD-1/PD-L2, блокада которого, возможно, усиливает аутоиммунные реакции в организме, что реализуется в виде соответствующих нежелательных явлений (НЯ) в клинической практике. Дело в том, что функция PD-L2 менее изучена, чем функция PD-L1. Предполагается, что PD-L2 в основном экспрессируют макрофаги и дендритные клетки для контроля активации Т-клеток в лимфоидной ткани, и, возможно, PD-L2-сигнальный путь предохраняет нормальные ткани от аутоиммунных реакций. Это объясняет меньшую частоту аутоиммунных реакций при применении ингибиторов PD-L1, в частности авелумаба, по сравнению с анти-PD-1-препаратами.

Комбинация ингибитора тирозинкиназы (TKI) акситиниба и ингибиторов PD-1/PD-L1. Комбинация авелумаба с акситинибом отличается синергическим механизмом действия. Авелумаб стимулирует Т-клетки через созревание дендритных клеток, активирует NK-клетки и врожденный иммунитет, устраняет супрессивное воздействие PD-L1 на цитотоксический потенциал Т-клеток. Тем самым авелумаб снимает блок, который опухоль выставляет против эффекторных Т-лимфоцитов, не давая им осуществлять противоопухолевый иммунитет.

Параллельно таргетный препарат, ингибитор ангиогенеза акситиниб, воздействует на другой опухолевый механизм. Выделяя различные факторы роста и цитокины, опухоль привлекает в свое микроокружение Т-регуляторные клетки, клетки-супрессоры миелоидного происхождения, и таким образом поддерживается патологический ангиогенез, а микроокружение опухолевой ткани становится иммуносупрессивным, что препятствует эффективному действию Т-лимфоцитов. Акситиниб за счет ингибирования этого механизма перепрограммирует микроокружение опухоли из иммуносупрессивного в иммуноподдерживающее. Таким образом, происходит ингибирование неоангиогенеза, пролиферации опухолевых клеток, а также иммуноподдерживающее микроокружение потенцирует эффективность действия ИКТИО авелумаба. Синергизм двух препаратов способствует более выраженному клиническому эффекту.

Исследование JAVELIN Renal 101 – открытое рандомизированное исследование III фазы (рис. 1) [3–5]. В нем участвовало 298 центров в Азии, Австралии, Европе и Северной Америке. В исследование включены неоперабельные больные местно-распространенным ПКР или метастатическим светлоклеточным ПКР, которые не получали предшествующей терапии и имели измеряемые очаги по критерию RECIST. Перед включением у пациентов уточнялся статус экспрессии PD-L1. Больные рандомизированы в 2 группы:

- группу комбинированной терапии авелумабом (Бавенсио®) 10 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед в комбинации с акситинибом в стандартной дозе 5 мг 2 раза в сутки;
- в контрольной группе больные получали сунитиниб в стандартных дозе и режиме применения.

Первичными точками этого протокола были оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ в популяции больных с гиперэкспрессией PD-L1 в опухолевой ткани. Вторичными конечными точками были оценка ВБП и ОВ в общей популяции, частота объективного ответа (ЧОО), длительность ответа, выживаемость без повторного прогрессирования (ВБП2), профиль безопасности.

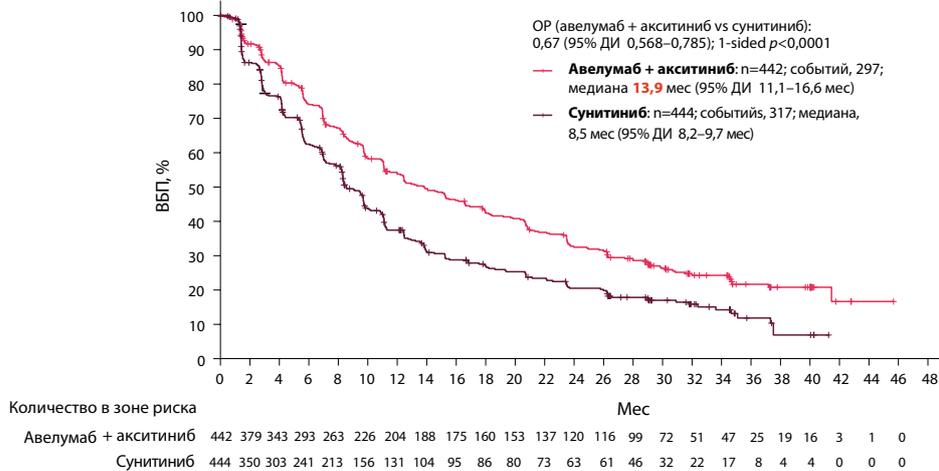
В 2019 г. опубликованы первые результаты исследования. Уже при первичном анализе данных комбинация авелумаба с акситинибом продемонстрировала достоверное увеличение ВБП как в группе PD-L1-позитивных пациентов, так и в общей популяции больных. Медиана ВБП в группе комбинированного лечения составила 13,8 мес, в группе сунитиниба – 7,2 мес. Тем не менее на комбинированном режиме

Рис. 1. JAVELIN Renal 101: дизайн исследования [3–5].
Fig. 1. The JAVELIN Renal 101 trial: the design [3–5].

Фаза III, открытое рандомизированное исследование

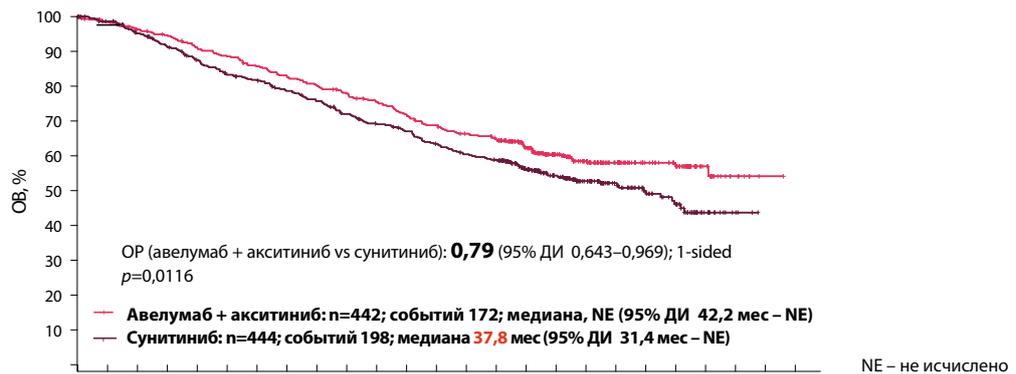


Рис. 2. ВБП, обновленные данные [7].
Fig. 2. Progression-free survival (PFS), updated data [7].



Авелумаб + акситиниб продолжает демонстрировать значимое преимущество по показателю ВБП в сравнении с сунитинибом

Рис. 3. ОВ (промежуточный анализ) [7].
Fig. 3. Overall survival – OS (intermediate analysis) [7].



продемонстрировано снижение риска прогрессирования, которое составило 31% в общей популяции и 39% в группе PD-L1-положительных пациентов [5].

В 2020 г. опубликованы данные по ВБП в следующей линии терапии [6]. ВБП2 на 2-й линии терапии у пациентов из группы комбинированного лечения достоверно выигрывает как в PD-L1-положительной, так и в общей популяции больных.

В 2021 г. на конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) были представлены обновленные, но все еще промежуточные данные исследования (рис. 2) [7]. Риск прогрессирования при применении комбинированного режима снижается на 33% по сравнению с сунитинибом.

Б.Я. Алексеев сделал акцент на том, что преимущество комбинации достигнуто во всех группах по прогнозу по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); табл. 1. Так, в группе благоприятного прогноза на фоне комбинированной терапии медиана ВБП составила 20,7 мес и только 13,8 мес – при применении монотерапии сунитинибом. В группе плохого прогноза отмечено двукратное преимущество комбинации по медиане ВБП.

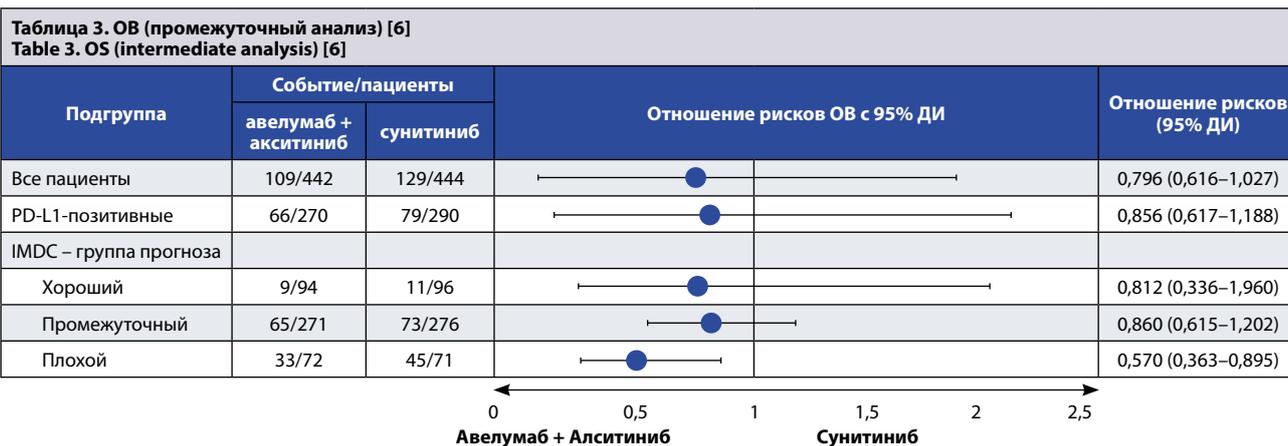
Анализ ЧОО в исследовании JAVELIN Renal 101, по данным, опубликованным в 2020 г., показал почти двукратное преимущество комбинированного режима: 52,3% объективных регрессий в группе авелумаб + акситиниб и 27,35% в группе сунитиниба, в первом случае наблюдалась более вы-

Таблица 1. ВБП, медиана [7]
Table 1. PFS, median [7]

Группа прогноза по IMDC (95% ДИ)	Авелумаб + акситиниб (n=442)	Сунитиниб (n=444)	ОР (95% ДИ)
Благоприятный	20,7 (16,6–26,3)	13,8 (11,1–23,5)	0,71 (0,490–1,10)
Промежуточный	12,9 (11,1–16,6)	8,4 (7,9–10,1)	0,71 (0,578–0,866)
Плохой	8,7 (5,6–11,1)	4,2 (2,8–5,5)	0,45 (0,304–0,678)
Промежуточный/плохой	11,1 (9,8–14,6)	8,2 (6,9–8,4)	0,66 (0,550–0,787)

Таблица 2. JAVELIN Renal 101: ЧОО в группах риска, обновленные данные [7]
Table 2. The JAVELIN Renal 101 trial: ORT in risk groups, updated data [7]

Группа прогноза по IMDC	Авелумаб + акситиниб (n=442)	Сунитиниб (n=444)
Благоприятный (95% ДИ), %	75,5 (65,6–83,8)	45,8 (35,6–56,3)
Полные ответы, %	9,6	5,2
Промежуточный (95% ДИ), %	59,6 (53,5–65,5)	31,2 (25,7–37,0)
Полные ответы, %	4,1	2,9
Плохой (95% ДИ), %	38,4 (27,2–50,5)	15,5 (8,0–26,0)
Полные ответы, %	1,4	1,4
Промежуточный/плохой (95% ДИ), %	55,1 (49,7–60,4)	28,0 (23,3–33,3)
Полные ответы, %	3,5	2,6



сокая частота полных и частичных ответов. Отмечено, что у тех больных, у которых развивался объективный ответ, медиана времени до развития ответа была значительно меньше в группе комбинированного режима по сравнению с группой терапии сунитинибом – 2,7 и 4 мес соответственно [6]. На конгрессе ASCO 2021 г. озвучены обновленные данные по ЧОО в группах риска [7] (табл. 2). Продемонстрировано сохранение достоверного преимущества комбинированного режима.

Средняя длительность ответа в исследовании на комбинации авелумаб + акситиниб была на 4,2 мес больше в сравнении с сунитинибом (95% доверительный интервал – ДИ 2,9–5,6) [6].

Промежуточный анализ данных по ОВ был также представлен на конгрессе ASCO (рис. 3; табл. 3) [6, 7]. Эксперт привлек внимание к уверенному расхождению кривых на слайде: чем длительнее период наблюдения, тем оно больше (см. рис. 3). Несмотря на то, что ДИ для ОВ не достиг статистической значимости в соответствии с запланированным показателем, прослеживается тенденция в пользу комбинированной терапии авелумаб + акситиниб. По последним данным, комбинация показала снижение риска смерти на 21%. Преимущество комбинации в отношении ОВ достигается во всех подгруппах, и в общей популяции, и в популяции PD-L1-позитивных пациентов, вне зависимости от прогноза.

Исследование JAVELIN Renal 101 показало, что **профиль безопасности** комбинации авелумаб + акситиниб сопоставим с таковым у сунитиниба [5]. Наиболее частые НЯ: диарея, ар-

Таблица 4. Частота НЯ в двух группах
Table 4. Frequency of adverse events (AEs) in two groups

НЯ, связанные с лечением	Авелумаб + акситиниб (n=429), %	Сунитиниб (n=425), %
Любая степень тяжести	95,4	96,4
Степень тяжести 3–5	56,7	55,4
Смерть	0,7	0,3

териальная гипертензия (АГ), слабость, ладонно-подошвенный синдром, гипотиреоз, тошнота, стоматиты. Что касается НЯ 3–4-й степени тяжести, в группе комбинированного режима выявлено увеличение частоты возникновения диареи (в 2 раза) и АГ, однако известно, что АГ при терапии акситинибом – это достоверный предиктор увеличения ВБП и ОВ. Диарея 3–4-й степени в 2 раза чаще наблюдалась в группе комбинированного режима. Некоторые НЯ выявлялись чаще в группе сунитиниба, в частности тошнота и гематологическая токсичность. В целом в двух группах частота НЯ была сопоставима (табл. 4). Профиль безопасности комбинации сопоставим с монотерапией сунитинибом, однако частота полной отмены терапии – значительно меньше [5]: в связи с развитием НЯ отмена обоих препаратов в группе комбинированного режима потребовалась в 7,6%, в группе сунитиниба – 13,4%.

Подводя итоги своего выступления, профессор Б.Я. Алексеев отметил следующие основные моменты:

1. Комбинация авелумаб + акситиниб продолжает демонстрировать высокую эффективность в 1-й линии терапии мПМКР независимо от прогноза; увеличение ВБП в группе комбинированного лечения не зависит от статуса экспрессии PD-L1 и составило 5,4 мес по сравнению с сунитинибом (общая популяция); удвоение ЧОО в сравнении с монотерапией сунитинибом (51,4% vs 25,7%).

2. Данные ОВ являются неокончательными, однако отмечается отчетливая тенденция в отношении преимущества по

ОВ, риска смерти (на 21%) у комбинации авелумаб + акситиниб по сравнению с сунитинибом.

3. Частота и тяжесть НЯ, наблюдаемых у пациентов, получивших терапию комбинацией авелумаб + акситиниб, в целом соответствовали известным профилям безопасности авелумаба и акситиниба и сопоставимы с таковыми у сунитиниба.

4. Комбинированные режимы, выходящие в настоящее время на первое место при выборе терапии 1-й линии, позволяют улучшить показатели выживаемости пациентов, повысить частоту ответа при приемлемой переносимости.

От результатов клинических исследований к реальной практике Обзор выступления канд. мед. наук А.С. Калпинского

А.С. Калпинский принимал участие в исследовании JAVELIN Renal 101. Он представил собственный опыт применения комбинации авелумаб + акситиниб.

В МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» в рамках исследования JAVELIN Renal 101 получили комбинированную терапию 11 пациентов. Средний возраст – 57 лет. У всех пациентов диагностирован светлоклеточный вариант ПКР, выполнена ранняя нефрэктомия либо другое хирургическое лечение. Группу отличал высокий процент пациентов с неблагоприятным прогнозом: степень G3–G4 была установлена у 45% участников, также имелось значимое количество больных с наличием метастазов в более чем 4 органах и системах. У всех пациентов были выявлены метастазы в легких, у большинства – метастазы в лимфатических узлах – ЛУ (72,7%), а также в печени (45,4%), костях (18,2%). У одной из пациенток выявлен солитарный метастаз в головной мозг.

ЧОО. На комбинированную терапию уменьшением размеров измеряемых очагов ответили 63,6% больных. Несмотря на то, что у части пациентов имел место сильно распространенный опухолевый процесс, среднее уменьшение размеров измеряемых очагов составило 65,2% (35–87%); таким образом, у большинства пациентов удалось не только достичь частичного ответа, но и в 2 раза уменьшить опухолевую массу на фоне применения авелумаба + акситиниба. Стабилизацией заболевания ответили 36,6% пациентов. Контроль над заболеванием получен у 100% пациентов.

ВБП. Медиана времени наблюдения на ноябрь 2021 г. составила 33 мес. Медиана ВБП в данный момент в этой группе составляет 15 мес. Прогрессия выявлена у 6 (54,5%) больных.

Последующая терапия. Отмена терапии при прогрессировании – у 6 (54,5%) больных. Вторая линия терапии:

- не получил 1 (9,1%) пациент;
- ленватиниб + эверолимус – 3 (27,3%) пациента;
- сунитиниб – 2 (18,2%) пациента.

Хотя согласно существующим рекомендациям показаны препараты ленватиниб и эверолимус, в реальности 2 паци-

ента получили сунитиниб. Это случаи несоблюдения рекомендаций по месту жительства.

ВБП2 (2-я линия). Медиана ВБП на препаратах 2-й линии составила около 11 мес (2–19 мес), что представляется весьма впечатляющим. Прогрессирование выявлено у 3 (54,5%) больных.

ОВ. Медиана ОВ составила 33 мес (2–47 мес), умерли 7 (63,6%) пациентов, из них 2 (18,2%) – от других причин.

НЯ 1–2-й степени тяжести. Тяжесть большинства развившихся НЯ квалифицирована как 1–2-я. Как и в основном исследовании, чаще регистрировали диарею (63,6%), слабость (63,6%), осиплость голоса (54,4%), анемию (45,4%), уменьшение массы тела (45,4%). Одышка, снижение аппетита, ладонно-подошвенный синдром, увеличение степени хронической болезни почек – у 27,3%, кашель, АГ, увеличение уровня печеночных ферментов – у 18,2%, зуд и увеличение массы тела – у 9,1%.

НЯ 3–5-й степени тяжести. Анемия тяжелой степени выявлена у 2 (18,2%) пациентов, также имели место по одному (9,1%) случаю желудочно-кишечного кровотечения, инсульта, тромбоэмболии легочной артерии, перитонита с перфорацией тонкой кишки и увеличения степени хронической болезни почек. Два состояния из перечисленных развились у пациентов во время участия в данном исследовании и привели к их гибели – инсульт и тромбоэмболия легочной артерии.

Выводы, сделанные А.С. Калпинским на основании собственного практического опыта:

- за время наблюдения, которое на момент выступления составило 42 мес, в группе пациентов живы 37,2% пациентов, они продолжают лечение;
- частичный ответ зарегистрировали у 63,3% больных;
- перерыв в терапии по поводу развития НЯ потребовался 2 (18,2%) пациентам.

По мнению выступающего, в 1-й линии терапии предпочтение должно отдаваться комбинированным вариантам.

Стратегия терапии метастатической уротелиальной карциномы: как может измениться текущая клиническая практика? Обзор выступления проф. В.Б. Матвеева

Начиная свое выступление, профессор В.Б. Матвеев подчеркнул, что в настоящее время происходит смена парадигмы лечения метастатического уротелиального рака. Проводится значительное число исследований, в ходе которых осуществляется поиск новых подходов к адьювантной и неoadьювантной терапии.

Эпидемиология рака мочевого пузыря (РМП). В структуре онкологической заболеваемости РМП занимает 10-е место по частоте среди злокачественных новообразований. В мире в 2020 г. зарегистрировано более 573 тыс., России в 2019 г. – 17 290 новых случаев РМП [1]. Распространенность РМП, по прогнозам, будет продолжать расти, что связано с различными канцерогенными воздействиями, в частности с канцерогенами, присутствующими в табачном дыме и нефтепродуктах.

Терапия РМП. До недавнего времени основой лечения метастатического уротелиального рака оставалась цитотоксическая химиотерапия (ХТ), основанная на препаратах платины, что было отражено в стандартах лечения. В настоящее время еще применяется высокодозная схема MVAC, однако она уступает схеме гемцитабин + цисплатин, поскольку при равной эффективности вторая схема отличается меньшей токсичностью. Препятствием к назначению схемы гемцитабин + цисплатин является сниженная почечная функция, и примерно у 1/2 больных цисплатин заменяется на карбоплатин, что существенно ухудшает эффективность лечения и на несколько месяцев снижает показатели ОВ.

В настоящее время помимо платиносодержащих препаратов пациентам с уротелиальным раком, которые не мо-

Рис. 4. JAVELIN Bladder 100 – международное клиническое исследование III фазы. Дизайн исследования [18, 19].
Fig. 4. The JAVELIN Bladder 100 trial is an international phase III clinical trial. The design of the trial [18, 19].

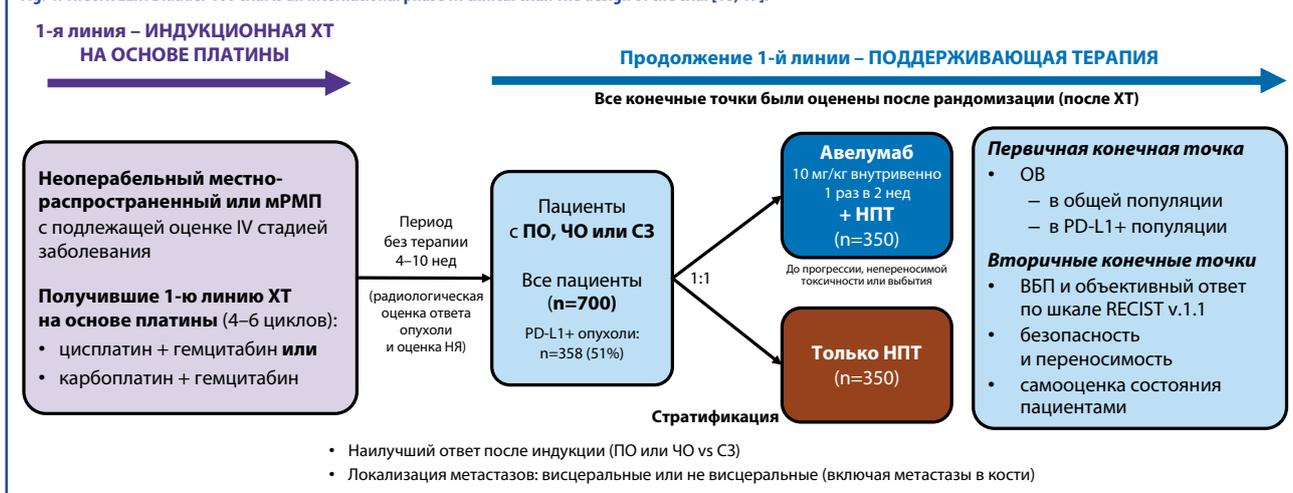
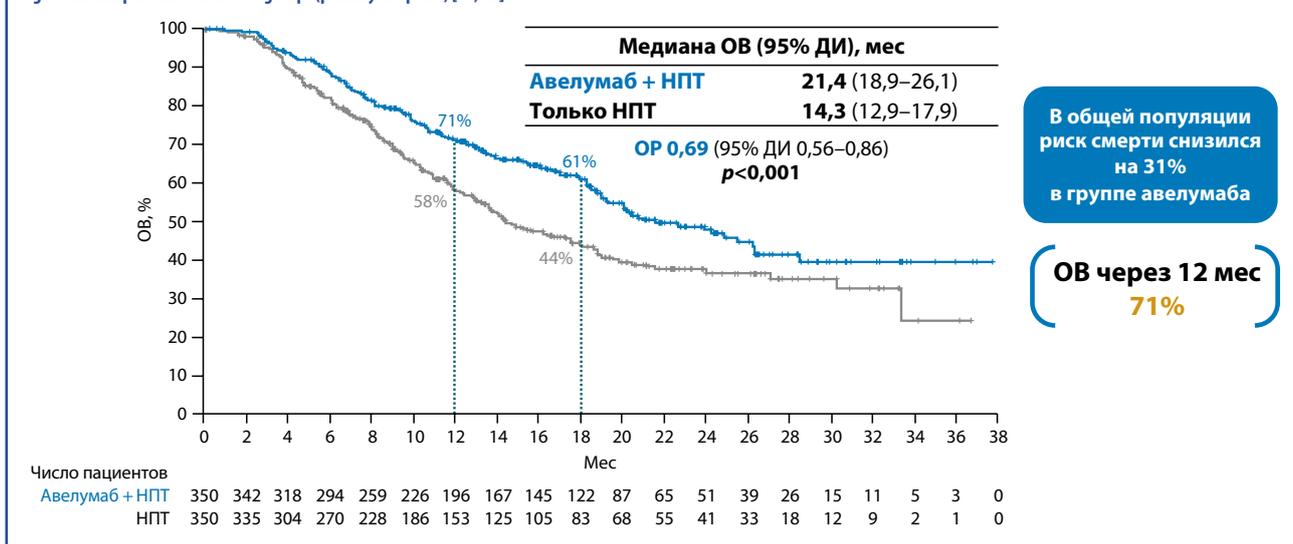


Рис. 5. Сравнение ОВ в двух группах (первичная конечная точка) [18, 19].
Fig. 5. The comparison of OS in two groups (primary endpoint) [18, 19].



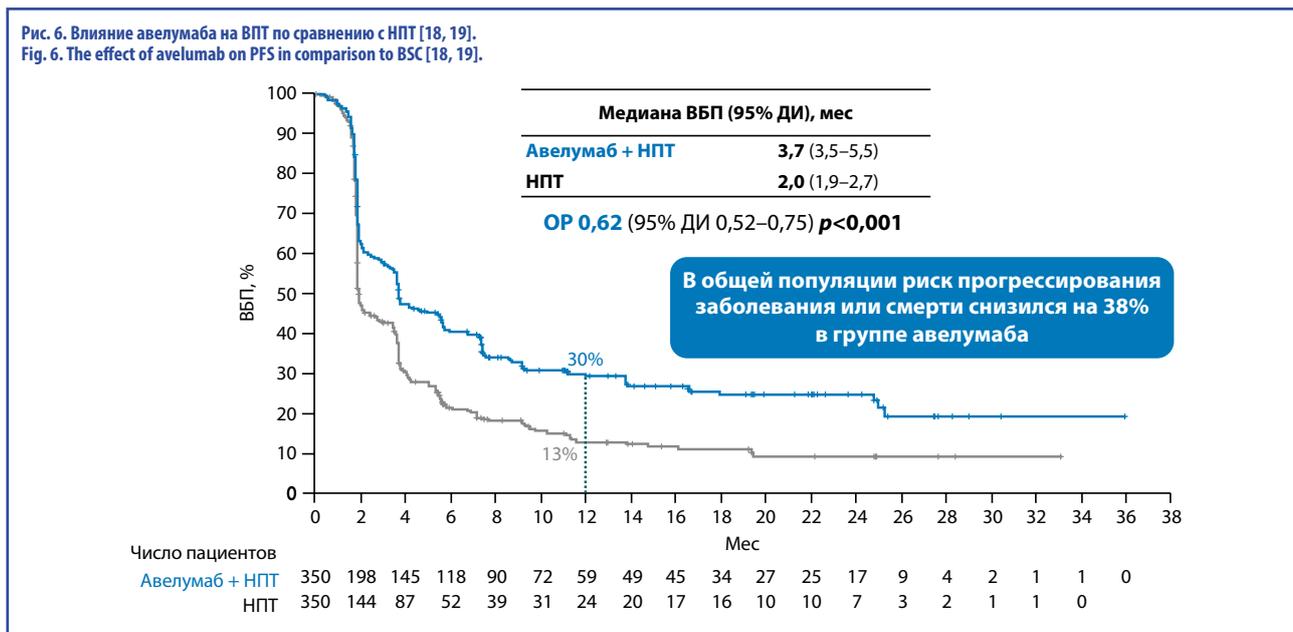
гут получать цисплатин, в 1-й линии предлагается лечение ИКТИО пембролизумабом или атезолизумабом, если у пациентов выявляется экспрессия PD-L1 более 5–10%. Во 2-й линии терапии применяются винфлуин, зарегистрированный в Европе и России, таксаны, но приходится признать, что 2-я линия терапии значительно менее эффективна, чем 1-я. Платиносодержащая ХТ позволяет добиться неплохих ответов на лечение, и, по данным крупных исследований, возможно рассчитывать на ЧОО, достигающую 75%, причем частота полных ответов может быть выше 40%. Рекомендованная максимальная длительность 1-й линии платиносодержащей ХТ – 6 циклов. Более длительное применение нецелесообразно из-за риска развития кумулятивной токсичности и отсутствия дополнительных преимуществ для пациентов [8–12]. Первая линия платиносодержащей ХТ позволяет ожидать достижения медианы ВБП ~6–8 мес и ОВ ~9–14 мес. Однако замена цисплатина на карбоплатин сразу снижает ОВ с 14 до 9 мес [9, 10, 13, 14]. Таким образом, данная замена является фактором плохого прогноза и значительно худшего ответа на проводимое лечение.

Появление ИКТИО стимулировало поиски оптимальной схемы терапии на разных этапах лечения. Выявлено, что комбинация ХТ и иммуноонкологических препаратов рациональна, поскольку ХТ может усиливать противоопухолевую активность ИКТИО при поддерживающей терапии (ПТ) [15–17]. Платиносодержащая ХТ обладает прямой цитотоксической

активностью, которая контролирует или уменьшает опухолевую нагрузку, а в сочетании с гемцитабином обладает определенным иммуностимулирующим эффектом. Распадающаяся под воздействием ХТ опухолевая клетка выделяет огромное количество опухоль-ассоциированных антигенов, которые распознаются антигенпрезентирующими клетками, в том числе дендритными. Кроме того, по мере проведения ХТ увеличивается экспрессия лиганда PD-L1, уменьшается количество иммуносупрессорных клеток в опухолевом микроокружении, в частности миелоидных клеток. Это улучшает последующий иммунологический ответ, если мы применяем иммуноонкологические препараты. Поэтому комбинация цитотоксической ХТ с ингибитором PD-L1 авелумабом имеет патогенетическое обоснование. Два препарата могут потенцировать эффективность друг друга. Доклинические исследования показывают, что ПТ может обеспечить синергетическую противоопухолевую активность между агентами с разными механизмами действия [15].

Исследование JAVELIN Bladder 100. В это международное клиническое исследование III фазы [18, 19] были включены пациенты с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП (мРМП) с подлежащей оценке IV стадией заболевания; в основном это был уротелиальный рак (рис. 4). Пациенты в рамках исследования в 1-й линии терапии получали 4–6 циклов ХТ на основе платины. Те из них, которые демонстрировали полный,

Рис. 6. Влияние авелумаба на ВБП по сравнению с НПТ [18, 19].
Fig. 6. The effect of avelumab on PFS in comparison to BSC [18, 19].



частичный ответ или стабилизацию заболевания, рандомизировались на 2 группы. Первая группа получала авелумаб в комбинации с наилучшей ПТ (НПТ) в стандартной дозировке. Вторая группа получала только НПТ. Терапия авелумабом начиналась через 4–6 нед после окончания индукционного курса ХТ.

Первичной конечной точкой была оценка ОВ в общей популяции и популяции с высокой экспрессией PD-L1. Вторичные конечные точки включали оценку ВБП и объективный ответ по шкале RECIST, безопасность, переносимость и оценку качества жизни.

Пациенты в обеих группах имели сбалансированные исходные характеристики по возрасту, статусу ECOG, локализации первичной опухоли, локализации метастазов, статусу PD-L1. Важным отличием группы авелумаб + НПТ было несколько меньшее количество пациентов после терапии комбинацией гемцитабин + цисплатин, что предположительно должно было бы снизить показатели ОВ в этой группе пациентов. Тем не менее основная точка исследования была достигнута, и ОВ через 12 мес достоверно отличалась в пользу получавших авелумаб по сравнению с пациентами, получавшими только НПТ (рис. 5). Показано хорошее отношение рисков (ОР) – 0,69, снижение риска смерти на 31% в общей популяции в группе авелумаба [18, 19].

Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество авелумаба над НПТ по ОВ во всех подгруппах больных. При этом преимущество авелумаба по ОВ сохранялось и у пациентов, получавших схему индукционной ХТ с карбоплатином [20]. ОВ также не зависела от длительности интервала от окончания ХТ до начала ПТ авелумабом: вне зависимости от интервала во всех случаях достоверно преимущество у пациентов, получавших авелумаб [21].

Уротелиальный рак в настоящее время классифицируется на разные подтипы в зависимости от молекулярно-генетического строения. Пока это не имеет существенного клинического значения для выбора варианта терапии, тем не менее в исследовании JAVELIN Bladder 100 был проведен анализ зависимости эффекта терапии авелумабом от морфогенетического подтипа уротелиального рака. Вне зависимости от геномного подтипа рака во всех случаях авелумаб демонстрировал ОВ по крайней мере не хуже, чем НПТ, что говорит о том, что вне зависимости от геномного подтипа мы можем назначать авелумаб в качестве ПТ после индукционной ХТ [22].

ВБП, вторая конечная точка исследования, также позитивно отличалась в пользу пациентов, получавших авелумаб. В общей популяции риск прогрессирования заболевания или смерти снизился на 38% в группе авелумаба. ВБП

была больше в группе ПТ авелумабом + НПТ в 1-й линии по сравнению с только НПТ во всех подгруппах (рис. 6).

Продолжительность применения препарата авелумаб в исследовании JAVELIN Bladder 100. Почти 1/2 (47%) пациентов из группы авелумаб + НПТ получали лечение авелумабом в течение не менее 6 мес и около 1/3 (28%) – более 1 года [18]. Это говорит о достаточно высокой эффективности препарата.

Сроки назначения авелумаба. Естественен вопрос: ингибитор PD-L1 лучше назначить сразу после окончания цитотоксической ХТ или при прогрессировании? В исследовании JAVELIN Bladder 100 показано, что назначение авелумаба в качестве ПТ демонстрирует преимущество перед назначением при начале прогрессирования заболевания. Поддерживающая терапия авелумабом продлевала время до окончания терапии в следующей линии [23].

Профиль безопасности авелумаба в режиме ПТ не отличался от установленного ранее в других клинических исследованиях [18, 24]. Профиль безопасности авелумаба довольно благоприятный:

- частота НЯ 3-й степени тяжести, расцененных как связанные с лечением, составила **16,6%**;
- частота отмены авелумаба в связи с НЯ составила **11,9%**;
- летальные исходы, связанные тем или иным образом с назначением препарата, отмечены у 2 (0,6%) пациентов в группе авелумаб + НПТ: вследствие сепсиса (на 10-м цикле терапии) и ишемического инсульта (100 дней после одной дозы авелумаба).

Не зарегистрировано ни одного иммуноопосредованного НЯ 4–5-й степени. Высокие дозы глюкокортикостероидов (≥ 40 мг – суточная доза преднизона или эквивалент) были назначены по причине развития иммуноопосредованных НЯ только 9,0% пациентов, получивших терапию авелумабом [18].

Варианты лечения мРМП и их влияние на ОВ по данным клинических исследований. Профессор В.Б. Матвеев сопоставил ожидаемую медиану ОВ от начала 1-й линии терапии при применении нескольких схем. При назначении ингибитора PD-1 во 2-й линии терапии после ХТ уже при прогрессировании медиана ОВ у этих пациентов составляет всего 14 мес (исследование с пембролизумабом) [25]. При назначении комбинации атезолизумаба с ХТ в 1-й линии терапии медиана ОВ составляет 16 мес [26]. При монотерапии ингибиторами чекпойнтов (атезолизумабом или пембролизумабом) медиана ОВ варьирует от 12 до 18,5 мес [27, 28]. Если назначается индукционный курс ХТ – 4–6 циклов платиносодержащей терапии с последующей ПТ авелумабом,

медиана ОВ существенно возрастает и составляет около 25 мес [18].

Поэтому, по мнению В.Б. Матвеева, традиционный подход, при котором в 1-ю линию назначается цитотоксическая ХТ и затем, уже при прогрессировании, она меняется на 2-ю и последующие линии, должен быть изменен, поскольку существенна разница в выживаемости пациентов, которым был назначен авелумаб в качестве ПТ. *Новая стратегия гласит: рекомендуется назначение ПТ авелумабом, не дожидаясь прогрессирования у пациентов, которые достигли стабилизации, частичного или полного ответа после проведения 4–6 курсов ХТ.* В настоящее время новая стратегия уже отражена в рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2021 г. [29] и рекомендациях ESMO (European Society for Medical Oncology) 2020 г. [30] в качестве предпочтительного варианта для пациентов, заболевание которых не прогрессировало при индукционной ХТ.

Собственный опыт работы с авелумабом в терапии пациентов с распространенным уротелиальным раком

Обзор выступления проф. Юргена Гшвенда

В своем докладе профессор Ю. Гшвенд поделился собственным опытом применения ИКТИО, в частности авелумабом, на примере 3 клинических случаев.

Клинический случай 1

У курильщицы 60 лет, поступившей с гематурией, при обследовании выявлена опухоль мочевого пузыря (категория T2a) с метастазами тазовых (категория N3) и ретроперитонеальных ЛУ (категория M1a). Верифицирован уротелиальный рак G3. Пациентке проведено 6 циклов ХТ в режиме цисплатин + гемцитабин. По данным компьютерной томографии (КТ), у больной отмечен частичный ответ, при этом ранее определявшийся забрюшинный ЛУ уменьшился с 3 см до менее 1 см в диаметре. Вопрос о выборе дальнейшей тактики лечения у подобных больных с категорией M1a в последнее время активно обсуждается. Какой вариант лечения является оптимальным – радикальная цистэктомия с забрюшинной лимфодиссекцией или поддерживающая терапия авелумабом?

Следуя рекомендациям Европейской ассоциации урологов, кандидаты для радикальной цистэктомии, т.е. больные без отдаленных метастазов, должны получать неoadъювантную ХТ, основанную на цисплатине. К сожалению, по данным M. Galsky и соавт. (2016 г.), неoadъювантная ХТ не обеспечивает существенного выигрыша выживаемости даже у больных с категориями N1-3. Тем не менее, в некоторых публикациях частота морфологической категории pN0 у оперированных больных с клинической категорией rN+, получавших цисплатин-основанную неoadъювантную ХТ, достигает 48%. Результаты радикальной цистэктомии с забрюшинной лимфаденэктомией у пациентов с категорией M1a (метастазы в забрюшинных ЛУ) отражены в небольших публикациях и являются неудовлетворительными.

Изучаются следующие методы ведения больных РМП с метастазами в забрюшинных ЛУ. Первый подход включает трансуретральную резекцию мочевого пузыря, 6 циклов ХТ с последующей ДЛТ на этапе консолидации. Второй вариант предполагает поэтапное выполнение лимфодиссекции со срочным гистологическим исследованием удаленных ЛУ и продолжение лимфодиссекции дистальнее при негативных результатах морфологического исследования (забрюшинная – тазовая – обтураторная лимфодиссекция); при негативных ЛУ забрюшинного пространства и таза операция завершается радикальной цистэктомией. Вариантом может служить забрюшинная лимфодиссекция с отказом от радикальной цистэктомии или ДЛТ в случае морфологического подтверждения полного ответа в мочевом пузыре и ЛУ.

Также, ссылаясь на исследование «CM 274 Nivolumab», эксперт отметил, что радикально оперированные больные

В заключение В.Б. Матвеев перечислил основные выводы своего выступления:

1. Результаты исследования JAVELIN Bladder 100 продемонстрировали обоснованность ранее существовавших предположений о влиянии ХТ на микроокружение опухоли, усилении иммунного ответа после ХТ и потенцировании противоопухолевого ответа при ПТ авелумабом.

2. Авелумаб в качестве ПТ 1-й линии пациентов с мРМП, заболевание которых не прогрессировало при индукционной ХТ 1-й линии на основе платины, представляет собой инновационный подход к лечению распространенного уротелиального рака.

3. На данный момент терапия авелумабом в режиме ПТ – единственный вариант лечения, который достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов по сравнению с НПТ (медиана ОВ 21,4 мес, ОР 0,69; $p < 0,0001$).

уротелиальным раком из группы высокого риска прогрессирования могут получить выигрыш безрецидивной выживаемости от назначения ниволумаба в адъювантном режиме. Однако препарат пока не разрешен к применению по этому показанию ни в Европе, ни в России [31].

Спикер сообщил, что, несмотря на изучение новых подходов, согласно европейским рекомендациям, стандартом лечения пациентов со стадией M1 (в том числе – M1a), получавших ХТ и достигших контроля над опухолью, является назначение поддерживающей терапии авелумабом. В рандомизированном исследовании III фазы JAVELIN Bladder 100 авелумаб достоверно увеличивал ОВ по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией независимо от локализации отдаленных метастазов.

Пациентка, достигшая частичного ответа на фоне 6 циклов ХТ, основанной на цисплатине, получила поддерживающую терапию авелумабом (12 циклов), на фоне которой зарегистрирован полный лечебный эффект.

Клинический случай 2

Второй клинический случай, описанный экспертом, касался рецидива уротелиального рака в тазовых ЛУ, выявленный через 3 мес и окончательно подтвержденный через 7 мес после радикальной цистэктомии. Пациент получил 4 цикла комбинированной ХТ (гемцитабин + цисплатин), позволившей добиться полной ремиссии. После завершения ХТ больному проводилась поддерживающая терапия авелумабом, на фоне которой в течение 16 циклов лечения сохранялся полный ответ на лечение. После 16 циклов терапии авелумабом у больного отмечены эпизод колита 1-й степени тяжести и боль в суставах, по поводу которых терапия авелумабом была прервана. Тем не менее, последующая КТ подтвердила сохранение полной ремиссии.

По данным JAVELIN Bladder 100, прекращение терапии авелумабом по причине развития НЯ потребовалось только в 11,9% случаев. Большинство пациентов могли продолжать получать терапию авелумабом без развития выраженных НЯ. Препарат имеет приемлемый профиль безопасности.

Клинический случай 3

В третьем наблюдении, описанном экспертом, у больного, подвергнутого радикальной цистэктомии по поводу местно-распространенного РМП, развился рецидив тазовых и забрюшинных ЛУ. После проведения 6 циклов ХТ отмечена частичная ремиссия, после чего была назначена поддерживающая терапия авелумабом, на фоне которой сохранялся продолжающийся частичный ответ. После 18 циклов иммунотерапии зарегистрирована полная ремиссия.

Клинические рекомендации в онкоурологии в 2021 г. Обзор выступления проф. Д.А. Носова

В своем выступлении профессор Д.А. Носов рассказал об основных вопросах, которые обсуждаются или будут обсуждаться при подготовке обновленных версий российских клинических рекомендаций в 2022 г., а также представил текущие позиции по лекарственной терапии ряда опухолей.

Рак почки

Выступающий напомнил, что проведено 5 важных исследований, в которых изучались комбинированные режимы в 1-й линии мПКР¹.

Выбор терапии в 1-й линии мПКР в международных клинических рекомендациях. Рекомендации NCCN [32]. Приводится 4 комбинированных режима ТК1 + ИКТИО для клинического использования вне зависимости от принадлежности больного к прогностической группе:

- кабозантиниб + ниволумаб;
- акситиниб + пембролизумаб;
- ленватиниб + пембролизумаб;
- акситиниб + авелумаб.

При благоприятном прогнозе не отдается предпочтение какому-либо режиму; 5-й режим, ипилимумаб + ниволумаб, может использоваться только у больных с плохим промежуточным прогнозом.

Выбор терапии в 1-й линии мПКР в международных клинических рекомендациях. В рекомендациях ESMO комбинации с ТК1 показаны всем пациентам независимо от прогностической группы.

В отечественных клинических рекомендациях RUSSCO и Ассоциации онкологов России (АОР) не выделены какие-либо предпочтительные комбинации в отношении пациентов с благоприятным прогнозом, поскольку все они увеличивают либо ЧОО, либо ВВП, хотя пока не выявлены их преимущества с точки зрения ОВ:

- пембролизумаб + акситиниб;
- авелумаб + акситиниб;
- ниволумаб + кабозантиниб;
- пембролизумаб + ленватиниб².

Пациентам с благоприятным прогнозом, у которых необходимо добиться быстрого объективного эффекта либо выявлено наличие саркоматоидного компонента, очень желательно назначение комбинации ТК1 + анти-PD-1 или PD-L1. В группе пациентов с благоприятным прогнозом в качестве допустимой опции рассматриваются сунитиниб и пазопаниб в том случае, если имеет место аутоиммунное заболевание, которое является противопоказанием для назначения ИКТИО, либо отсутствуют симптомы болезни и выявляется минимальная опухолевая нагрузка.

Клинические рекомендации RUSSCO по терапии мПКР в 2020 г.: 2-я и последующие линии [33]. В случае прогрессирования последующая терапия определяется тем вариантом, который пациенты получили в 1-й линии. Если после ТК1 в монорежиме нет разногласий об оптимальных опциях (ниволумаб и кабозантиниб – режимы предпочтения, акситиниб, ленватиниб + эверолимус – возможные опции), но нет понимания дальнейшей тактики в случае прогрессирования на комбинированных режимах с включением ТК1. Нет исследований, которые помогли бы ответить на этот вопрос.

В настоящее время принято решение о том, что, если прогрессирование наблюдается на фоне ипилимумаб + ниволумаб, предпочтение отдается участию пациентов в клинических исследованиях либо назначается один из ТК1 (сунитиниб, пазопаниб, кабозантиниб, акситиниб). В том



случае, если прогрессирование зарегистрировано на фоне комбинации анти-PD1-препарат + ТК1, предпочтение отдается участию пациентов в клинических исследованиях. В качестве альтернативных режимов можно использовать кабозантиниб либо комбинацию ленватиниб + эверолимус; допустимые режимы – ТК1.

Уротелиальный рак

Рекомендации NCCN, ESMO, RUSSCO и AOP практически совпадают: стандартными режимами для пациентов без противопоказаний к цисплатину являются GC, MVAC или HD-MVAC. В том случае, если достигается хотя бы частичный ответ либо стабилизация процесса после индукционной терапии на основе платиносодержащих режимов, назначается ПТ авелумабом, преимуществва применения которого подтверждены в исследовании JAVELIN 100.

Вторая линия терапии метастатического уротелиального рака. Появляются новые препараты с другим механизмом действия, помимо ИКТИО. Это энфортумаб ведотин³ (конъюгат MoAb и цитостатика) и эрдафитиниб³ (анти-FGFR-тирозинкиназный ингибитор). Эти препараты одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), и в случае регистрации в России они будут включены в российские рекомендации.

Адьювантная иммунотерапия уротелиального рака. Получены противоречивые результаты исследований IMvigor 010 и CheckMate 274 в отношении ВВП. Остаются вопросы, которые будут обсуждаться экспертными группами в ближайшее время.

Рак предстательной железы

Комбинированные режимы лидируют. Предпочтительны комбинации кастрационной терапии с новыми гормональными агентами – антиандрогенами нового поколения, либо ингибитора стероидогенеза абиратерона с преднизолоном, либо комбинация кастрационной терапии с доцетакселом для больных с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Вне зависимости от объема поражения всем пациентам рекомендуется кастрационная терапия в комбинации с антиандрогенами нового поколения. Если у пациента большой объем поражения либо выявлены метастазы синхронно с первичной опухолью de novo, возможна альтернатива в виде комбинации: кастрационная терапия + доцетаксел. Дальнейшая тактика будет обсуждаться экспертами в ближайшее время (рис. 7).

¹Исследования CheckMate-214, KEYNOTE-426, JAVELIN 101, Checkmate 9ER, CLEAR.

²Комбинация не зарегистрирована в РФ на 14.10.2021.

³Не зарегистрированы на территории РФ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow, 2021 (in Russian)].
2. Leilei Ai, Jian Chen, Hao Yan, et al. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:3625-49. DOI:10.2147/DDDT.S267433
3. Choueiri TK, Rini BI, Larkin JMG, et al. Avelumab plus axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Phase 3 study (JAVELIN Renal 101). 2017 ASCO Annual Meeting I. Abstract TPS4594.
4. Motzer R. JAVELIN Renal 101: A randomized, phase III study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). Abstract LBA6_PR (oral presentation).
5. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103-15. DOI:10.1056/NEJMoa1816047
6. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: First-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1030-9. DOI:10.1016/j.annonc.2020.04.010
7. Haanen J, Larkin J, Choueiri TK, et al. Efficacy of avelumab + axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) by IMDC risk group in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. 2021 ASCO Annual Meeting I. Abstract 4574.
8. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000;17:3068-77. DOI:10.1200/JCO.2000.18.17.3068
9. Dogliotti L, Carteni G, Siena S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol.* 2007;52:134-41. DOI:10.1016/j.eururo.2006.12.029
10. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30:191-9. DOI:10.1200/JCO.2011.37.3571
11. Sonpavde GP, Mariani L, Lo Vullo S, et al. Impact of the Number of Cycles of Platinum Based First Line Chemotherapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *J Urol.* 2018;200(6):1207-14. DOI:10.1016/j.juro.2018.07.035
12. NCCN Guidelines: Bladder Cancer, V6.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf. Accessed: 15.11.2021
13. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4602-8. DOI:10.1200/JCO.2005.07.757
14. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumbar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:3173-81. DOI:10.1200/JCO.1999.17.10.3173
15. Grivas P, Monk BJ, Petrylak D, et al. Immune Checkpoint Inhibitors as Switch or Continuation Maintenance Therapy in Solid Tumors: Rationale and Current State. *Target Oncol.* 2019;14:505-25. DOI:10.1007/s11523-019-00665-1
16. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. *Cancer Cell.* 2015;28:690-714. DOI:10.1016/j.ccell.2015.10.012
17. De Biasi AR, Villena-Vargas J, Adusumilli PS. Cisplatin-induced antitumor immunomodulation: a review of preclinical and clinical evidence. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5384-91. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-1298
18. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383:1218-30. DOI:10.1056/NEJMoa2002788
19. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. 2020 ASCO Annual Meeting II. Abstract LBA1 (oral presentation).
20. Grivas P, Park SH, Voog E, et al. 704MO Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy (CTx) for advanced urothelial carcinoma (UC): Subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100. *Ann Oncol.* 2020;31(Suppl. 4):S555-6. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.776
21. Sridhar SS, Powles T, Loriot Y, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC) in the JAVELIN Bladder 100 trial: Subgroup analysis by duration of treatment-free interval (TFI) from end of chemotherapy to start of maintenance. 2021 ASCO Annual Meeting I. Abstract 4527.
22. Powles T, Petrylak DP, Park SH, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): Analysis of clinical and genomic subgroups from the JAVELIN Bladder 100 trial. 2021 ASCO Annual Meeting I. Abstract 4520.
23. Grivas P, Park SH, Voog E, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance plus best supportive care (BSC) versus BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): Analysis of time to end of next-line therapy in JAVELIN Bladder 100. 2021 ASCO Annual Meeting I. Abstract 4525.
24. Kelly K, Infante JR, Taylor H, et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: A pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. *Cancer.* 2018;124(9):2010-7. DOI:10.1002/cncr.31293
25. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(6):970-6. DOI:10.1093/annonc/mdz127
26. Galsky MD, Arijia JAA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547-57. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30230-0
27. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):67-76. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32455-2
28. Vuky J, Balar AV, Castellano D, et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2658-66. DOI:10.1200/JCO.19.01213
29. National Comprehensive Cancer Network. Available at: www.nccn.org. Accessed: 15.11.2021
30. European Society for Medical Oncology. Available at: www.esmo.org. Accessed: 15.11.2021.
31. Bajorin D, Witjes JA, Gschwend J, et al. First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab vs placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). Genitourinary Cancers Symposium, 2021.
32. NCCN Guidelines Version 4.2021: Kidney Cancer.
33. Носов Д.А., Гладков О.А., Волкова М.И., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2020;11:513-22 [Nosov DA, Gladkov OA, Volkova MI, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu pochechnokletochnogo raka. Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2020;11:513-22 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-31

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Инновации в деле. 5 лет применения палбоциклиба в Российской Федерации. Обзор по итогам интернет-конференции 8 октября 2021 г.

Аннотация

В рамках образовательного цикла «Венера будущего: открытия и новые традиции в лечении мРМЖ», инициированного компанией «Пфайзер» при поддержке компании «ТС Онкологджи», в 2021–2022 гг. запланирована серия мероприятий с целью обсуждения практических вопросов применения и доступности инновационных подходов в лечении пациентов с HER2-негативным мРМЖ в Российской Федерации. 8 октября 2021 г. состоялась первая интернет-конференция цикла – «Инновации в деле. 5 лет применения палбоциклиба в Российской Федерации», которая была посвящена 5-летию регистрации палбоциклиба в РФ, ознаменовавшего появление в нашей стране нового класса препаратов – ингибиторов CDK4/6 (CDK4/6i). В мероприятии приняли участие ведущие российские эксперты в области лекарственного лечения РМЖ, которые стояли у истоков внедрения CDK4/6i в рутинную клиническую практику. По мнению экспертов, при выборе конкретного препарата из группы CDK4/6i необходимо учитывать различия между ними с точки зрения профиля переносимости и требований мониторинга, для практикующих врачей-онкологов также очень важен опыт работы с препаратом. Большим преимуществом палбоциклиба перед другими представителями класса являются значительный объем данных рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики, а также опыт его использования (более 5 лет) в РФ и мире.

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

Для цитирования: Инновации в деле. 5 лет применения палбоциклиба в Российской Федерации. Обзор по итогам интернет-конференции 8 октября 2021 г. Современная Онкология. 2021;23(4):588–592. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201255

NEWS

Innovations in practice. 5 years of palbociclib experience in the Russian Federation. Overview of web-conference took place on 8 October 2021

Abstract

The educational cycle "Venus of The Future: the discoveries and new traditions in the treatment of mBC" was initiated by Pfizer with the support of TS Oncology. During several web-conferences planned in 2021–2022 key experts discussed implementation in clinical practice and availability of innovative approaches for treatment patients with HER-negative mBC in the Russian Federation. The first web-conference of the cycle - "Innovations in practice. 5 years of palbociclib experience in the Russian Federation" took place on October 8, 2021 and was dedicated to the 5th anniversary since registration in the Russian Federation of palbociclib – 1st CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i) in our country. Key Russian experts in oncology, who were at the forefront of introducing CDK4/6i into routine clinical practice, took part in the event and outlined the importance of considering the differences among iCDK 4/6 in terms of the tolerance profile and monitoring requirements, as well as taking into account practical experience when making decision to choose specific product. Experts agreed that palbociclib have a great advantage over other products in the class due to significant amount of RCT and RWE data, as well as broad practical experience (more than 5 years) in the Russian Federation and in the world.

Keywords: metastatic breast cancer, CDK4/6 inhibitors, palbociclib

For citation: Innovations in practice. 5 years of palbociclib experience in the Russian Federation. Overview of web-conference took place on 8 October 2021. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):588–592. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201255

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) специалисты все чаще характеризуют как хроническое заболевание, требующее длительного лечения. Такой подход стал возможным благодаря развитию противоопухолевой терапии, появлению и закреплению в клинической практике инновационных лекарственных препаратов, эффективных для этой группы пациентов.

Образовательный цикл «Венера будущего: открытия и новые традиции в лечении мРМЖ» инициирован компанией «Пфайзер» при поддержке компании «ТС Онкологджи». В рамках цикла в 2021–2022 гг. запланировано проведение серии интернет-конференций с целью обсуждения практических вопросов применения и доступности инновационных подходов в лечении пациентов с HER2-негативным мРМЖ в Российской Федерации.

Символ образовательного цикла – Венера, скульптура Сальвадора Дали, который по-новому взглянул на классический образ и сделал его загадочным и современным. Логотип

цикла символизирует взгляд в будущее, обращение к инновациям в терапии мРМЖ. Когда они станут традициями и будут ли ими вообще? Или эти инновации уже превратились в традиции, как и многие из подходов, еще совсем недавно казавшихся непривычными? И ящики для нас – это и вопросы, которые уже поставлены, и которые мы только приоткрываем!

8 октября 2021 г. состоялась первая интернет-конференция цикла – «*Инновации в деле. 5 лет применения палбоциклиба в Российской Федерации*». Она посвящена 5-летию регистрации палбоциклиба в РФ, ознаменовавшего появление в нашей стране нового класса препаратов – ингибиторов CDK4/6 (CDK4/6i).

В мероприятии приняли участие ведущие российские эксперты в области лекарственного лечения мРМЖ, которые стояли у истоков внедрения CDK4/6i в рутинную клиническую практику.

Председателем мероприятия выступила доктор медицинских наук, профессор Елена Владимировна

Артамонова, заведующая химиотерапевтическим отделением №1 НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (Москва). В своем докладе она коснулась результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) CDK4/6i, совокупность данных которых позволяет дать положительный ответ на вопрос об оправданности ожиданий. Появление CDK4/6i стало прорывом в терапии HR+/HER2-мРМЖ, а результаты цикла РКИ PALOMA были феноменальны. «Это не маленький шаг в увеличении выживаемости без прогрессирования (ВБП), а целый акробатический прыжок с преодолением многолетнего барьера в эффективности стандартной эндокринотерапии и химиотерапии», – подчеркнула профессор Е.В. Артамонова. Более того, согласно результатам ретроспективного анализа данных реальной клинической практики (РКП) FLATIRON US (США) применение палбоциклиба в 1-й линии терапии у пациентов с HR+/HER2- мРМЖ привело к долгожданному увеличению общей выживаемости (ОВ) – медиана ОВ палбоциклиб + летрозол [не достигнута] vs только летрозол [43,1 мес] (отношение рисков – ОР 0,66, 95% доверительный интервал – ДИ 0,53–0,82; $p=0,0002$) [1]. Попытки найти «идеального пациента» для назначения CDK4/6i не увенчались успехом – результаты объединенного анализа FDA (2020 г.) показали, что все пациентки независимо от возраста и статуса ECOG, срока рецидива и предшествующей терапии раннего РМЖ, локализации и распространенности метастазов (mтс) выигрывали от добавления CDK4/6i к стандартной эндокринной терапии (ЭТ) [2].

В настоящее время клинические рекомендации (ESO-ESMO [ABC 5], NCCN, Минздрав России) определяют CDK4/6i как **стандарт 1-й линии терапии** для всех пациентов с HR+/HER2- мРМЖ [3–5]. Согласно результатам метаанализа РКИ, комбинация CDK4/6i и ЭТ превосходит стандартную ЭТ по показателю ВБП, и ни один из режимов химиотерапии не превосходит комбинацию CDK4/6i и ЭТ по показателю ВБП [6]. Комбинация CDK4/6i и ЭТ достоверно снижает риск смерти на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,67–0,87; $p<0,001$) по сравнению со стандартной ЭТ при условии назначения в 1–2-й линиях терапии [7].

К теме контроля безопасности применения CDK4/6i в ходе мероприятия обратилась Лариса Владимировна Болотина, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» (Москва). Лариса Владимировна рассмотрела вопрос «Безопасность CDK4/6i – контролировать нельзя отменить?» с двух точек зрения. Она отметила, что для CDK4/6i фраза «Контролировать нельзя, отменить» не актуальна, так как профиль нежелательных явлений (НЯ) хорошо изучен, что делает терапию CDK4/6i предсказуемой и управляемой^{1,2,3}. Для палбоциклиба эти данные подтверждены объединенным анализом безопасности РКИ цикла PALOMA, в котором отмечено, что у препарата нет отсроченной либо кумулятивной токсичности в 5-летнем горизонте наблюдения [8]. Л.В. Болотина подчеркнула: полноценный лабораторный мониторинг обеспечивает эффективный контроль НЯ и своевременную модификацию терапии, а это позволяет продолжить лечение CDK4/6i максимально долгое время. Важно отметить, что снижение дозы палбоциклиба не компрометирует его эффективность [9, 10].

Каждый из CDK4/6i имеет разный профиль токсичности, и для каждого из них разработаны требования мониторинга^{1,2,3}. Лариса Владимировна обратила внимание на то, что палбоциклиб, в отличие от других представителей класса, требует только одной опции рутинного лабораторного мониторинга (общий анализ крови) для назначения и управления

терапией. Это не увеличивает нагрузку на врачей, повышает комплаентность и минимизирует необходимость дополнительных контактов пациентов, что особенно ценно в условиях пандемии COVID-19 и при назначении лечения пациентам из отдаленных регионов. Это подтверждается результатами голосования: 77% участников мероприятия ответили, что с точки зрения обязательных требований мониторинга палбоциклиб – наиболее удобный среди всех CDK4/6i.

Доклад на тему «Качество жизни и CDK4/6i: жить, чтобы лечиться, или лечиться, чтобы жить?» сделала Людмила Григорьевна Жукова, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» (Москва). Она отметила, что в современной клинической практике сохранение или улучшение показателей качества жизни является важной целью лечения мРМЖ как для врача, так и для пациента, и оценка качества жизни – обязательный компонент достижения эффективности препарата в онкологии [11]. Людмила Григорьевна подчеркнула, что CDK4/6i в комбинации с ЭТ изменили результаты терапии HR+/HER2-мРМЖ, оцениваемые пациентами: данные РКИ и РКП подтверждают роль CDK4/6i в сохранении или улучшении широкого спектра критериев качества жизни [12–14]. Также Л.Г. Жукова представила для пациентов с мРМЖ digital-проект «Говорить на одном языке», цели которого:

- помочь пациенткам с мРМЖ получить информацию о своем заболевании, доступных методах диагностики и вариантах лечения;
- подготовить пациенток с мРМЖ к диалогу с врачом, сделать их более активными участниками в процессе лечения;
- создать единую медийную экосистему для выстраивания коммуникации, основа которой – портал для пациенток с мРМЖ и их родственников: www.наодномязыке.рф.

Профессор Л.Г. Жукова отметила, что диалог врача и пациента помогает синхронизировать цели лечения с обеих сторон и обеспечить оптимальные результаты как в плане эффективности, так и в плане контроля безопасности.

Татьяна Юрьевна Семиглазова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая и ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующая отделением реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург), продолжила мероприятие с докладом на тему «Особые группы пациенток и CDK4/6i: как сделать обоснованный выбор?»

Результаты РКИ MONALEESA-7 и подгрупповых анализов РКИ PALOMA-3, MONARCH-2 демонстрируют увеличение медианы ВБП и ОВ при применении CDK4/6i в комбинации с ЭТ и оварийной супрессией в сравнении с только ЭТ и оварийной супрессией у женщин в пременопаузе с HR+/HER2-мРМЖ [15–17]. Данная группа пациенток также исследовалась в РКИ II фазы Young-PEARL, в котором показано достоверное увеличение ВБП при применении комбинации палбоциклиба и эсместана в сочетании с оварийной супрессией по сравнению с химиотерапией капецитабином (21,1 и 14,4 мес соответственно, ОР 0,659, 95% ДИ 0,437–0,994; $p=0,0235$) [18].

Говоря о стратегии лечения пациенток пожилого возраста, Татьяна Юрьевна отметила, что CDK4/6i и ЭТ являются эффективной опцией лечения при, возможно, более частой необходимости коррекции дозы у этой группы больных. Например, в рамках дополнительного анализа РКИ палбоциклиба PALOMA-2 продемонстрирована эффективность палбоциклиба в комбинации с летрозолом у пожилых пациенток (возраст 65–74 года: медиана ВБП 27,5 мес, 95% ДИ 24,2 – не определена; возраст ≥ 75 лет: не достигнута, 95% ДИ 19,2 – не определена) [19]. Данные РКП оказались сопоставимы с РКИ,

¹Инструкция по медицинскому применению Итулси ЛП-003878 от 09.06.2020.

²Инструкция по медицинскому применению Рисарг ЛП-004670 от 26.08.2020.

³Инструкция по медицинскому применению Зенлистик ЛП-005715 от 10.06.2021.

что показано в ретроспективном анализе FLATIRON US. На основании анализа данных 796 пациенток (медиана возраста 74 года), получавших в качестве 1-й линии терапии палбоциклиб в комбинации с летрозолом, медиана ВБП составила 22,2 мес (95% ДИ 20,0–30,4) [20].

Согласно представленным на ASCO 2021 данным французского когортного исследования РКП PALOMAGE профили безопасности и частота отмены палбоциклиба у пациентов ≥70 лет не отличаются от основной популяции. Возраст и признаки старческой астении/дряхлости не влияли на профиль и частоту развития НЯ [21]. Спикером было отмечено, что висцеральные мтс и тяжелое общее состояние негативно влияют на прогноз выживаемости пациентов с HR+/HER2-мРМЖ. При этом согласно данным подгрупповых анализов CDK4/6i в комбинации с ингибиторами ароматазы в 1-й линии ЭТ HR+/HER2- мРМЖ достоверно увеличивают ВБП у пациентов с висцеральными мтс [22–24]. Палбоциклиб в комбинации с ЭТ эффективно контролирует HR+/HER2-мРМЖ у пациентов с висцеральными мтс независимо от статуса ECOG [12]. Эти данные позволяют сделать вывод, что CDK4/6i являются современным стандартом лекарственной терапии HR+/HER2- мРМЖ у гетерогенной популяции пациенток, включая таковых с наличием факторов неблагоприятного прогноза.

Проблема доступности – одна из основополагающих для назначения инновационных препаратов при лечении онкологических заболеваний. Эта тему в докладе «Доступность CDK4/6i: открытые вопросы и их решения» осветил Александр Валерьевич Петровский, кандидат медицинских наук, заместитель директора по образовательной деятельности, заведующий хирургическим отделением №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (Москва).

В докладе был представлен подход к оценке потенциала пациенток с мРМЖ, в соответствии с которым расчетное число пациенток с мРМЖ включает два компонента – группу пациенток с первично диагностированным мРМЖ в 2020 г. и накопленный контингент за предыдущие 2 года (рецидив с ранних линий за период 2018–2019 гг.) – и составляет 32 351 случай мРМЖ и, соответственно, 22 290 случаев HR+/HER2- мРМЖ [25–30]. В настоящее время ситуация доступа к лекарственной терапии CDK4/6i позволяет обеспечивать пациентов необходимыми препаратами с использованием всех источников финансирования: регионального бюджета, федерального бюджета и бюджета обязательного медицинского страхования. С учетом предельных отпуск-

ных цен государственного реестра лекарственных средств [31] стоимость годового курса (согласно стандартному режиму дозирования) лечения препаратом палбоциклиб (при сравнимой клинической эффективности) сопоставима с таковой у абемациклиба и на 34% ниже рибоциклиба. Согласно модели клинко-статистических групп 2021 схемы лечения, включающие палбоциклиб, позволяют медицинским организациям получать возмещение стоимости препаратов в полном объеме. В ходе проведенного голосования 63% участников мероприятия ответили, что комбинация палбоциклиб и ЭТ является наиболее доступной с точки зрения стоимости годового курса.

По окончании выступлений между участниками состоялась оживленная дискуссия, в ходе которой они активно делились своим мнением и впечатлениями о собственной клинической практике применения CDK4/6i, в частности палбоциклиба, а также обсуждали ответы, полученные в ходе голосования. Обращает на себя внимание тот факт, что несмотря на то, что в настоящее время доля назначения CDK4/6i в 1-й линии терапии составляет <25%, 65% участников готовы, при отсутствии административных барьеров, назначать в 1-й линии комбинированную терапию с ингибиторами CDK4/6 80–100% пациентам с HR+/HER2- мРМЖ.

Подводя итоги, эксперты отметили, что при выборе конкретного препарата из группы CDK4/6i необходимо учитывать различия между ними с точки зрения профиля переносимости и требований мониторинга. Для практикующих врачей-онкологов очень важен опыт работы с препаратом, и большим преимуществом палбоциклиба перед другими представителями класса являются значительный объем данных РКИ и РКП, а также опыт его использования (более 5 лет) в РФ и мире.

Завершилось мероприятие видеороликом «5 лет применения палбоциклиба в Российской Федерации. Как инновации становятся практикой?», в котором специалисты из различных регионов России делились своими впечатлениями о работе с препаратом и рассказывали о его важности для успешного лечения пациенток с мРМЖ. С видеороликом вы можете ознакомиться по ссылке <https://www.pfizerprofi.ru/product/itulsi/rak-molochnoy-zhelezy/5-let-primeneniya-palbobocikliba-v-rossiyskoy-federacii>.

Запись интернет-конференции доступна на сайте med4share.ru по ссылке <http://med4share.ru/calendar/web-20211117-01> («Образовательный цикл “Венера будущего: открытия и новые традиции в лечении мРМЖ”». Инновации в деле. 5 лет применения палбоциклиба в РФ»).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):37. DOI:10.1186/s13058-021-01409-8
- Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):250-60. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30804-6
- 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
- NCCN guidelines. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Accessed: 28.10.2021.
- Рубрикатор клинических рекомендаций. Рак молочной железы. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4. Ссылка активна на 28.10.2021 [Рубрикатор клинических рекомендаций. Рак молочной железы. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4. Accessed: 28.10.2021 (in Russian)].
- Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1360-9. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30420-6
- Wang L, Gao S, Li D, et al. CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve overall survival in advanced HR+/HER2- breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J.* 2020;26(7):1439-43. DOI:10.1111/tbj.13703
- Finn RS, Rugo HS, Gelmon KA, et al. Long-Term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination with Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Updated Analysis with up to 5 Years of Follow-Up. *Oncologist.* 2021;26(5):e749-e755. DOI:10.1002/onco.13684
- Diéras V, Harbeck N, Joy AA, et al. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. *Oncologist.* 2019;24(12):1514-25. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0019
- Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist.* 2016;21(10):1165-75. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0097
- Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2340-66. DOI:10.1093/annonc/mdx310
- Turner NC, Finn RS, Martin M, et al. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. *Ann Oncol.* 2018;29(3):669-80. DOI:10.1093/annonc/mdx797

13. Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1047-54. DOI:10.1093/annonc/mdw139
14. Kahan Z, Gil-Gil M, Ruiz-Borrego M, et al. ESMO Breast Cancer 2020. Poster 143P.
15. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307-16. DOI:10.1056/NEJMoa1903765
16. Loibl S, Turner NC, Ro J, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist*. 2017;22(9):1028-38. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0072
17. Neven P, Rugo HS, Tolanev SM, et al. Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in premenopausal women: subgroup analysis from the MONARCH 2 trial. *Breast Cancer Res*. 2021;23:article 87.
18. Park YH, Kim TY, Kim GM, et al.; Korean Cancer Study Group (KCSG). Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1750-9. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30565-0
19. Rugo HS, Turner NC, Finn RS, et al. Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2- advanced breast cancer: a pooled analysis of randomised PALOMA clinical studies. *Eur J Cancer*. 2018;101:123-33. DOI:10.1016/j.ejca.2018.05.017
20. Rugo H, et al. ESMO 2021. Poster 236.
21. Caillet P, et al. ASCO 2021. Abstract 1012.
22. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):719-29. DOI:10.1007/s10549-018-05125-4
23. Hortobagyi G. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res*. 2018;174:719-29.
24. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5. DOI:10.1038/s41523-018-0097-z
25. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2020 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
26. Mosher CE, Johnson C, Dickler M, et al. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *Breast J*. 2013;19(3):285-92. DOI:10.1111/tbj.12107
27. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2005;10(Suppl. 3):20-9. DOI:10.1634/theoncologist.10-90003-20
28. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2018 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian)].
29. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
30. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res*. 2009;7(1-2):4-13. DOI:10.3121/cm.2009.825
31. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Ссылка активна на 28.10.2021 [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Accessed: 28.10.2021 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.11.2021
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021



Злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных пациентов в России: история сроком в 20 лет

А.В. Некрасова^{✉1}, В.В. Рассохин², Н.А. Фалалеева¹, Л.Ю. Гривцова¹, Д.А. Гусев³

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Согласно данным официальной статистики, к началу 2021 г. общее число выявленных случаев инфицирования ВИЧ в России превысило 1,1 млн. При этом на территории страны в течение последних лет выявляется порядка 100 тыс. новых ВИЧ-инфицированных пациентов ежегодно. Россия занимает одно из лидирующих мест по заболеваемости ВИЧ-инфекцией, и темпы прироста новых случаев инфицирования не снижаются. ВИЧ-инфицированные больные имеют более высокий уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) по сравнению с общей популяцией и более высокие показатели онкологической смертности. Проблема сочетания ВИЧ–ЗНО находится на стыке двух социально значимых вопросов, которым уделяется особое внимание в Российской Федерации. Становятся все более актуальными проблемы диагностики и лечения ЗНО, что обуславливает крайнюю важность дальнейшего изучения эпидемиологии ЗНО при ВИЧ в Российской Федерации. Это позволит создавать эффективные алгоритмы организации диспансерного наблюдения для ВИЧ-инфицированных, будет способствовать ранней диагностике, своевременному началу лечения и, как следствие, достижению лучших онкологических результатов.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, злокачественные новообразования, ВИЧ-ассоциированные опухоли
Для цитирования: Некрасова А.В., Рассохин В.В., Фалалеева Н.А., Гривцова Л.Ю., Гусев Д.А. Злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных пациентов в России: история сроком в 20 лет. Современная Онкология. 2021;23(4):593–597. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201291

REVIEW

Malignant neoplasms in HIV patients in Russia: the story over a 20-year period

Anastasiya V. Nekrasova^{✉1}, Vadim V. Rassokhin², Natalia A. Falaleeva¹, Lyudmila Y. Grivtsova¹, Denis A. Gusev³

¹Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Botkin Hospital for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Abstract

According to the official statistics, by the beginning of 2021, the overall number of registered HIV cases in Russia exceeded 1.1 million. For about 100 000 new HIV-infected patients have been registered annually in Russia recent years. Russia occupies one of the leading places in the incidence of HIV infection, and the growth rate of new HIV cases is not decreasing. HIV-infected patients have higher incidence of malignant neoplasms (MN) in comparison with the overall population and have the highest cancer mortality rates. The problem of HIV-associated malignancies is at the junction of two socially significant issues, and this situation especially taking into account in Russian Federation. The problems of diagnosis and treatment of MN are becoming topical, and it is extremely important to study HIV-associated malignancies epidemiology in the Russian Federation. This will help to create effective algorithms for organizing dispensary observation for HIV infected people, will help to early diagnosis of the disease, timely initiation of treatment and, as a result, will help to achieve the best oncological results.

Keywords: human immunodeficiency virus, malignant neoplasms, HIV-associated malignant neoplasms

For citation: Nekrasova AV, Rassokhin VV, Falaleeva NA, Grivtsova LYu, Gusev DA. Malignant neoplasms in HIV patients in Russia: the story over a 20-year period. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):593–597. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201291

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Некрасова Анастасия Викторовна – врач-онколог отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: nekrasova.anastasiya.doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0016-2531

Рассохин Вадим Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-1159-0101

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд. лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», врач-онколог. ORCID: 0000-0002-0023-4216

Гривцова Людмила Юрьевна – д-р биол. наук, канд. мед. наук, рук. отд. лабораторной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-9103-9688

Гусев Денис Александрович – д-р мед. наук, проф., глав. врач СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина»

[✉]Anastasiya V. Nekrasova – oncologist, Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: nekrasova.anastasiya.doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0016-2531

Vadim V. Rassokhin – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-1159-0101

Natalia A. Falaleeva – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-0023-4216

Lyudmila Y. Grivtsova – D. Sci. (Biol.), Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-9103-9688

Denis A. Gusev – D. Sci. (Med.), Prof., Botkin Hospital for Infectious Diseases

Введение

Согласно данным официальной статистики к началу 2021 г. общее число выявленных случаев инфицирования ВИЧ в России превысило 1,1 млн. При этом на территории страны в течение последних лет выявляется порядка 100 тыс. новых ВИЧ-инфицированных пациентов ежегодно. Россия занимает одно из лидирующих мест по заболеваемости ВИЧ-инфекцией, и темпы прироста новых случаев инфицирования не снижаются [1, 2].

Известно, что ВИЧ-инфицированные больные имеют более высокий уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) по сравнению с общей популяцией в целом и более высокие показатели онкологической смертности [3–7]. К причинам, обуславливающим последнее, можно отнести длительные сроки постановки диагноза, поздние стадии ЗНО, наличие сопутствующих заболеваний, иммуносупрессии и, как следствие, невысокий охват пациентов противоопухолевым лечением [8–10].

Начало изучения ЗНО при ВИЧ было положено 8 июля 1981 г., когда вышла статья американского издания «Нью-Йорк Таймс» с описанием саркомы Капоши (СК) – редкого вида ЗНО – у 40 пациентов, оказавшихся впоследствии ВИЧ-инфицированными. В дальнейшем до появления эффективной антиретровирусной терапии (АРТ) в структуре ЗНО преобладали ВИЧ-ассоциированные опухоли (ВАО), развитие которых напрямую связано с глубиной и длительностью иммуносупрессии. К ним относят неходжкинскую лимфому (НХЛ), СК и инвазивный рак шейки матки (РШМ).

Появление и внедрение в клиническую практику с 1994 г. эффективной АРТ, обязательное ее назначение всем пациентам вне зависимости от стадии ВИЧ с 2015 г. принципиальным образом улучшили течение ВИЧ-инфекции. Это, в свою очередь, должно было повлиять и на структуру ЗНО при ВИЧ – в первую очередь, по данным некоторых авторов, в сторону значительного уменьшения числа случаев ВАО [11, 12].

Тем не менее, как показывают многочисленные наблюдения, все перечисленное глобально не повлияло на остроту проблемы, связанной с ВАО [13, 14].

Для России эта проблема является особенно актуальной, поскольку сохраняется высокая частота поздней диагностики ВИЧ-инфекции на стадии СПИДа и тяжелой иммуносупрессии, 30% учтенных пациентов не получают АРТ, не существует единых разработанных подходов и рекомендаций по скринингу и диагностике ЗНО при ВИЧ [11, 12]. Вместе с тем у пациентов с ВИЧ, с эффектом получающих АРТ, по целому ряду причин (восстановление иммунитета с явлениями активации моноцитов и Т-лимфоцитов, присутствие хронического воспаления; увеличение возраста и продолжительности жизни; наличие феномена микробной транслокации и др.) сохраняется значительно повышенный риск возникновения онкологических заболеваний, не ассоциированных с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-неассоциированные опухоли – ВНАО) [15–22]. Это практически весь спектр онкопатологии, встречающейся в общей популяции, т.е. у неинфицированных ВИЧ-пациентов. При этом по совершенно понятным причинам, связанным с особенностями патогенеза, структура ЗНО, развивающихся при ВИЧ, значительно отличается от структуры ЗНО у пациентов без ВИЧ [17, 21].

В последние годы в мире существенно изменился медико-социальный портрет пациента с ВИЧ-инфекцией. Это обусловлено множеством причин: выходом инфекции за пределы групп высокого риска инфицирования (потребители инъекционных наркотиков, работники коммерческого секса, лица без определенного места жительства и др.) в общую популяцию социально адаптированных и благополучных людей, преобладанием полового пути передачи ВИЧ, повышением доступности медицинской помощи.

Существенная динамика ситуации по ВИЧ-инфекции регистрируется и в Российской Федерации. Изменения связаны с активным внедрением АРТ, и в первую очередь изменяется прогноз встречаемости ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, наряду с приростом числа лиц с ВИЧ-ин-

фекцией снижается число и процент людей, умерших от СПИДа (в 2019 г. – 20% от всех умерших с ВИЧ), увеличивается число пациентов старших возрастных групп (40 лет и более), и при этом растет доля лиц, умерших от причин, не связанных с ВИЧ (А.Д. Каприн и соавт.) [23].

На фоне увеличения продолжительности жизни среди приверженных лечению ВИЧ-инфицированных пациентов, при доступности мониторинга и ранней диагностики оппортунистических заболеваний вполне закономерно можно ожидать увеличения заболеваемости ЗНО у ВИЧ-инфицированных лиц. При этом в России распространенность и характер онкологической патологии при ВИЧ-инфекции практически не изучены.

Цель исследования – анализ эпидемиологических и клинических особенностей ЗНО при ВИЧ-инфекции в России, их динамики и тенденций за более чем два десятилетия.

Материалы и методы

В исследование включены 473 ВИЧ-инфицированных пациента с диагностированными ЗНО, находившиеся в базе эпидемиологического учета по ВИЧ-инфекции, состоявшие на диспансерном учете, получавшие медицинскую помощь в различных лечебных учреждениях Санкт-Петербурга в период с 1994 по 2018 г.

Основные этапы исследования: набор пациентов, их лечение и динамическое наблюдение, разработка основных методологических подходов, составление базы данных и аналитическая работа над полученным материалом – выполнялись в различных медицинских и научно-исследовательских учреждениях: СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» РАН, ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии».

Все пациенты были разделены на 2 основные группы: 1-я группа (n=245) – пациенты с ВАО; 2-я (n=228) – пациенты с ВНАО. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 22.0 для Windows. Непараметрические данные сравнивались с помощью таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с ВИЧ и ЗНО преобладали мужчины – 316 (67%), женщин было вдвое меньше – 157 (33%). Возраст пациентов колебался от 17 до 80 лет, медиана возраста составила 36 лет, при этом 65% пациентов были моложе 40 лет.

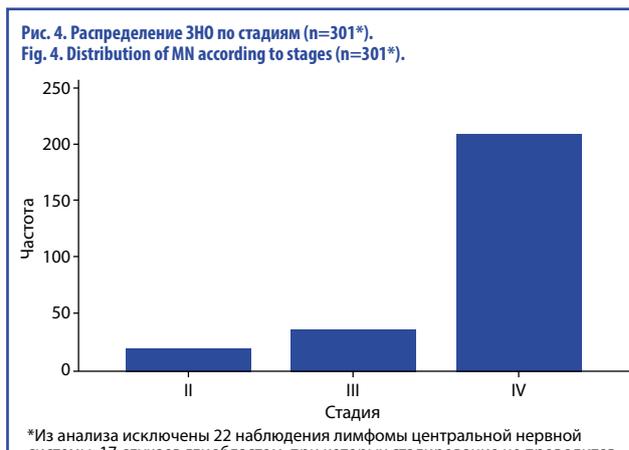
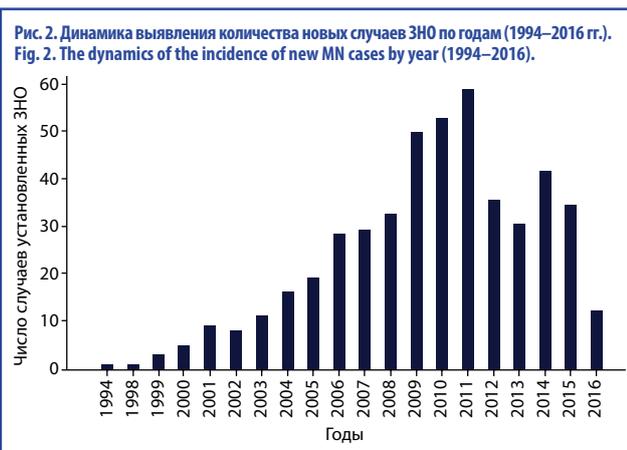
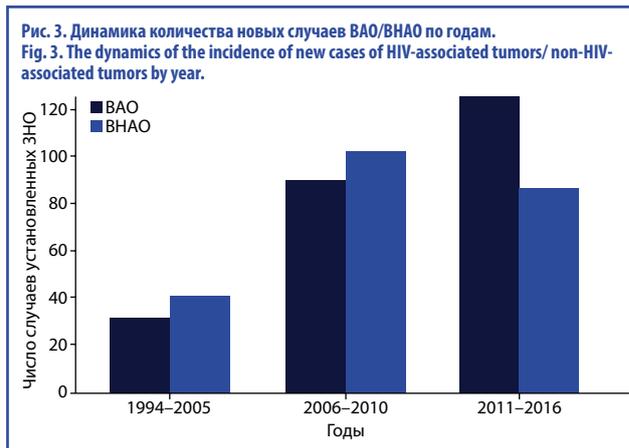
Сравнение возраста пациентов, у которых были диагностированы ЗНО в разные годы, показало, что с течением времени наметилась тенденция к увеличению возраста: в период 1994–2005 гг. средний возраст заболевших составлял 36 лет, медиана – 33 года, в период 2006–2010 гг. – 37 и 34 года, в 2011–2016 гг. – 39 и 37 лет соответственно.

При изучении путей инфицирования было установлено, что парентеральным путем инфицирован ВИЧ 251 (53,1%) пациент, в результате гетеросексуальных половых контактов – 186 (39,3%), гомосексуальных – 36 (7,6%). На момент диагностики активными потребителями инъекционных наркотиков являлись 8% пациентов. Обращает на себя внимание изменение пути инфицирования ВИЧ: если ранее преобладал инъекционный путь, то начиная с 2012 г. – половой (рис. 1).

У 355 (75%) пациентов ВИЧ был выявлен до постановки диагноза ЗНО, у 118 (25%) пациентов оба заболевания были выявлены одновременно или в первые 3 мес от момента установления первого из них (табл. 1).

Данные, отражающие динамику количества случаев установления ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов, представлены на рис. 2.

Эти данные полностью соответствуют этапам, отражающим состояние инфекционной службы в нашей стране. Так, количество установленных ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов до 2006 г. постепенно увеличивалось с каждым следующим годом, однако было невелико. Начиная с 2006 г. и



*Из анализа исключены 22 наблюдения лимфомы центральной нервной системы, 17 случаев глиобластом, при которых стадирование не проводится, 6 пациентов с острым лейкозом, 17 – с установленной СК, 110 пациентов, у которых точных данных о распространенности опухолевого процесса нет.
 *The analysis excludes 22 observations of central nervous system lymphoma, 17 cases of glioblastomas without staging, 6 patients with acute leukemia, 17 cases of CS and 110 patients without the data of cancer prevalence rate.

далее АРТ стала обязательным компонентом медицинской помощи для большинства ВИЧ-инфицированных пациентов. Стали улучшаться меры профилактики, диагностики и лечения оппортунистических инфекций, появилась возможность проведения дифференциальной диагностики осложнений ВИЧ. Интересными представляются значения по годам наблюдения. В период с 1994 г. мы видим постепенное увеличение числа установленных диагнозов ЗНО, которое достигло максимума к 2011 г. К сожалению, эти цифры отражают лишь тенденции, поскольку до сегодняшнего дня не существует единых реестров/регистров учета онкологических заболеваний среди пациентов с ВИЧ, не во всех онкологических стационарах имелась информация о ВИЧ-статусе, несовершенной является система регистрации причин смерти. Инициативный сбор сведений о пациентах с коморбидностью не всегда позволял получить исчерпывающий объем информации. В период 2012–2016 гг. число диагностированных ЗНО, в первую очередь ВАО, оставалось высоким.

Представляется закономерным, что в условиях роста охвата АРТ по мере уменьшения иммуносупрессии в популяции пациентов число случаев ВАО должно было снижаться по сравнению с числом ВНАО. Однако такой тенденции в структуре ЗНО проследить не удалось (рис. 3).

Таким образом, отмечается дальнейший рост числа случаев выявления ВАО, что связано с отсутствием специфической противовирусной терапии у большинства пациентов, большим количеством вирусных сопутствующих инфекций, поздней диагностикой заболевания.

В структуре ЗНО наиболее часто встречались НХЛ – 163 (34,5%) больных, лимфома Ходжкина (ЛХ) – 63 (13,3%), СК – 56 (11,8%), рак легкого – 34 (7,2%), РШМ – 26 (5,5%) и опухоли головы и шеи – 19 (4%). Остальные онкологические заболевания встречались реже, однако обращает на себя внимание относительно высокая частота диагностики глиобластомы (3,6%) и колоректального рака (3,2%), которые также ассоциированы с онкогенными вирусами (см. табл. 1).

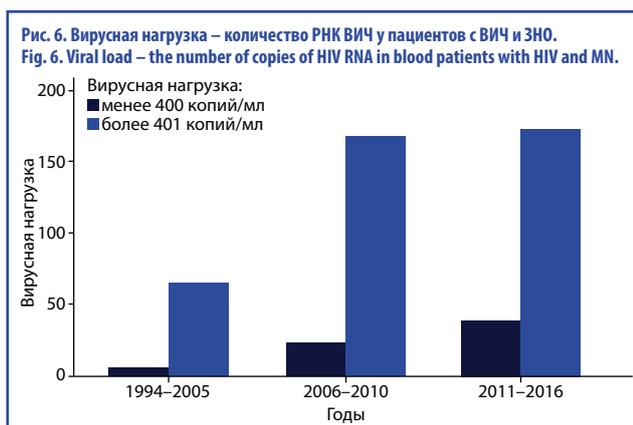
При анализе распространенности опухолевого процесса в исследуемой группе примечательно, что IV стадия распространения опухоли преобладала – 79,1% наблюдений (рис. 4).

Изучение охвата пациентов АРТ до момента диагностики ЗНО по годам диагностики выявило тенденцию к увеличению данного параметра с 18,6% в период до 2011 г. до 27,5% к 2016 г. (рис. 5).

До 2006 г. охват АРТ ВИЧ-инфицированных пациентов был крайне низким, при этом несовершенными были как диагностика, так и лечение различных оппортунистических инфекций, пациенты чаще погибали от их последствий. Низким был и уровень онкологической настороженности и соответствующих клинических навыков у врачей-инфекционистов. Отсутствовали четкие алгоритмы диагностики ЗНО, в составе специализированных инфекционных стационаров отсутствовали врачи-онкологи.

Закономерным следствием отсутствия АРТ явилось то, что у 404 (85,4%) пациентов вирусная нагрузка ВИЧ (количество РНК ВИЧ, копий/мл) превышала 400 копий/мл, при этом у 364 (77%) пациентов диагностирована стадия СПИДа (4В+5). Нами установлена тенденция к уменьшению этого показателя вследствие большей приверженности АРТ. Так, в период 1994–2005 гг. высокий титр РНК ВИЧ определялся у 65 (91,5%) пациентов, в 2006–2010 гг. – у 167 (87,4%), в 2011–2016 гг. – у 172 (81,5%); рис. 6.

Из 473 включенных в исследование пациентов в течение 1-го года от момента постановки онкологического диагноза умерли 273 (57,7%). На 1-м месте в структуре ЗНО с точки зрения смертности находится НХЛ – 105 (38,5%) пациентов, на 2-м – ЛХ – 35 (12,8%), на 3-м – СК – 26 (9,5%), на 4-м – рак легкого – 18 (6,6%), на 5-м – злокачественные глиомы и опухоли без установленного первичного очага – по 15 (5,5%)



человек. Среди причин, обусловивших раннюю онкологическую смертность, – отказ от проведения противоопухолевого лечения у 194 (71,7%) пациентов в условиях генерализованного опухолевого процесса и низкого соматического статуса; осложнения, связанные с ВИЧ-обусловленной иммуносупрессией на фоне отсутствия контроля за ВИЧ.

Кумулятивный риск развития злокачественного процесса у ВИЧ-инфицированных пациентов составляет 30–40%, экспонентно возрастает с каждым прожитым годом, даже в тех случаях, когда пациент получает эффективную АРТ и уровень его иммунных клеток соответствует нормальному [21].

Структура ЗНО при ВИЧ радикально отличается от таковой у онкологических пациентов в целом, что также связано с патогенезом развития опухоли при ВИЧ. Н. Robbins и соавт. показали, что среди 7760 ВИЧ-инфицированных онкологических больных в США на 2010 г. (что соответствовало 15-летнему периоду применения АРТ) число случаев ЗНО увеличилось примерно на 50% по сравнению с неинфицированными пациентами. ВАО составили 42% от всего количества, и распределение заболеваний было следующим: НХЛ – 26%, СК – 15%, РШМ – 1%. Среди ВАО наиболее часто встречались рак легкого (13%), рак анального канала (12%), рак предстательной железы (9%), рак печени и колоректальный рак (по 6%), ЛХ (5%); другие опухоли встречались реже [21, 24]. Аналогичная тенденция была отмечена в Европе, Австралии и Азиатско-Тихоокеанском регионе [3, 5, 6, 15, 25]. Другие исследователи также отметили более высокий риск развития многих видов злокачественных опухолей у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем в общей популяции. Авторы обратили внимание на частое коинфицирование другими потенциально онкогенными вирусами, такими как вирус папилломы человека, вирус герпеса человека 8-го типа, вирус гепатита В, гепатита С и вирус Эпштейн–Барр [3–7]. Кроме того, в популяции пациентов с ВИЧ наблюдается более высокая распространенность традиционных факторов риска развития ЗНО: курение, чрезмерное употребление алкоголя, наркопотребление, низкий социаль-

Таблица 1. Нозологическая характеристика ЗНО у пациентов с ВИЧ-инфекцией (n=473)
Table 1. The nosological characteristics of MN in patients with HIV infection (n=473)

ЗНО	Абс.	%
НХЛ	163	34,5
ЛХ	63	13,3
СК	56	11,8
Рак легкого	34	7,2
РШМ	26	5,5
Опухоли головы и шеи	19	4
Глиобластомы	17	3,6
Рак молочной железы	15	3,2
Рак толстой кишки	15	3,2
Рак желудка	10	2,1
Рак поджелудочной железы	7	1,5
Рак кожи, базальноклеточный	2	0,4
Острый лейкоз	6	1,3
Меланома	4	0,8
Рак яичников	6	1,3
Рак тела матки	1	0,2
Рак полового члена	1	0,2
Рак простаты	2	0,4
Герминогенная опухоль яичка (семинома)	2	0,4
Лейомиосаркома	2	0,4
Мезотелиома плевры	1	0,2
Первично-множественные ЗНО	5	1,1
ЗНО из невыявленного первичного очага	15	3,2
Всего	473	100

ный статус, что также является причиной высокой частоты возникновения ЗНО [25–29]. Несмотря на снижение случаев ВАО, отраженное в приведенных работах, наше исследование показало, что в России сохраняется преобладание числа таких случаев. Оно обусловлено присутствием ВИЧ-индуцированной иммуносупрессии у большинства пациентов на фоне отсутствия или неэффективности АРТ, высоких показателей вирусной нагрузки.

Возраст онкологических ВИЧ-инфицированных пациентов отличается от возраста онкологических больных в популяции: первые значительно моложе. Это прежде всего может быть связано с иными механизмами развития ЗНО при ВИЧ-инфекции. Инфицирование происходит обычно в молодом возрасте. За изученный период времени изменился основной путь передачи вируса – от преобладания и инъекционного в самом начале до доминирования полового в настоящее время. Одновременно с этим изменился и социальный портрет пациентов: если в 1994–2005 гг. среди них преобладали социально дезадаптированные, безработные в своем большинстве люди, употребляющие инъекционные наркотики, плохо приверженные получению медицинской помощи или не получающие ее, то уже к 2016 г. группу пациентов с ВИЧ и ЗНО стали составлять люди, мало отличающиеся от общей популяции.

ЗНО, развившиеся на фоне обусловленной ВИЧ-иммуносупрессии, характеризовались в нашем исследовании агрессивным течением, генерализацией опухолевого процесса у 79% пациентов, присутствием осложнений, связанных с ЗНО и неконтролируемой ВИЧ-инфекцией, что явилось причинами высоких показателей онкологической смертности на 1-м году после установления диагноза ЗНО и послужило причиной отказа от проведения противоопухолевого лечения более чем у 1/2 этих пациентов.

Заключение

Таким образом, среди лиц, живущих с ВИЧ, возрастает число случаев ЗНО, которые становятся одной из основных причин смерти данной когорты пациентов. Проблема сочетания ВИЧ–ЗНО находится на стыке двух социально значимых вопросов, которым уделяется особое внимание в нашей стране. Становятся все более актуальными проблемы диагностики и лечения ЗНО, что обуславливает крайнюю важность дальнейшего изучения эпидемиологии ЗНО при ВИЧ

в РФ. Это позволит создавать эффективные алгоритмы организации диспансерного наблюдения для ВИЧ-инфицированных, будет способствовать ранней диагностике рака, своевременному началу лечения и, как следствие, достижение лучших онкологических результатов.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2021 г.». Режим доступа: <http://www.hivrusia.info/wp-content/uploads/2021/08/Spravka-VICH-v-Rossii-1-polugodie-2021-g..pdf>. Ссылка активна на 20.08.2021 [Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2021 г.». Available at: <http://www.hivrusia.info/wp-content/uploads/2021/08/Spravka-VICH-v-Rossii-1-polugodie-2021-g..pdf>. Accessed: 20.08.2021 (in Russian)].
- ВИЧ. СПИД. ЗППП. Главное о профилактике заражения ВИЧ, способах заражения ВИЧ, симптомах СПИДа. Режим доступа: <https://spid-vich-zppp.ru>. Ссылка активна на 20.08.2021 [ВИЧ. СПИД. ЗППП. Главное о профилактике заражения ВИЧ, способах заражения ВИЧ, симптомах СПИДа. Available at: <https://spid-vich-zppp.ru>. Accessed: 20.08.2021 (in Russian)].
- Angeletti PC, Zhang L, Wood C. The viral etiology of AIDS-associated malignancies. *Adv Pharmacol*. 2008;56:509-57. DOI:10.1016/S1054-3589(07)56016-3
- Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(16):1120-30. DOI:10.1093/jnci/djp205
- Gulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61050-2
- Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV*. 2017;4(11):e495-e504. DOI:10.1016/S2352-3018(17)30125-X
- Meijide H, Pértiga S, Rodríguez-Osorio I, et al. Increased incidence of cancer observed in HIV/hepatitis C virus patients versus HIV-monoinfected. *AIDS*. 2017;31(8):1099-107. DOI:10.1097/QAD.0000000000001448
- Coghill AE, Han X, Suneja G, et al. Advanced stage at diagnosis and elevated mortality among US patients with cancer infected with HIV in the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2019;125(16):2868-76. DOI:10.1002/cncr.32158
- Dryden-Peterson S, Vochora-Nsingo M, Suneja G, et al. HIV infection and survival among women with cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3749-57. DOI:10.1200/JCO.2016.67.9613
- Ferreira MP, Coghill AE, Chaves CB, et al. Outcomes of cervical cancer among HIV-infected and HIV-uninfected women treated at the Brazilian National Institute of Cancer. *AIDS*. 2017;31(4):523-31. DOI:10.1097/QAD.0000000000001367
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4(8):e349-e356. DOI:10.1016/S2352-3018(17)30066-8
- Detels R, Munoz A, McFarlane G, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA*. 1998;280(17):1497-503. DOI:10.1001/jama.280.17.1497
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*. 2001;285(13):1736-45. DOI:10.1001/jama.285.13.1736
- Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet*. 1998;351(9119):1833-9. DOI:10.1016/S0140-6736(97)09028-4
- Brock MV, Hooker CM, Engels EA, et al. Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer: implications for patient care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(1):47-55. DOI:10.1097/01.qai.0000232260.95288.93
- Cobucci RN, Lima PH, de Souza PC, et al. Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with HIV/AIDS: a systematic review. *J Infect Public Health*. 2015;8(1):1-10. DOI:10.1016/j.jiph.2014.08.003
- Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*. 2008;123:187-94. DOI:10.1002/ijc.23487
- Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS*. 2006;20(12):1645-54. DOI:10.1097/01.aids.0000238411.75324.59
- Farahani M, Mulinder H, Farahani A, Marlink R. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2017;28(7):636-50. DOI:10.1177/0956462416632428
- Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med*. 2008;148(10):728-36. DOI:10.7326/0003-4819-148-10-200805200-00005
- Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, et al. Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(4):dju503. DOI:10.1093/jnci/dju503
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(9):753-62. DOI:10.1093/jnci/djr076
- Каприн А.Д., Воронин Е.Е., Рассохин В.В., и др. Злокачественные новообразования, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией. Проблемы и пути решения (проблемный очерк). *Современная Онкология*. 2021;23(3):502-7 [Kaprin AD, Voronin EE, Rassokhin VV, et al. Malignant neoplasms associated with HIV infection. Problems and solutions (problem outline). *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(3):502-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.3.201041
- Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *AIDS*. 2014;28(6):881-90. DOI:10.1097/QAD.0000000000000163
- Park LS, Hernández-Ramírez RU, Silverberg MJ, et al. Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: a meta-analysis. *AIDS*. 2016;30(2):273-91. DOI:10.1097/QAD.0000000000000922
- Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;56(5):727-34. DOI:10.1093/cid/cis933
- McGinnis KA, Fultz SL, Skanderson M, et al. Hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma: the roles of HIV, hepatitis C infection, and alcohol abuse. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):5005-9. DOI:10.1200/JCO.2006.05.7984
- Rentsch C, Tate JP, Akgun KM, et al. Alcohol-related diagnoses and all-cause hospitalization among HIV-infected and uninfected patients: a longitudinal analysis of United States veterans from 1997 to 2011. *AIDS Behav*. 2016;20(3):555-64. DOI:10.1007/s10461-015-1025-y
- Tesoriero JM, Gieryc SM, Carrascal A, Lavigne HE. Smoking among HIV positive New Yorkers: prevalence, frequency, and opportunities for cessation. *AIDS Behav*. 2010;14(4):824-35. DOI:10.1007/s10461-008-9449-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Диссеминированная саркома Капоши с поражением костей у ВИЧ-инфицированных больных. Клинический случай

Н.А. Огнерубов^{1,2}, Т.С. Антипова³

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

²ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;

³ООО «ПЭТ-Технолоджи», Тамбов, Россия

Аннотация

Обоснование. Саркома Капоши представляет собой сосудистую опухоль низкой степени злокачественности, поражающую кровеносные и лимфатические сосуды, связанную с вирусом герпеса человека 8-го типа (HHV8). Как правило, в процесс вовлекаются кожа нижних конечностей, а затем другие органы и лимфатические узлы. Различают 4 варианта болезни с различной клинической картиной: классический, эндемический, эпидемический и иммуносупрессивный. Эпидемический вариант встречается чаще и протекает более агрессивно, причем специфические поражения носят множественный характер, включая кожу, слизистые оболочки, лимфатические узлы, желудочно-кишечный тракт, легкие и селезенку. Изменения в костях наблюдаются крайне редко.

Цель. Представить случай поражения костной ткани при саркоме Капоши у пациента, инфицированного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Результаты. Мы наблюдали ВИЧ-инфицированного мужчину 43 лет с саркомой Капоши стадии 4B на фоне нерегулярного проведения антиретровирусной терапии в фазе прогрессирования. Длительность анамнеза составила 32 мес. Клинический дебют опухолевого процесса отмечен с поражения кожи плеча. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата кожи морфологическая картина соответствует саркоме Капоши. Опухолевые клетки экспрессируют HHV8. При эндоскопическом обследовании выявлено морфологически подтвержденное поражение слизистой полости рта, желудка и проксимального отдела толстой кишки, а при спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки – легких. По этому поводу проводилась химиотерапия с применением оксалиплатина и этопозида на протяжении 6 мес, на фоне которой наблюдалось прогрессирование процесса с вовлечением забрюшинных лимфоузлов, левого надпочечника и полового члена. По поводу поражения последнего выполнена циркумцизия. Лечение продолжено. Через 3 мес по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ), выявлено литическое поражение подвздошной кости слева, забрюшинных, подвздошных лимфоузлов всех групп, а также паховых лимфоузлов слева, левого надпочечника и легких с повышенной фиксацией 18-ФДГ.

Заключение. Саркома Капоши у ВИЧ-инфицированных больных протекает агрессивно с диссеминированным поражением кожи и внутренних органов, включая кости, о чем свидетельствует приведенный случай. При этом варианте чаще поражаются кости осевого скелета. ПЭТ/КТ является методом выбора медицинской визуализации при дифференциальной диагностике и установлении распространенности опухолевого процесса.

Ключевые слова: саркома Капоши, ВИЧ-инфицированные, вирус герпеса человека 8-го типа, поражение костей, диагностика, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Диссеминированная саркома Капоши с поражением костей у ВИЧ-инфицированных больных. Клинический случай. Современная Онкология. 2021;23(4):598–602. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201267

Введение

Саркома Капоши – это мультицентрическая опухоль сосудистого происхождения низкой степени злокачественности с преимущественным поражением кожи, а также внутренних органов и лимфатических узлов. На сегодняшний день принято считать, что причиной развития опухоли является γ -вирус герпеса 8-го типа (HHV8) [1, 2].

В развитых странах среди пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), частота выявления HHV8 наиболее высока у гомо- и бисексуальных мужчин. Саркома Капоши у них является самой распространенной опухолью, ассоциированной с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), частота ее составляет 20% [2].

По данным Globacan, в 2020 г. в мире зарегистрировано 34 270 новых случаев саркомы Капоши. Среди них на долю мужчин приходилось 25 413 наблюдений, женщин – 10 857.

Заболеемость среди мужчин в 2,3 раза чаще. Максимальное число больных наблюдается в Африке, составляя 25 010 (73%), в Европе – 3019 (8,8%), в Латинской Америке и на Карибах – 2856 (8,3%), в Азии – 2181 (6,4%), а в Северной Америке – наименьшее число – 1136 (3,3%). Мировые стандартизованные показатели для обоих полов равны 0,39 на 100 тыс. населения, а для мужчин и женщин – 0,54 и 0,25 соответственно.

В 2020 г. в мире саркома Капоши стала причиной смерти 15 086 больных, из них мужчин – 9929, женщин – 5157. Соотношение числа мужчин с числом женщин составило 1,9:1, т.е. отмечается преобладание лиц мужского пола. Мировой стандартизованный показатель равен 0,18 на 100 тыс. населения. При этом максимальная величина его отмечена в Западной Африке – 2,6, Центральной Африке – 1,2 и Южной Африке – 0,6 на 100 тыс. населения, составляя 54 088 человек [3].

Информация об авторах / Information about the authors

Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, проф., канд. юрид. наук, зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», зам. глав. врача по КЭР ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592; Author ID: 632250

Антипова Татьяна Сергеевна – врач ООО «ПЭТ-Технолоджи», Центр ядерной медицины. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), 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" Ltd, Nuclear Medicine Center. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

Disseminated Kaposi sarcoma with osseous metastases in patients with HIV infection.

Case report

Nikolai A. Ognerubov^{1,2}, Tatyana S. Antipova³

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;

³"PET-Technology" Ltd, Tambov, Russia

Abstract

Background. Kaposi sarcoma is a low-grade vascular tumor affecting blood and lymphatic vessels associated with the human herpes virus type 8 (HHV-8). As a rule, the skin of the lower extremities is involved in the process first of all, and then other organs and lymph nodes are involved. There are 4 various types of the disease with different clinical picture: the classic, the endemic, the epidemic and immunosuppression subtype. The epidemic subtype is the most common and has the most aggressive course, with specific lesions of a multiple kind, including the skin, mucous membrane layers, the lymph nodes, the gastrointestinal tract, the lungs and the spleen. Osseous metastases are extremely rare.

Aim. Show the case of Kaposi sarcoma with osseous metastases in patient with the human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Results. We observed a 43-year-old patient with HIV infection and stage 4b Kaposi sarcoma against the background of the irregular antiretroviral therapy in the progression stages. The duration of the anamnesis was 32 months. The clinical debut of the cancer process was noted with skin lesions on the shoulder. Histological and immunohistochemical analysis of skin biopsies showed the morphological picture of Kaposi sarcoma. HHV-8 was expressed in tumor cells. During the endoscopic examination the lesions of oral mucosa, stomach and proximal colon were confirmed morphologically, and spiral computed tomography of the chest revealed the lesions in the lungs. On this point, the patients received oxaliplatin-based chemotherapy and aetoposidum for 6 months and against the background of this treatment we observed the disease progression associated with the involvement of the retroperitoneal lymph nodes, the left adrenal gland and the penis. Circumcision was performed in the case associated with the involvement of the penis. The treatment was continued. The lytic left iliac bone lesion, the retroperitoneal lymph nodes, the iliac lymph node groups, as well as the left inguinal lymph nodes, the left adrenal gland and the lungs were characterized by a high F-18 FDG uptake after 3 months of the treatment, according to the results of Fluorine-18 fluorodeoxyglucose (F-18 FDG) positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT).

Conclusion. Kaposi sarcoma in patients with HIV infection had an aggressively course with disseminated skin lesions and internal organ involvement, including bones as showed in this clinical case. In this case, the axial skeleton was more commonly involved. PET/CT is a diagnostic imaging method in the differential diagnosis and determination of the prevalence of the cancer process.

Keywords: Kaposi sarcoma, patients with HIV infection, human herpesvirus 8 (HHV-8), bony spread, diagnostics, PET/CT

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS. Disseminated Kaposi sarcoma with osseous metastases in patients with HIV infection. Case report. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):598–602. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201267

В России в 2020 г. выявлено 268 случаев саркомы Капоши и зарегистрировано 75 летальных исходов. Заболеваемость и смертность при этом занимают 35-е ранговое место, составив 0,05 и 0,02% соответственно [4].

В настоящее время выделяют четыре варианта заболевания: классический (идиопатический, спорадический, европейский), эндемический (африканский), эпидемический (ассоциированный со СПИДом), иммуносупрессивный (атрогенный, возникающий при проведении иммуносупрессивной терапии) [2]. Каждый вариант имеет некие клинические и эпидемиологические особенности, причем первые два из них отличаются длительным, хроническим течением. Эпидемический вариант, связанный со СПИДом, является наиболее распространенным, имеет агрессивное течение с множественными висцеральными поражениями.

G. Niedt и соавт. при вскрытии 56 больных с саркомой Капоши, связанных со СПИДом, в 72% случаев выявили поражение лимфатических узлов, легких – в 51%, желудочно-кишечного тракта – в 48%, печени и селезенки – в 34 и 27% случаев соответственно [5].

G. Lemlich и соавт. показали, что на момент смерти только у 25% больных имелось поражение кожи, у 29% – висцеральных органов без вовлечения в процесс кожи [6]. Эпидемический вариант поражает желудочно-кишечный тракт практически на всем протяжении, начиная от ротоглотки до прямой кишки, наиболее частая локализация – двенадцатиперстная кишка [7].

Генерализованная лимфаденопатия брюшной полости и забрюшинного пространства наблюдается приблизительно в 80% случаев [8].

L. Pantanowitz и соавт. (2008 г.) выделяют обычные и необычные локализации саркомы Капоши. К необычным локализациям они относят кости и скелетные мышцы, головной и спинной мозг, гортань, надпочечники, щитовидную железу, сердце, паразитовидные железы [9].

G. Meyer-Rochow и соавт. (2007 г.) и J. Elizalde и соавт. (1993 г.) дополнили этот список поражением червеобразного отростка и прямой кишки [10, 11].

Поражение костей при саркоме Капоши является редким событием. При классическом и эпидемическом вариантах вовлечение костей наблюдается редко, чаще такой процесс наблюдается у ВИЧ-инфицированных больных и принимающих иммуносупрессивную терапию [12–17].

Ниже мы приводим случай диссеминированного течения саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированного больного с множественным поражением, включая подвздошную кость.

Клинический случай

Пациент С., 43 года, с 2018 г. страдает ВИЧ-инфекцией, стадия 4Б, фаза прогрессирования. По поводу этого нерегулярно получает антиретровирусную терапию. В июне 2018 г. на коже правого плеча обнаружил опухолевидное образование синюшного цвета. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата кожи морфологическая картина соответствует саркоме Капоши. Опухолевые клетки экспрессируют HHV8. Выполнены фиброгастроудоденоскопия и фиброколоноскопия с биопсией. Эндоскопически и морфологически подтверждено поражение слизистой полости рта, желудка и проксимального отдела толстой кишки. При рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) органов

грудной клетки также обнаружено поражение легких. В связи с этим проводилась длительная химиотерапия с применением оксалиплатина и этопозида на протяжении 6 мес. На фоне лечения по данным УЗИ и РКТ органов брюшной полости наблюдалось прогрессирование процесса с вовлечением забрюшинных лимфоузлов и левого надпочечника. Химиотерапия продолжена. В процессе лечения в области крайней плоти полового члена обнаружена опухоль диаметром 25 мм бордового цвета, контактно кровоточит. Выполнено оперативное вмешательство в объеме циркумцизии. При гистологическом исследовании морфологическая картина соответствует саркоме Капоши с экспрессией HHV8.

Учитывая характер течения заболевания, с целью уточнения распространенности опухолевого процесса больному выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ). При этом в крыле подвздошной кости слева выявлен очаг литической деструкции размером 12×8 мм, кортикальная пластинка истончена, прослеживается без нарушения целостности. Коэффициент максимального накопления радиофармпрепарата SUVmax равен 2,0 (рис. 1).

Кроме того, выявлены увеличенные общие, внутренние и наружные подвздошные, а также паховые лимфатические узлы слева, размером до 12 мм, SUVmax 3,91 (рис. 2).

В левом надпочечнике также обнаружено объемное образование кистозно-солидной структуры с гетерогенным контрастным усилением размером 25×35 мм с патологическим накоплением 18-ФДГ, SUVmax 3,44 (рис. 3).

В черпало-надгортанной складке справа, широко прилегая к гортанной поверхности надгортанника, определяется полиповидное образование размером 11×14 мм, неоднородной структуры с гетерогенным контрастным усилением, коэффициент максимального накопления 18-ФДГ, SUVmax 1,15 (рис. 4).

В легких с обеих сторон полисегментарно выявлены многочисленные очаговые образования и участки снижения пневматизации по типу матового стекла различных форм и размеров, часть из которых с повышенной метаболической активностью ФДГ специфического характера. Контрольный очаг в доле S3 правого легкого, размером до 6 мм, SUVmax 2,73 (рис. 5).

Описанный случай представляет определенный клинический интерес. Больной страдает саркомой Капоши, эпидемический вариант, связанный с ВИЧ-инфекцией, стадия 4Б, на фоне нерегулярного приема антиретровирусной терапии. При таком варианте саркомы Капоши наблюдается диссеминированное поражение органов, однако кости поражаются весьма редко. У данного пациента наблюдалось литическое поражение подвздошной кости наряду с гортанью, легкими, желудочно-кишечным трактом, левым надпочечником, половым членом и генерализованной лимфаденопатией. Ранее в литературе нами были описаны два случая поражения саркомой Капоши полового члена [18].

Обсуждение

Саркома Капоши является самой распространенной опухолью у больных со СПИДом, при этом риск ее развития у них в 20 тыс. раз выше, чем в общей популяции [19].

Поражение костей при саркоме Капоши – редкое явление. В литературе представлено не более 100 таких случаев, как правило, это единичные наблюдения [9].

Так, S. Sharma и соавт. (2019 г.) описали случай поражения костей плюсны и большеберцовой кости у ВИЧ-инфицированного пациента с саркомой Капоши [13].

В. Bell и соавт. (2016 г.) представили 44-летнюю пациентку с диссеминированной саркомой Капоши, ВИЧ-инфицированную с поражением ThXI–LIV позвонков, а также костей свода черепа [12].

При классическом и эпидемическом вариантах саркомы Капоши, как правило, в процесс вовлекается периферический скелет. В то время как при эпидемическом варианте,

Рис. 1. Больной С., 43 года. На аксиальной КТ- и совмещенной ПЭТ/КТ-проекциях в крыле подвздошной кости слева определяется очаг литической деструкции размером 12×8 мм с диффузно повышенной фиксацией РФП, SUVmax 2,00 (стрелка).

Fig. 1. A 43-year-old patient. The lytic osseous destruction in the left iliac wing, measuring 12×8 mm, with diffuse RFP uptake is detected on axial CT and combined PET/CT images, SUVmax 2.00 (arrow).

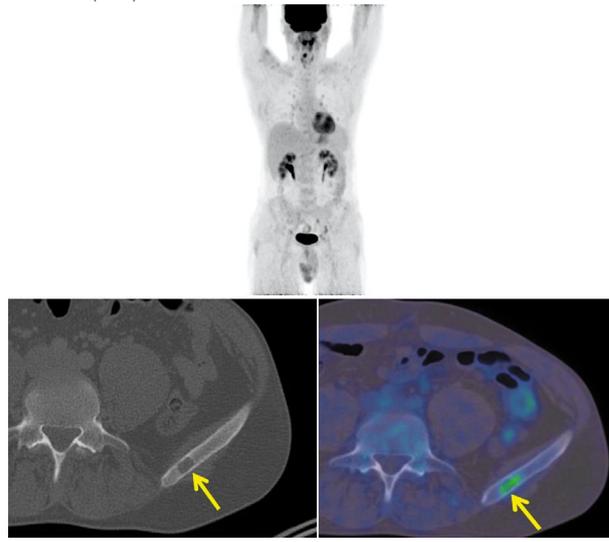


Рис. 2. Больной С., 43 года. На аксиальной КТ- и совмещенной ПЭТ/КТ-проекциях определяются увеличенные лимфатические узлы: общие, наружные и внутренние подвздошные, паховые слева, размером до 12 мм, с повышенной фиксацией радиофармпрепарата, SUVmax 3,91.

Fig. 2. A 43-year-old patient. Enlarged common, external and internal iliac, left inguinal lymph nodes, measuring about 12 mm with focal radiopharmaceutical uptake are detected on axial CT and combined PET/CT images, SUVmax 3.91.

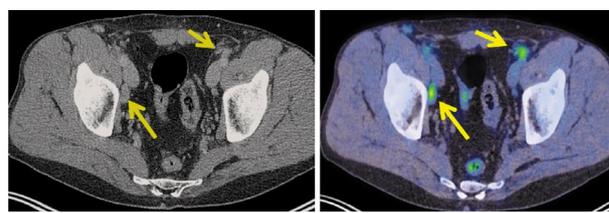
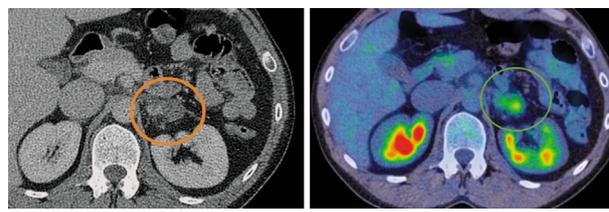


Рис. 3. Больной С., 43 года. На аксиальной КТ- и совмещенной ПЭТ/КТ-проекциях в левом надпочечнике определяется образование размером 25×35 мм, с повышенной фиксацией радиофармпрепарата, SUVmax 3,44.

Fig. 3. A 43-year-old patient. The formation measuring 25×35 mm with focal RFP uptake in the left adrenal gland is detected on axial CT and combined PET/CT images, SUVmax 3.44.



связанном с ВИЧ-инфекцией, чаще всего вовлекаются кости осевого скелета – позвоночник, грудина, ребра, кости таза, а также челюстно-лицевые кости [12, 13, 20, 21].

Представленный случай саркомы Капоши наблюдался у ВИЧ-инфицированного пациента с диссеминированным поражением, включая подвздошную кость.

В 2007 г. G. Saronetti и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования случаев костно-мышечного поражения при саркоме Капоши с использованием базы данных PubMed за период с 1925 по 1966 г. [20]. При этом авторы выделили 66 больных с вовлечением опорно-двигательного аппарата. Среди них были 25 пациентов с эндемической саркомой Капоши, 12 больных с классической саркомой Капоши, 28 – ассоциированных со СПИДом и 1 пациент после трансплантации. Авторы отмечали возрастные разли-

Рис. 4. Больной С., 43 года. На аксиальной КТ- и совмещенной ПЭТ/КТ-проекциях в черпало-надгортанной складке справа определяется полиповидное образование размером 11×14 мм, SUVmax 11,15.

Fig. 4. A 43-year-old patient. The polypoid formation on the right arytenoepiglottic fold measuring 11×14 mm is detected on axial CT and combined PET/CT images, SUVmax 11.15.

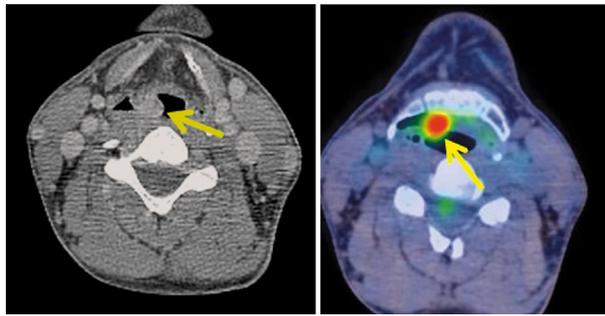
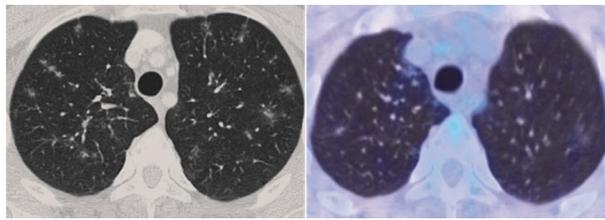


Рис. 5. Больной С., 43 года. На аксиальной КТ- и совмещенной ПЭТ/КТ-проекциях в легких с двух сторон определяются многочисленные очаговые уплотнения и участки сниженной пневматизации по типу матового стекла с метаболической активностью ФДГ, SUVmax 2,73.

Fig. 5. A 43-year-old patient. Axial CT and combined PET/CT scans showing multiple focal formations and areas of reduced pneumatization by the type of frosted-glass in both lungs with metabolic activity by the uptake of 18F-FDG, SUVmax 2.73.



чия в зависимости от клинических вариантов – от 33–35 лет при эндемическом и эпидемическом до 63 лет – при классическом. В клинической картине у большинства больных наблюдались локальные боли в костях. При поражении челюсти отмечалась также повышенная подвижность зубов. В 2 случаях наблюдалась острая компрессия спинного мозга.

Авторы считают, что поражение костей может возникать при любых клинико-эпидемиологических вариантах саркомы Капоши. Причем при африканском и классическом вариантах чаще поражается периферический скелет – кости конечностей, в то время как у пациентов со СПИДом отмечается поражение осевого и/или челюстно-лицевого скелета [20].

А. Tourlaki и соавт. (2020 г.) опубликовали результаты ретроспективного исследования поражения костей при классической саркоме Капоши у 1196 пациентов, получавших лечение в период с 1996 по 2018 г. Патологическое вовлечение костей обнаружилось у 3 больных (0,25% у мужчин). Длительность заболевания составила 23, 32 и 14 лет. Медиана возраста – 81,3 года. При этом у всех пациентов были поражены кости голени [14]. Авторы также ссылаются на описание в литературе 10 случаев вовлечения костей [16, 22].

При наличии боли в костях необходимо исключить поражение костной системы, а также диссеминацию процесса. Этой цели отвечает проведение ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. На сегодняшний день это самый крупный обзор литературы, посвященной данной проблеме.

Поражение костей, как правило, сопровождается появлением боли различной степени интенсивности, наиболее выраженной при поражении костей голени [14, 19]. Боли сопровождались нарушением функциональной активности. Возможно развитие патологического перелома со сдавлением спинного мозга [19, 23, 24]. Вовлечение в процесс че-

люсти может сопровождаться также головной болью, повышенной подвижностью зубов, парестезией. Другие авторы указывают на безболевое течение болезни [13].

У представленного пациента в анамнезе указаний на наличие болевого синдрома не было, т.е. наблюдался безболевого варианта течения. Поражение кости было выявлено с помощью ПЭТ/КТ, боли в костях отсутствовали.

Основными методами диагностики являются РКТ и МРТ [7, 14]. По характеру изменения в костях носят литический характер с периостальной реакцией, вплоть до полного разрушения [14]. Среди методов медицинской визуализации альтернативным является МРТ с контрастированием [14, 25].

В доступной литературе имеются единичные сообщения, посвященные применению ПЭТ/КТ для оценки распространенности процесса при саркоме Капоши [7].

В приведенном случае поражение кости и других органов, включая необычные локализации, определено с помощью ПЭТ/КТ с 18-ФДГ.

Согласно полученным данным, среди всех методов медицинской визуализации, позволяющих оценить степень распространенности процесса, методом выбора следует считать ПЭТ/КТ.

Учитывая редкость поражения костной системы при саркоме Капоши, рациональная тактика лечения отсутствует. Основной лечебной опцией является системная полихимиотерапия различными лекарственными препаратами, такими как винбластин, паклитаксел, этопозид, оксалиплатин, доксорубицин [12–14].

Вторым специальным методом лечения является лучевая терапия до суммарной очаговой дозы 20 Гр [14, 26]. Оперативные вмешательства в объеме ампутиации конечностей применяются как метод отчаяния [13].

Так, А. Tourlaki и соавт. (2020 г.) описывают двух больных саркомой Капоши, которым была выполнена ампутация голени и бедра [14].

Хирургическое лечение, лучевая и системная химиотерапия имеют, к сожалению, малоутешительный успех, сопровождаемая кратковременной ремиссией [14, 19].

Заключение

Поражение костной системы у больных саркомой Капоши встречается крайне редко. При эпидемическом варианте, ассоциированном с ВИЧ-инфекцией, чаще поражаются кости осевого скелета.

В приведенном описании ВИЧ-инфицированного пациента наблюдалось литическое поражение подвздошной кости в сочетании с диссеминированными проявлениями болезни в виде вовлечения в процесс кожи, полового члена и висцеральных органов – гортани, легких, желудочно-кишечного тракта, левого надпочечника и генерализованной лимфаденопатии. Такой агрессивный характер мультицентрического процесса типичен для эпидемического варианта саркомы Капоши, связанного со СПИДом.

Наличие локальных болей в костях при саркоме Капоши является основанием для исключения их специфического поражения. ПЭТ/КТ при этом является основной опцией для установления степени распространенности опухолевого процесса и проведения дифференциальной диагностики.

Основной терапевтической опцией при диссеминированной саркоме Капоши является лекарственная терапия.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yergiyev O, Mohanty A, Curran-Melendez S, et al. Fine-needle aspiration cytology of disseminated Kaposi sarcoma of the bone in an AIDS patient. *Acta Cytol.* 2015;59(1):113-7. DOI:10.1159/000369855
2. Клинические рекомендации «Саркома Капоши». М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2016 [Klinicheskie rekomendatsii "Sarkoma Kaposhi". Moscow: Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya "Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov", 2016 (in Russian)].
3. Global Cancer Observatory, 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/19-Kaposi-sarcoma-fact-sheet.pdf>. Accessed: 22.11.2021.
4. Global Cancer Observatory, Russian Federation, 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/643-russian-federation-fact-sheets.pdf>. Accessed: 22.11.2021.
5. Niedt GW, Schinella RA. Acquired immunodeficiency syndrome: clinicopathologic study of 56 autopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 1985;109(8):727-34.
6. Lemlich G, Schwam L, Lebowitz M. Kaposi's sarcoma and acquired immunodeficiency syndrome: postmortem findings in twenty-four cases. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:319-25.
7. Restrepo CS, Martínez S, Lemos JA, et al. Imaging Manifestations of Kaposi Sarcoma. *Radiographics.* 2006;26(4):1169-85. DOI:10.1148/rg.264055129
8. Herts BR, Megibow AJ, Birnbaum BA, et al. High-attenuation lymphadenopathy in AIDS patients: significance of findings at CT. *Radiology.* 1992;185:777-81.
9. Pantanowitz L, Dezube BJ. Kaposi sarcoma in unusual locations. *BMC Cancer.* 2008;8(1). DOI:10.1186/1471-2407-8-190
10. Meyer-Rochow GY, Lee KM, Smeeton IW, Shaw JH. Primary Kaposi sarcoma of the appendix: a rare cause of appendicitis. *ANZ J Surg.* 2007;77:402-3. DOI:10.1111/j.1445-2197.2007.04078.x
11. Elizalde JI, Escorsell A, García-Pugés A, et al. Isolated rectal Kaposi sarcoma (article in Spanish). *Rev Esp Enferm Dig.* 1993;84:399-401.
12. Bell BM, Syed A, Carmack SW, et al. Disseminated Kaposi Sarcoma with Osseous Metastases in an HIV-Positive Patient. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2016;29(1):52-4. DOI:10.1080/08998280.2016.11929358
13. Sharma S, Kurra C, Hyska-Campbell M, et al. Kaposi Sarcoma mimicking pedal osteomyelitis in a patient with HIV. *Radiol Case Reports.* 2019;14(12):1495-99. DOI:10.1016/j.radcr.2019.09.025
14. Toulraki A, Germiniasi F, Mancuso R, et al. Bone involvement in classic Kaposi's sarcoma. *Eur J Dermatol.* 2020;30(2):148-50. DOI:10.1684/ejd.2020.3754
15. Celik ZE, Celik M, Sen E, et al. Incidentally Detected Kaposi Sarcoma of Adrenal Gland with Anaplastic Features in an HIV Negative Patient. *Case Rep Pathol.* 2016;2016(11):1-5. DOI:10.1155/2016/1280201
16. Ben Tekaya A, Tekaya R, Mahmoud I, et al. Kaposi sarcoma in an HIV-negative Tunisian patient: A rare cause of metatarsalgia. *Egypt Rheumatol.* 2017;39(1):53-6. DOI:10.1016/j.ejr.2016.05.004
17. Ritz-Quillac L, Machet L, Machet MC, et al. Bone Involvement in a Case of Kaposi Sarcoma. *Dermatology.* 1999;198(1):73-4. DOI:10.1159/000018069
18. Огнерубов Н.А., Блохин А.В., Гумарева Г.Е. Саркома Капоши полового члена у ВИЧ-отрицательных пациентов: клинические случаи. *Онкоурология.* 2021;17(1):120-5. [Ognerubov NA, Blokhin AV, Gumareva GE. Kaposi's sarcoma of the penis in HIV-negative patients: case series. *Onkourologiya = Cancer Urology.* 2021;17(1):120-5 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9776-2021-17-1-120-125
19. Katz MH, Hessol NA, Buchbinder SP, et al. Temporal trends of opportunistic infections and malignancies in homosexual men with AIDS. *J Infect Dis.* 1994;170(1):198-202.
20. Caponetti G, Dezube BJ, Restrepo CS, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma of the musculoskeletal system: A review of 66 patients. *Cancer.* 2007;109(6):1040-52. DOI:10.1002/cncr.22500
21. Thanos L, Mylona S, Kalioras V, et al. Osseous Kaposi sarcoma in an HIV-positive patient. *Skeletal Radiol.* 2004;33:241-3. DOI:10.1007/s00256-003-0732-z
22. Abid H, Shimi M, El Ibrahim A, et al. Classic Kaposi sarcoma with massive bone destruction: rare form (a case report). *Sch J Med Case Rep.* 2015;3:540-2.
23. Aprosi N, Batzenschlager A, Hamid M, et al. Kaposi disease with mesenteric localization (article in French). *Presse Med.* 1984;13:504.
24. Pantanowitz L, Dezube BJ. Bone lesions in Kaposi sarcoma. *AIDS Read.* 2007;17:204.
25. Restrepo CS, Martínez S, Lemos JA, et al. Imaging manifestations of Kaposi sarcoma. *Radiographics.* 2006;26:1169-85.
26. Krishna G. Osseous Kaposi Sarcoma. *JAMA J Am Med Assoc.* 2003;289(9):1106-06. DOI:10.1001/jama.289.9.1106



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021

Особенности ответа на неоадъювантную химиотерапию у пациенток с HER2-позитивным раком молочной железы II–III стадии, получающих современные режимы лекарственной терапии с двойной анти-HER2-блокадой (оригинальное исследование)

Д.А. Морозов¹, И.В. Колядина^{✉1,2}, И.В. Поддубная¹, И.П. Ганьшина³, С.В. Хохлова², В.В. Кометова², В.В. Родионов²

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Обоснование. Проведение неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) с двойной анти-HER2-блокадой стало приоритетным в лечении больных с HER2-положительным (HER2+) раком молочной железы (РМЖ) II–III стадии. Однако остается открытым вопрос о кордантности различных систем оценки ответа опухоли на НАХТ, а также значимости выделения факторов-предикторов достижения полного патоморфологического ответа (pCR) при HER2+ РМЖ.

Цель. Оценить кордантность различных систем оценки ответа опухоли на НАХТ у больных HER2+ РМЖ и выделить факторы-предикторы достижения полного патоморфологического ответа (pCR).

Материалы и методы. В исследование включены 49 женщин с HER2+ РМЖ II–III стадии, которым проведена НАХТ с анти-HER2-блокадой с последующим хирургическим лечением и морфологическим анализом полученных результатов. Медиана возраста больных составила 47 лет; размер опухоли ≥ 2 имели 91,8% больных, N+ статус – 71,4%; степень злокачественности опухоли G3 – 73,5%, люминальный и нелюминальный подтип HER2+ – 44,9 и 55,1% пациенток соответственно. Уровень Ki67 $\geq 30\%$ отмечен в 93,9% случаев, уровень TILs в опухоли <10 , 10–20 и $>20\%$ – в 38,1, 9,5 и 52,4% случаев соответственно. В качестве режимов НАХТ пациентки получили комбинации антрациклинов и таксанов либо безантрациклиновый режим доцетаксел + карбоплатин; 87,8% больных получили на неоадъювантном этапе двойную таргетную блокаду – трастузумаб + пертузумаб, а 12,2% – трастузумаб. После окончания НАХТ всем больным выполнена радикальная операция (мастэктомия или органосохраняющая) с оценкой патоморфологического ответа, остаточной патоморфологической стадии урTN и остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB.

Результаты. Частота достижения полного патоморфологического ответа (tpCR/RCB-0/урT0N0) при HER2+ РМЖ составила 61,2%; значимыми факторами-предикторами достижения tpCR были всего три фактора: наличие первично-операбельного РМЖ (стадии T1–3N0–1) – доля tpCR составила 71,4%, уровень TILs в опухоли $>20\%$ – доля tpCR достигла 95,5%; применение трастузумаба + пертузумаба на неоадъювантном этапе – доля tpCR составила 65,1%. Остаточная опухоль была представлена классами RCB-I, RCB-II и RCB-III в 10,2, 24,5 и 4,1%. Класс RCB-I включал подавляющее число больных с наличием остаточной опухоли размером не более 1,0 см при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов (80% случаев); класс RCB-II был представлен наличием остаточной опухоли не более 2,0 см в сочетании с отсутствием или наличием остаточных метастазов в 1–3 лимфоузлах (83,4%); класс RCB-III имели пациентки с наличием резидуальной опухоли более 2,0 см и поражения регионарных лимфоузлов, соответствующие N1–2-статусу, в 100% случаев ($p < 0,0001$).

Заключение. Современные режимы НАХТ с двойной анти-HER2-блокадой (трастузумаб + пертузумаб) высокоэффективны: частота достижения tpCR составляет 61,2%, а при наличии высокого уровня TILs достигает 95,5%. Остаточная опухоль в большинстве случаев была представлена классом RCB-I или RCB-II, всего у 4% пациенток имелась массивная остаточная опухолевая нагрузка (класс RCB-III).

Ключевые слова: HER2-положительный рак молочной железы II–III стадии, неоадъювантная химиотерапия, двойная анти-HER2-блокада (трастузумаб + пертузумаб), pCR, RCB, остаточная патоморфологическая стадия урTN, TILs, факторы-предикторы достижения pCR

Для цитирования: Морозов Д.А., Колядина И.В., Поддубная И.В., Ганьшина И.П., Хохлова С.В., Кометова В.В., Родионов В.В. Особенности ответа на неоадъювантную химиотерапию у пациенток с HER2-позитивным раком молочной железы II–III стадии, получающих современные режимы лекарственной терапии с двойной анти-HER2-блокадой (оригинальное исследование). Современная Онкология. 2021;23(4):603–609. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201297

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

✉ Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802A

Морозов Дмитрий Александрович – аспирант каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: emulator2008@rambler.ru

Dmitriy A. Morozov – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: emulator2008@rambler.ru

Features of response to modern neoadjuvant chemotherapy with dual anti-HER2 blockade (trastuzumab and pertuzumab) in the patients with HER2-positive breast cancer stage II–III

Dmitriy A. Morozov¹, Irina V. Kolyadina^{1,2}, Irina V. Poddubnaya¹, Inna P. Ganshina³, Svetlana V. Khokhlova², Vlada V. Kometova², Valery V. Rodionov²

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

²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

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

Abstract

Background. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) with dual anti-HER2 blockade has become a priority in the treatment of patients with HER2+ breast cancer (BC) stages II–III. However, the question of the accordance of various systems for assessing tumor response to NACT, as well as identifying predictor factors for achieving a complete pathomorphological response (pCR) in HER2+ BC remains open.

Aim. To assess the accordance of various systems for assessing tumor response to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients with HER2+ BC and to identify predictor factors for achieving pCR and residual cancer burden.

Materials and methods. The study included 49 women with HER2+ BC stage II–III, who underwent NACT with anti-HER2 blockade, followed by surgical treatment and morphological analysis of the results. The median age of the patients was 47 years; 91.8% had tumor size $\geq T2$, N+ status – 71.4%; tumor grade G3 – 73.5%, luminal and non-luminal HER2+ subtype – 44.9 and 55.1% of patients, respectively. Ki67 $\geq 30\%$ was observed in 93.9% of cases, the level of TILs in the tumor was $<10\%$, 10–20% and $>20\%$ – in 38.1, 9.5 and 52.4% of cases, respectively. The patients received combinations of anthracyclines and taxanes or the anthracycline-free regimen of docetaxel + carboplatin; 87.8% of patients received a dual blockade of trastuzumab + pertuzumab, and 12.2% – trastuzumab. After the end of NACT, all patients underwent a radical surgery (mastectomy or breast-conserving) with an assessment of the pathomorphological response, the pathomorphological stage of ypTN, and the residual cancer burden according to the RCB system.

Results. The rate of complete pathomorphological response (tpCR/RCB-0/ypT0N0) in HER2+ BC was 61.2%; significant predictors of achieving tpCR were only 3 factors: primary operable BC stages (T1–3N0–1) – the rate of tpCR was 71.4%, the level of TILs $>20\%$ – the proportion of tpCR reached 95.5%, and the dual anti-HER2 therapy (trastuzumab + pertuzumab) – tpCR was 65.1%. Residual tumor was presented by classes RCB-I, RCB-II, RCB-III in 10.2, 24.5, 4.1%. The RCB-I class included of patients with a residual tumor less than 1.0 cm in the absence of regional lymph node involvement (80% of cases); class RCB-II was represented by the presence of a residual tumor less than 2.0 cm in combination with the absence or presence of residual metastases in 1–3 lymph nodes (83.4%), and class RCB-III was presented the residual tumors ≥ 2.0 cm and N1–2 status in 100% of cases ($p < 0.0001$).

Conclusion. Modern NACT with dual anti-HER2 blockade (trastuzumab + pertuzumab) are highly effective – the rate of tpCR is 61.2%, and in the presence of high TILs $>20\%$ reaches 95.5%. Residual tumor in most cases was presented by class RCB-I or RCB-II, only 4% of patients had massive residual tumor load (class RCB-III).

Keywords: HER2+ breast cancer stage II–III, neoadjuvant chemotherapy, dual anti-HER2 blockade (trastuzumab + pertuzumab), pCR, RCB, residual pathomorphological stage ypTN, TILs, predictor factors for achieving pCR

For citation: Morozov DA, Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Ganshina IP, Khokhlova SV, Kometova VV, Rodionov VV. Features of response to modern neoadjuvant chemotherapy with dual anti-HER2 blockade (trastuzumab and pertuzumab) in the patients with HER2-positive breast cancer stage II–III. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):603–609. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201297

Информация об авторах / Information about the authors

Пoddубная 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 ФГБУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprecorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., врач-онколог химиотерапевтического отд-ния №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Хохлова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: svkhokhlova@mail.ru

Кометова Влада Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкопатологии ФГБУ «НМИЦ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: vladakometova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9666-6875

Родионов Валерий Витальевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО УлГУ. E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0096-7126

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

Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Svetlana V. Khokhlova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: svkhokhlova@mail.ru

Vlada V. Kometova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vladakometova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9666-6875

Valery V. Rodionov – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ulyanovsk State University. E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0096-7126

Введение

Современная неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) с анти-HER2-блокадой в настоящий момент является «золотым стандартом» лечения HER2-положительного (HER2+) рака молочной железы (PMЖ) II–III стадии [1–3]. Проведение лекарственного этапа в качестве инициирующего имеет стратегические преимущества: позволяет редуцировать локальное лечение при первично-операбельных стадиях и достичь операбельного статуса при местно-распространенном PMЖ, оценить ответ опухоли на НАХТ и провести селекцию пациентов в группу благоприятного прогноза (при достижении полного патоморфологического ответа – pCR) и группу высокого риска рецидива (при наличии остаточной опухоли) [4–6]. Пациенты с HER2+ PMЖ являются идеальными кандидатами для предоперационной лекарственной терапии ввиду высокой вероятности достижения полного регресса после НАХТ, но только при условии применения анти-HER2-блокады на предоперационном этапе [7–9]. По данным крупных рандомизированных исследований, включение в неоадьювантные режимы комбинации трастузумаба и пертузумаба позволило существенно увеличить частоту достижения pCR – до 60–65% [10–16]. Остается открытым вопрос о кордантности различных систем оценки ответа опухоли на НАХТ, а также выделении факторов-предикторов достижения полного лекарственного патоморфоза и наличия остаточной опухолевой нагрузки, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования – оценить кордантность различных систем оценки ответа опухоли на НАХТ у больных HER2+ PMЖ и выделить факторы-предикторы достижения trCR.

Материалы и методы

В анализ включены 49 женщин с HER2+ PMЖ II–III стадии, которым проведено комплексное лечение по поводу основного заболевания в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» и ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с 2017 по 2020 г. В данную часть исследования включена оценка НАХТ с анти-HER2-блокадой с последующим хирургическим лечением и морфологическим анализом полученных результатов. Медиана возраста больных составила 47 лет (от 24 до 69 лет); в возрасте до 50 лет было 57,2% пациенток, в менопаузальном статусе – 63,3%.

При оценке клинической стадии до начала НАХТ отмечено, что у больных преобладали стадии IIA и IIB (по 34,7% соответственно), доля случаев III стадии PMЖ (IIIA, IIIB, IIIC) составила 30,6%. В 91,8% случаев размер опухоли до начала НАХТ превышал 2,0 см ($\geq T2$), морфологически подтвержденное поражение регионарных лимфоузлов было отмечено у 71,4% больных. Таким образом, первично-операбельные стадии (T1–3N0–1) были отмечены у 71,4% пациенток, в то время как местно-распространенный рак (T4; N2–3) имели 28,4% женщин.

Учитывая преобладание пациенток молодого возраста в подгруппе больных HER2+ PMЖ, медико-генетическое консультирование для определения значимых герминальных мутаций генов *BRCA1/2* и *CHEK2* выполнено в 29 случаях; у 2 больных выявлены патогенные мутации гена *CHEK2*; не отмечено ни одного наблюдения мутаций генов *BRCA1/2*.

Анализируемые клинические характеристики наглядно представлены в табл. 1.

Морфологическая характеристика опухолей в подгруппе HER2+ PMЖ наглядно представлена в табл. 2. Доминировал инфильтративный протоковый рак (93,9%), в 73,5% случаев отмечена 3-я степень злокачественности опухоли. Люминальный подтип имели 44,9% пациенток; в 55,1% случаев диагностирован нелюминальный вариант HER2+ PMЖ. Уровень пролиферативной активности в опухоли был высок (медиана – 60%; 93,9% пациенток имели карциномы с $Ki67 \geq 30\%$). Обращает на себя внимание высокий уровень TILs в подгруппе больных с HER2+ PMЖ: TILs < 10% отмечен в 38,1% случаев, а у более чем 1/2 (52,4%) женщин уровень TILs в опухоли превышал 20%.

Таблица 1. Клиническая характеристика подгруппы HER2+ PMЖ
Table 1. Clinical characteristics of the HER2+ breast cancer (BC) subgroup

Характеристика больных	Число больных (n=49)	%
Возраст		
Медиана	47 лет	
Разброс	24–69	
<40 лет	14	28,6
40–50 лет	14	28,6
50–60 лет	11	22,4
Старше 60 лет	10	20,4
Менструальный статус		
Пременопауза	31	63,3
Менопауза	18	36,7
Размер опухоли – T		
T1	4	8,2
T2	32	65,3
T3	5	10,2
T4	8	16,3
Статус лимфоузлов – N		
N0	14	28,6
N1	25	51
N2	5	10,2
N3	5	10,2
Клиническая стадия до НАХТ		
IIA	17	34,7
IIB	17	34,7
IIIA	2	4,1
IIIB	8	16,3
IIIC	5	10,2
Операбельный статус		
Первично-операбельные стадии (T1–3N0–1)	35	71,4
Местно-распространенные стадии (T4, N2–3)	14	28,6
Значимые герминальные мутации		
Не выявлены	27	93,1
Выявлены (только CHEK2)	2	6,9

Все пациентки получали НАХТ в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России и рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [3]. В качестве режимов НАХТ использованы комбинации антрациклинов и таксанов либо безантрациклиновый режим TC; во всех случаях проведена анти-HER2-терапия (трастузумаб ± пертузумаб). Комбинации антрациклинов и таксанов преобладали: в 53,1% использован режим 4×AC–4×T (доцетаксел или паклитаксел, каждые 3 нед) и в 12,2% – режим 4×AC–12×P (еженедельные введения паклитаксела в дозе 80 мг/м²); безантрациклиновый режим – 6 циклов TC (доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин AUC 6) – применялся у 1/3 женщин. Следует отметить, что подавляющее число больных (87,8%) получили на неоадьювантном этапе двойную таргетную блокаду трастузумаб + пертузумаб, которая проводилась параллельно с таксанами; анти-HER2-терапия трастузумабом применялась в режимах НАХТ у 12,2% пациенток (табл. 3).

Всем пациенткам с узловой формой PMЖ перед началом НАХТ была проведена маркировка первичной опухоли ±

Таблица 2. Морфологическая характеристика подгруппы HER2+ РМЖ
Table 2. Morphological characteristics of the HER2+ BC subgroup

Морфологический фактор	Число больных	%
Гистологический тип инвазивного РМЖ		
Протоковый (НСТ)	46	93,9
Дольковый	1	2
Другие типы	2	4,1
Степень злокачественности – G		
G2	13	26,5
G3	36	73,5
Статус ER/PR		
Нелюминальный	27	55,1
Люминальный	22	44,9
Уровень Ki67		
Медиана	60%	
Границы	19–95%	
<30%	3	6,1
≥30%	46	93,9
Уровень TILs		
<10%	16	38,1
10–20%	4	9,5
>20%	22	52,4
Примечание. НСТ – неспецифический тип.		

регионарных метастазов с помощью рентгеноконтрастных титановых маркеров для мониторинга эффективности лечения, в качестве ориентира при выполнении последующей операции и морфологической оценки ответа на лечение. После окончания НАХТ пациентам проведено комплексное обследование молочных желез (клинический осмотр, маммография, УЗИ молочных желез и регионарных зон, по показаниям – магнитно-резонансная томография) и оценен клинический ответ на проведенную лекарственную терапию.

После окончания неoadъювантного этапа все пациентки были прооперированы в радикальном объеме: радикальная мастэктомия без первичной реконструкции выполнена 34,7% пациенток, с первичной реконструкцией – 28,8%, органосохраняющее лечение проведено 26,5% женщин. Объем регионарного лечения включал регионарную лимфодиссекцию – у 73,5% женщин; в 26,5% случаев у больных с cN0-статусом выполнен биопсия сигнальных лимфатических узлов. Характеристика проведенного лечения наглядно представлена в табл. 3.

Оценка патоморфологического ответа опухоли на проведенную неoadъювантную системную терапию у всех больных включала оценку остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB с использованием онлайн-калькулятора (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsonconvert3>), а также оценку остаточной патоморфологической стадии по системе ypTN. Полный патоморфологический ответ (tpCR) трактовался как отсутствие остаточной инвазивной опухоли в молочной железе и лимфоузлах, что соответствовало морфологической стадии ypT0N0 и классу RCB-0 (нет остаточной опухолевой нагрузки). Оценена коррдантность различных систем оценки патоморфологического ответа опухоли на НАХТ. Определены факторы-предикторы достижения полного патоморфологического ответа опухоли на НАХТ с анти-HER2-блокадой при HER2+ РМЖ II–III стадии. Статистический анализ полученных данных проведен с использованием международной статистической программы SPSS (V22.0 for Windows), непараметрические данные анализировались с использова-

Таблица 3. Характеристика лечения подгруппы HER2+ РМЖ
Table 3. Treatment characteristics of the HER2+ BC subgroup

Методы лечения	Число больных	%
Режим НАХТ		
4xAC–4xT	26	53,1
4xAC–12xP	6	12,2
6xTC	17	34,7
Анти-HER2-терапия в составе НАХТ		
Трастузумаб + пертузумаб	43	87,8
Трастузумаб	6	12,2
Объем операции на молочной железе		
Радикальная мастэктомия	17	34,7
Радикальная мастэктомия с первичной реконструкцией	19	28,8
Органосохраняющее лечение	13	26,5
Объем регионарного лечения		
Регионарная лимфодиссекция	36	73,5
Биопсия сигнальных лимфатических узлов	13	26,5

нием теста χ^2 или точного критерия Фишера, различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты Клиническая и морфологическая оценка ответа опухоли на НАХТ

При оценке клинических и рентгенологических данных после окончания НАХТ отмечено, что в 57,1% случаев достигнут полный ответ на НАХТ, в 42,9% – частичный, стабилизации или прогрессирования заболевания не отмечено ни в одном случае. По данным патоморфологического исследования полный патоморфологический ответ в первичной опухоли и лимфоузлах (tpCR/RCB-0/ypT0N0) отмечен в 61,2% случаев, у 38,8% больных отмечено наличие остаточной опухоли (рис. 1). Таким образом, частота полных ответов на проведенное лекарственное лечение практически совпала при оценке клинико-рентгенологических и морфологических данных.

Среди 19 пациенток с резидуальной карциномой распределение классов RCB-I, RCB-II, RCB-III составило 10,2, 24,5, 4,1%. Таким образом, у большинства пациенток с HER2+ РМЖ отмечен полный ответ на проведенную НАХТ, а остаточная опухоль в большинстве случаев была представлена классом RCB-I или RCB-II, всего у 4% пациенток имелась массивная остаточная опухолевая нагрузка – класс RCB-III (рис. 2).

При анализе соответствия клинико-морфологического ответа на лечение и данных морфологического исследования отмечено, что HER2+ РМЖ был весьма предсказуемым и в 85,7% случаев оценка клинико-рентгенологического ответа после НАХТ в молочной железе перед операцией совпала с гистологическим заключением после исследования операционного материала. Несовпадение ответов было у 14,3% пациенток, причем в 10,2% случаев имела место недооценка ответа (по данным клинико-рентгенологического ответа отмечена остаточная опухоль, в то время как при морфологическом исследовании подтвержден tpCR) и всего в 4,1% произошла переоценка ответа (отсутствие опухоли при обследовании перед операцией и наличие резидуальной опухолевой ткани в операционном материале); рис. 3.

Оценка статуса регионарных лимфоузлов после НАХТ у больных HER2+ РМЖ также была предсказуемой в 91,8% случаев (заключения кордантны), в то время как у 8,2% пациенток отмечена недооценка поражения лимфоузлов (cN0-статус при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах по данным морфологического исследования); рис. 4.

Рис. 1. Оценка клиничко-рентгенологического и патоморфологического ответа опухоли на лечение при HER2+ ПМЖ.
Fig. 1. Evaluation of clinical, radiological and pathomorphological tumor response to treatment in HER2+ BC.

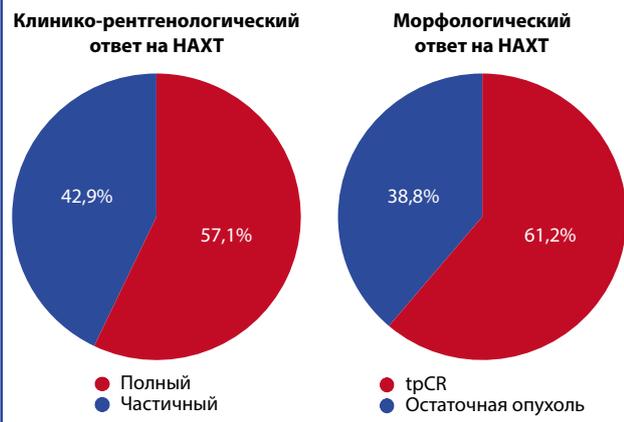
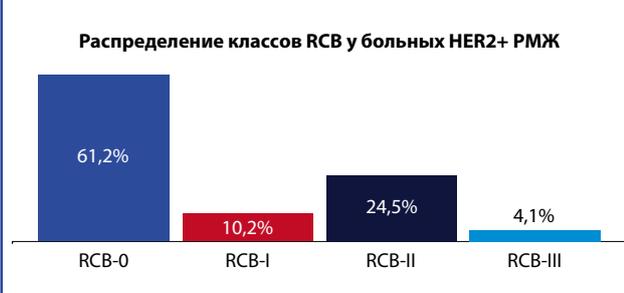


Рис. 2. Оценка класса остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB у больных HER2+ ПМЖ после НАХТ.
Fig. 2. Assessment of the residual cancer according to the RCB class in patients with HER2+ BC after NACT.



Соответствие класса RCB и остаточной патоморфологической стадии урNT при HER2+ ПМЖ

Учитывая, что tpCR соответствует классу RCB-0 и остаточной патоморфологической стадии урT0N0, в данный этап анализа были включены только пациентки с резидуальной опухолью в молочной железе и/или лимфоузлах (38,8% больных).

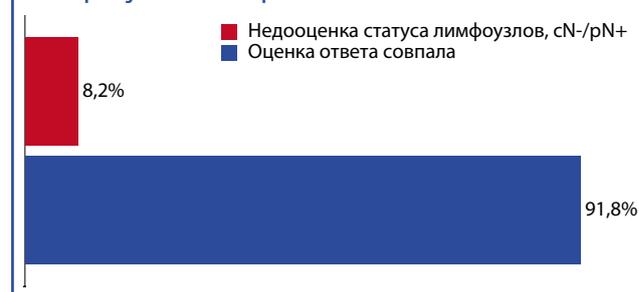
При сравнении классов остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB и остаточной патоморфологической стадии урTN при HER2+ ПМЖ получены данные о важных особенностях: класс RCB-I включал подавляющее число больных с наличием остаточной опухоли размером не более 1,0 см при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов (80% случаев); класс RCB-II был представлен наличием остаточной опухоли не более 2,0 см в сочетании с отсутствием или наличием остаточных метастазов в 1–3 лимфоузлах (83,4%), а класс RCB-III имели пациентки с наличием резидуальной опухоли более 2,0 см и поражения регионарных лимфоузлов, соответствующие статусу N1–2, в 100% случаев ($p < 0,0001$). Ни в одном случае не отмечено наличие крупных остаточных карцином ($\geq 5,0$ см) или остаточных регионарных лимфоузлов, соответствующих N3-поражению (табл. 4).

Таким образом, в подгруппе больных HER2+ ПМЖ отмечено, что с увеличением размера остаточной опухоли и числа пораженных лимфоузлов нарастает класс остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB: карциномы размером урT1 соответствовали классам RCB-I и RCB-II, а опухоли размером более 2,0 см (урT2) – классу RCB-III. Аналогичная ситуация отмечена и при анализе статуса резидуальных лимфоузлов: статус лимфоузлов N0 отмечен в 100% случаев при RCB-I и в 41,7% – при RCB-II, в то время как все пациентки с классом остаточной опухоли RCB-III имели пораженные лимфоузлы (N1– 50%, N2 – 50%).

Рис. 3. Совпадение клиничко-рентгенологического и патоморфологического ответа опухоли в молочной железе на НАХТ у больных HER2+ ПМЖ.
Fig. 3. Coincidence of clinical, radiological and pathomorphological tumor response in the breast to NACT in patients with HER2+ BC.



Рис. 4. Совпадение статуса лимфоузлов по данным клиничко-рентгенологического обследования и морфологического исследования у больных HER2+ ПМЖ после НАХТ.
Fig. 4. Coincidence of lymph node status according to clinical, radiological and morphological assessment in patients with HER2+ BC after NACT.



Факторы-предикторы достижения полного патоморфологического ответа (tpCR, RCB-0, урT0N0) после НАХТ при HER2+ ПМЖ II–III стадии

Оценена роль ключевых клинических и морфологических факторов как предикторов достижения полного патоморфологического ответа при HER2+ ПМЖ. В анализ включены такие клинические характеристики, как возраст больных, менструальный статус, размер опухоли и статус лимфоузлов, стадия заболевания, носительство значимых герминальных мутаций, полученная НАХТ, а также анти-HER2-терапия. Проанализирована предикторная роль для достижения tpCR таких морфологических характеристик, как статус рецепторов эстрогенов, степень злокачественности опухоли, уровень Ki67 и TILs.

Нами не отмечено значимого влияния на частоту достижения полного патоморфологического ответа на НАХТ таких факторов, как возраст больных ($p=0,819$), менструальный статус ($p=0,219$), размер опухоли T ($p=0,216$), статус регионарных лимфоузлов ($p=0,389$), носительство значимых герминальных мутаций ($p=0,252$), степень злокачественности опухоли ($p=0,175$), гистологический подтип опухоли ($p=0,417$), а также уровень Ki67 ($p=0,155$). Следует отметить, что частота достижения полного патоморфологического ответа на НАХТ была идентична и высока у больных с люминальным и нелюминальным HER2+ подтипом ПМЖ – 63% vs 59,1% ($p=0,782$).

Однако отмечена значимая ассоциация ряда факторов с достижением tpCR при HER2+ ПМЖ. Так, частота достижения tpCR была максимальной (71,4%) у больных с первично-операбельными стадиями (T1–3N0–1) по сравнению с местно-распространенными (T4;N2–3) – 35,7% ($p=0,02$). Вторым значимым фактором оказался уровень TILs в опухоли: при уровне $>20\%$ тотальное число пациенток (95,5%) достигали полного регресса на неoadъювантном лечении, в то время как при уровне TILs $<10\%$ и 10–20% частота достижения tpCR не превышала 25% ($p < 0,0001$), табл. 5.

Интересно отметить, что режим НАХТ не ассоциировался с достижением tpCR в отличие от режима анти-HER2-блокады, полученной пациентками на предоперационном этапе. Так, уровень полного патоморфологического ответа опухоли

Таблица 4. Соответствие класса RCB и остаточной патоморфологической стадии ypTN ($p < 0,0001$)
Table 4. Accordance of RCB class and residual pathomorphological stage ypTN ($p < 0,0001$)

Морфологическая стадия после НАХТ, ypTN	Класс RCB, %		
	RCB-I	RCB-II	RCB-III
ypT1a-bN0	80	0	0
ypT1cN0	0	41,7	0
ypT0N1	0	0	0
ypT1a-bN1	0	16,7	0
ypT1cN1	0	25	0
ypT2N0	20	0	0
ypT2N1	0	8,3	50
ypT3-4N0-1	0	0	0
ypT2N2	0	8,3	50
ypT3-4N2	0	0	0
ypT1-4N3	0	0	0

ли на НАХТ был высоким и схожим при всех используемых режимах химиотерапии – 61,5 (режим 4×АС–4×Т), 64,7 (6 раз доцетаксел + карбоплатин) и 58,9% (режим 4×АС–12×Р); $p = 0,816$. Однако полнота анти-HER2-блокады оказалась значимым предикторным фактором: большинство больных в нашем исследовании (87,8%) получали двойную анти-HER2-терапию (трастузумаб + пертузумаб) на неоадьювантном этапе, частота достижения полного патоморфологического ответа достигла 65,1% в данной когорте женщин. Терапия трастузумабом в режимах НАХТ использовалась у 12,2% пациенток; в данной клинической ситуации частота достижения tpCR составила всего 33,3% ($p = 0,049$); см. табл. 5.

Таким образом, значимыми факторами-предикторами достижения tpCR при HER2+ РМЖ были всего три фактора: наличие первично-операбельного РМЖ (стадии T1–3N0–1) – доля tpCR составила 71,4%; уровень TILs в опухоли >20% – доля tpCR достигла 95,5%; применение двойной анти-HER2-блокады на неоадьювантном этапе (трастузумаб + пертузумаб) – доля полных патоморфологических ответов отмечена в 65,1% случаев.

Заключение

Подгруппа пациенток с HER2+ РМЖ в нашем исследовании характеризовалась наличием неблагоприятных клинико-морфологических характеристик, а именно: молодым возрастом манифестации (медиана возраста – 47 лет, доля пациенток моложе 50 лет – 57,2%), наличием поражения регионарных лимфоузлов (71,4%), преобладанием низкодифференцированных карцином со степенью злокачественности G3 (73,5%) с высокой пролиферативной активностью (медиана уровня Ki67 – 60%, уровень Ki67 ≥ 30% был отмечен в 93,9% случаев). Частота достижения полного патоморфологического ответа (tpCR/RCB-0/ypT0N0) в подгруппе больных HER2+ РМЖ достигла 61,2% и не зависела от наличия гормонопозитивного или гормононегативного статуса опухоли.

HER2+ подтип РМЖ оказался весьма предсказуемым в оценке ответа опухоли на лечение; трактовка клинико-рентгенологического ответа на НАХТ совпадала с морфологическим заключением в 85,7% случаев (при оценке ответа опухоли в молочной железе) и в 91,8% случаев (при оценке ответа опухоли в регионарных лимфоузлах).

Таблица 5. Факторы-предикторы достижения полного патоморфологического ответа опухоли на НАХТ при HER2+ РМЖ
Table 5. Predictors of achieving a complete pathomorphological tumor response to NACT in HER2+ BC

Факторы-предикторы достижения полного патоморфологического ответа	Полный патоморфологический ответ (tpCR/RCB-0/ypT0N0), %		p
	достигнут	не достигнут	
Операбельный статус			
Первично-операбельный РМЖ	71,4	28,6	0,02
Местно-распространенный РМЖ	35,7	64,3	
Уровень TILs			
<10%	25	75	<0,0001
10–20%	0	100	
>20%	95,5	4,5	
Анти-HER2-терапия			
Трастузумаб + пертузумаб	66,7	33,3	0,049
Трастузумаб	34,9	65,1	

Остаточная опухоль после НАХТ отмечена в 38,8% случаев; в большинстве случаев класс остаточной опухолевой нагрузки соответствовал RCB-I (10,2%) и RCB-II (24,5%). Класс RCB-III встречался редко (всего 4,1% случаев).

При сопоставлении класса RCB с остаточной патоморфологической стадией ypTN отмечено, что класс RCB-I имели подавляющее число больных с наличием остаточной опухоли размером не более 1,0 см при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов (80% случаев); класс RCB-II был представлен наличием остаточной опухоли не более 2,0 см в сочетании с отсутствием или наличием остаточных метастазов в 1–3 лимфоузлах (83,4%), а класс RCB-III имели пациентки с наличием резидуальной опухоли более 2,0 см и поражения регионарных лимфоузлов, соответствующие статусу N1–2, в 100% случаев ($p < 0,0001$).

Частота достижения tpCR при комбинациях антрациклинов и таксанов в НАХТ и безантрациклиновом режиме ТС оказалась идентична в нашем исследовании, что подтверждает возможность отказа от антрациклинов у больных HER2+ РМЖ II–III стадии в клинической практике, причем без потери эффективности лечения.

Факторами-предикторами достижения полного регресса были наличие первично-операбельного статуса опухоли (доля tpCR – 71,4%), уровень TILs >20% (доля tpCR – 95,5%) и применение двойной анти-HER2-блокады на неоадьювантном этапе (трастузумаб + пертузумаб) – частота достижения полного регресса составила 65,1%.

В отличие от данных крупных рандомизированных исследований (NOAH, NeoSphere, TRYPHAENA, TRAIN-2 и др.), в которых показана более высокая частота достижения рCR у больных гормононегативным РМЖ [10–16], в нашем исследовании частота достижения полных патоморфологических ответов была идентична при люминальном и нелюминальном HER2+ РМЖ, что, вероятнее всего, объясняется высокой частотой опухолей с уровнем TILs >20% (52,4%) и применением двойной таргетной блокады (трастузумаб + пертузумаб) на неоадьювантном этапе у 87,8% больных.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1216-35. DOI:10.1016/j.annonc.2021.06.023
- Cardoso FS, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220. DOI:10.1093/annonc/mdz173
- Клинические рекомендации «Рак молочной железы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_molochnoj_zhelezy.pdf. Ссылка активна на 01.09.2021 [Klinicheskie rekomendatsii "Rak molochnoi zhelezy" Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_molochnoj_zhelezy.pdf. Accessed: 01.09.2021 (in Russian)].
- Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В., и др. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(2):78-82 [Gordeeva OO, Zhukova LG, Kolyadina IV, Ganshina IP. Assessment of the receptor status in primary breast cancer with synchronous locoregional metastases: prognostic and clinical role. *Siberian Journal of Oncology*. 2019;18(2):78-82 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2019-18-2-78-82
- Колядина И.В., Данзанова Т.Ю., Хохлова С.В., и др. Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. *Современная Онкология*. 2020;22(1):22-8 [Kolyadina IV, Danzanova TYu, Khokhlova SV, et al. Modern view on the issues of diagnosis and verification of axillary lymph nodes involvement in early breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(1):22-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.1.200018
- Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А., Комов Д.В. Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию. *Современная Онкология*. 2016;18(1):50-4 [Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Pavlikova OA, Komov DV. Features of surgical treatment of patients with breast cancer receiving preoperative systemic therapy. *Journal of Modern Oncology*. 2016;18(1):50-4 (in Russian)].
- Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А., и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? *Современная Онкология*. 2017;19(1):9-16 [Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Pavlikova OA, et al. The evolution of neoadjuvant approach in primary operable breast cancer last decade: modern trend or a real clinical practice? *Journal of Modern Oncology*. 2017;19(1):9-16 (in Russian)].
- Колядина И.В., Завалишина Л.Э., Ганьшина И.П., и др. Роль кластерной амплификации гена как маркера «особой» чувствительности к неoadъювантной анти-HER2-терапии трастузумабом при раке молочной железы II–III стадии. *Архив патологизии*. 2019;81(6):56-62 [Kolyadina IV, Zavalishina LE, Ganshina IP, et al. Role of clustered HER2 amplification as a marker for a special sensitivity to neoadjuvant anti-HER2 therapy with trastuzumab in patients with stage II–III breast cancer. *Archive of Pathology/Arkhiv patologii*. 2019;81(6):56-62 (in Russian)]. DOI:10.17116/patol20198106156
- Bonnefoi H, Litière, Piccart M, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: A landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol*. 2014;25(6):1128-36. DOI:10.1093/annonc/mdu118
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
- Broglio K, Quintana M, Foster M, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):751-60. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.6113
- Gianni L, Pienkowski T, Im Y, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicenter, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791-800. DOI:10.1016/S1470-2045(16)00163-7
- Жукова Л.Г., Артамонова Е.В., Ганьшина И.П., и др. Двойная HER2-блокада пертузумаб + трастузумаб накануне новой эпохи в терапии HER2-положительного рака молочной железы. *Фарматека*. 2021;28(11):57-65 [Zhukova LG, Artamonova EV, Gan'shina IP, et al. Dvoinaia HER2-blokada pertuzumab + trastuzumab nakanune novoi epokhi v terapii HER2-polozhitel'nogo raka molochnoi zhelezy. *Farmateka*. 2021;28(11):57-65 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2021.11.57-65
- Колядина И.В., Поддубная И.В. Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(3):46-56 [Kolyadina IV, Poddubnaya IV. Key studies that have changed the history and treatment of early HER2+ breast cancer: focus on individual therapy. *Tumors of female reproductive system*. 2020;16(3):46-56 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2020-16-3-46-55
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018;89:27-35. DOI:10.1016/j.ejca.2017.10.021
- Van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl. 15):501. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.501

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021



Терапия ранних рецидивов хронического лимфолейкоза: развитие проблемы

Итоги проведения проекта с обсуждением возможности оптимизации подходов к терапии

Аннотация

В течение 2021 г. Российским обществом онкогематологов при поддержке компании «Эббви» реализован проект, позволяющий российским гематологам обсудить возможности оптимизации подходов к терапии ранних рецидивов хронического лимфолейкоза. На финальном совещании сформулировано консолидированное мнение специалистов для нескольких клинических ситуаций.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, ранние рецидивы, таргетная терапия, венетоклак

Для цитирования: Терапия ранних рецидивов хронического лимфолейкоза: развитие проблемы. Современная Онкология. 2021;23(4):610–611. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201331

NEWS

The therapy for early relapsed chronic lymphocytic leukemia: the development of the problem

The results of the project with the discussion concerning the possibility of optimization approaches for the therapy

Abstract

The Russian Oncohematology Society with the support of AbbVie completed the project that allows Russian hematologists to discuss the possibilities of optimization approaches for the therapy for early relapsed chronic lymphocytic leukemia, during 2021. The consolidated opinion of the specialists for several clinical situations was formulated at the final meeting.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, early relapses, targeted therapy, venetoclax

For citation: The therapy for early relapsed chronic lymphocytic leukemia: the development of the problem. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):610–611. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201331

Вопрос о лечении ранних рецидивов хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) представляет особую актуальность при рассмотрении подходов к терапии рецидивов ХЛЛ в целом. В российских и международных клинических рекомендациях ранний рецидив рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза, требующий особого внимания. Именно поэтому Российское общество онкогематологов при поддержке компании «Эббви» инициировало проект с обсуждением возможности оптимизации подходов к терапии ранних рецидивов ХЛЛ.

26 марта 2021 г. при поддержке компании «Эббви» состоялся онлайн-дискуссионный клуб «Современные подходы к терапии ранних рецидивов ХЛЛ» с участием одного из ведущих специалистов из Германии профессора Клеменса Вендтнера (Clemens Wendtner), а также ведущих российских экспертов: академика И.В. Поддубной, проф. Е.А. Никитина, проф. Н.Б. Михайловой, Т.Н. Моисеевой, Е.А. Стадник, М.О. Иванова, Т.Е. Бялик. Около 50 врачей-гематологов из различных регионов России, Казахстана и Беларуси подключились как слушатели к данному мероприятию. Во вступительном слове академик И.В. Поддубная подчеркнула важность применения таргетной терапии (ТТ) при раннем рецидиве ХЛЛ, обоснованной в текущей версии Национальных клинических рекомендаций.

Профессор К. Вендтнер представил последние данные клинических исследований, а также поделился практическим опытом терапии пациентов с ранними рецидивами в Германии в эпоху COVID. Он представил данные 5-летнего периода наблюдения в исследовании MURANO [1] и отметил, что снижение риска прогрессирования на 81% через 5 лет (по сравнению со стандартной химиотерапией) [отношение рисков 0,19 (95% доверительный интервал 0,15–0,26); $p < 0,0001$] является, безусловно, значимым результатом.

Е.А. Никитин поделился собственным опытом терапии и представил данные публикаций, говорящие о необходимости быстрого начала терапии после прогрессирования на ибрутиниб [2, 3]. Своим опытом поделились также Н.Б. Михайлова, Т.Н. Моисеева, Е.А. Стадник, М.О. Иванова, Т.Е. Бялик. В частности, Т.Е. Бялик отметила большую потенциальную привлекательность венетоклаксосодержащих комбинаций, в том числе пока не зарегистрированных в Российской Федерации, в терапии рецидивов ХЛЛ. Н.Б. Михайлова и М.О. Иванова представили свой опыт терапии и отметили, что, к сожалению, доступность ТТ все еще ограничена. Все участники согласились с тем, что именно ТТ является основным выбором в терапии ранних рецидивов ХЛЛ, однако ее применение ограничено не только экономическими причинами, но и вследствие недостаточной доступности цитогенетических исследований, определяющих выбор ТТ согласно российским и международным клиническим рекомендациям.

Для уточнения ситуации в различных регионах РФ была проведена онлайн-онкоплатформа при модерации академика И.В. Поддубной. В течение нескольких дней 9 ведущих онкогематологов из различных регионов России отвечали в онлайн-режиме на вопросы о подходах к терапии ранних рецидивов ХЛЛ и делились информацией о доступности лабораторных методов, позволяющих оптимизировать выбор терапии. Мы благодарим Е.М. Володичеву (Тула), М.О. Иванову (Санкт-Петербург), К.Д. Капанова (Москва), Т.Ю. Клиточенко (Волгоград), В.А. Лапина (Ярославль), Т.А. Митину (Московская область), В.З. Молостову (Хабаровск), А.В. Пройдакова (Сыктывкар), Г.Н. Хусаинову (Казань) за активное участие в дискуссии.

Суммируя полученные данные, хотелось бы отметить, что по оценке экспертов на долю ранних рецидивов приходится

не менее 30% всех рецидивов при ХЛЛ. Факторы, которые, безусловно, должны влиять на выбор терапии, включают в себя определение статуса 17p/TP53, IGHV, del11, del13, del12 и желательны также комплексного кариотипа. Однако следует отметить, что доступность тестирования зависит от региона. В настоящее время FISH-тестирование по полису обязательного медицинского страхования доступно в Москве и еще нескольких регионах. В остальных регионах все виды тестирования выполняются только за средства пациента или благотворительной помощи. Определение комплексного кариотипа осложнено еще и тем, что в настоящее время отсутствует четкое определение данного критерия (наличие 3 или 5 аберраций, сочетание с делецией 17p).

Как правило, тестирование проводится у ранее не леченных пациентов или в рецидиве (если не проводилось ранее). Определение 17p/TP53 рекомендуется проводить после выявления каждого рецидива.

В реальной клинической практике выбор терапии чаще всего зависит от доступности препарата в регионе. В целом же при наличии неблагоприятных цитогенетических факторов оптимальным выбором является ТТ. В том случае, если данные цитогенетики при раннем рецидиве недоступны, то по возможности именно ТТ является наиболее привлекательным выбором. Выбор таргетного препарата должен основываться на индивидуальных характеристиках пациента (возраст, коморбидность и др.), а также особенностях препарата. В частности, необходимо учитывать возможности достижения полной ремиссии (ПР) и/или МОБ-негативного статуса (МОБ – минимальная остаточная болезнь), в первую очередь у молодых пациентов. Фиксированная по времени терапия также является более привлекательной для ряда пациентов и позволяет более точно спрогнозировать финансовую нагрузку на здравоохранение.

И на заключительном этапе проекта проведено национальное рабочее совещание по подходам к терапии ранних рецидивов ХЛЛ. В ходе рабочего совещания участникам было предложено рассмотреть 3 клинические ситуации для получения консолидированного мнения специалистов:

1. Наличие у пациента факторов неблагоприятного цитогенетического прогноза (17p делеции, TP53 мутации, немутированного статуса IGHV, комплексного кариотипа):

а) в настоящее время в регионах существуют некоторые затруднения с регулярным определением данных факторов, главным образом финансового характера. Необходимы дальнейшая работа и консолидация усилий, направленных на обеспечение пациентов необходимым объемом исследо-

ваний в рамках Федерального фонда обязательного медицинского страхования;

б) статус IGHV рекомендовано определять перед началом 1-й линии терапии;

в) наличие 17p делеции, TP53 мутации, комплексного кариотипа рекомендовано определять перед каждой новой линией терапии;

г) при наличии данных факторов рекомендуется назначение ТТ;

д) в рандомизированных клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность ингибитора BCL-2 венетоклакса у пациентов с 17p делецией, TP53 мутацией, немутированным статусом IGHV, комплексным кариотипом как в 1-й линии терапии [4], так и при ранних рецидивах ХЛЛ [1, 5, 6], превосходящая стандартную химиоиммунотерапию. Венетоклакс является одним из препаратов выбора у пациентов с ранними рецидивами и подтвержденным наличием цитогенетических факторов неблагоприятного прогноза.

2. Пациенты с ранним рецидивом и отсутствием факторов неблагоприятного прогноза. С учетом данных персонального опыта и ряда публикаций эксперты пришли к выводу, что ранний рецидив в большинстве случаев потенциально связан с наличием факторов неблагоприятного прогноза, возможно, делеции 11q, NOTCH1 и других, которые не определяются в рутинной практике. В этом случае также следует считать, что назначение ТТ будет наиболее эффективным.

3. Пациенты с ранним рецидивом и неизвестным цитогенетическим статусом. Как говорилось, в ряде регионов существуют проблемы с выявлением стандартных цитогенетических факторов неблагоприятного прогноза. Кроме того, с учетом возможных неблагоприятных аберраций, не определяемых в рутинной практике, таких пациентов следует рассматривать как кандидатов на ТТ.

Таким образом, раннее назначение ТТ при рецидивах ХЛЛ, особенно отмечающихся в период до 24 мес, является целесообразным с медицинской точки зрения.

4. Выбор ТТ должен определяться с учетом возраста, коморбидного статуса, необходимой сопутствующей терапии:

а) преимуществом венетоклакса является высокая возможность достижения МОБ-негативного статуса и его поддержание [1, 4–6];

б) как следствие этого, высокая вероятность достижения ПР, в том числе МОБ-негативных ПР;

в) фиксированная по времени терапия, позволяющая дать пациенту возможность «отдыха от терапии».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kater AP, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Five-Year Analysis of Murano Study Demonstrates Enduring Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in a Subset of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Patients (Pts) Following Fixed-Duration Venetoclax-Rituximab (VenR) Therapy (Tx). ASH. 2020; Oral presentation 125.
- Jain P, Keating M, Wierda W, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood*. 2015;125(13):2062-7. DOI:10.1182/blood-2014-09-603670
- Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):80-7. DOI:10.1001/jamaoncol.2014.218
- Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2225-36. DOI:10.1056/NEJMoa1815281
- Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269-77. DOI:10.1200/JCO.18.01580
- Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4042-54. DOI:10.1200/JCO.20.00948

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-экономическое исследование применения акалбрутиниба у пациентов с хроническим лимфолейкозом

С.В. Недогода, А.С. Саласюк✉, И.Н. Барыкина, В.О. Лутова, Е.А. Попова

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

Аннотация

Цель. Проведение оценки экономических последствий (клинико-экономический анализ и анализ влияния на бюджет – АВБ) при включении нового ингибитора тирозинкиназы Брутона акалбрутиниба в клиническую практику для терапии взрослых пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) высокого риска в рамках льготного лекарственного обеспечения.

Материалы и методы. В ходе настоящего исследования построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволяет провести клинико-экономический анализ и АВБ при применении препарата акалбрутиниба в сравнении с ибрутинибом и комбинацией венетоклакса с обинутузумабом в 1-й линии терапии ХЛЛ высокого риска, а также акалбрутиниба, ибрутиниба и комбинации венетоклакса с ритуксимабом в терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ (рХЛЛ) высокого риска. В модели учтены только прямые медицинские затраты на 1 пациента (затраты на лекарственную терапию).

Результаты. Анализ минимизации затрат показал, что применение препарата акалбрутиниба в 1-й линии и при лечении рецидивов и рХЛЛ высокого риска относительно препаратов сравнения является предпочтительной опцией, обладая сопоставимой эффективностью и меньшей стоимостью. Снижение затрат в 1-й линии терапии ХЛЛ высокого риска и терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска по сравнению с ибрутинибом составило 0,8 млн руб., или 15,4%, в 1-й линии терапии ХЛЛ высокого риска по сравнению с комбинацией венетоклакс + обинутузумаб – 1,2 млн руб., или 21,4%, в терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска по сравнению с комбинацией венетоклакс + ритуксимаб – 0,9 млн руб., или 17,8%. АВБ показал, что в случае инициации акалбрутинибом 1-й линии и терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска нагрузку на бюджет системы здравоохранения удастся снизить на 0,813 млрд руб., или 16,0%, за 1 год терапии и на 1,219 млрд руб., или 9,1%, за 3 года терапии при учете только затрат на лекарственные препараты.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, ингибитор тирозинкиназы Брутона, акалбрутиниб, ибрутиниб, обинутузумаб, венетоклакс, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет, фармакоэкономика

Для цитирования: Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А. Клинико-экономическое исследование применения акалбрутиниба у пациентов с хроническим лимфолейкозом. Современная Онкология. 2021;23(4):612–620. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201339

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – неизлечимая В-клеточная опухоль из мелких лимфоидных клеток, которая характеризуется постоянным рецидивирующим течением. По данным института им. П.А. Герцена, в 2019 г. заболеваемость злокачественными лимфомами, включая ХЛЛ, составила 17 345 случаев, при этом летальность на 1-м году с момента установления диагноза составляет 21,0% [1]. В Российской Федерации медиана возраста на момент установления диагноза составляет 62 года.

Основной целью терапии ХЛЛ является увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и качества жизни пациента [2–4]. Выбор терапии в первую очередь определяется возрастом, а также числом и тяжестью сопутствующих заболеваний.

Согласно российским [2, 5] и международным клиническим рекомендациям [3, 4] большей части пациентов с ХЛЛ в 1-й линии рекомендована иммунохимиотерапия, например FCR (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб) и BR (бендамустин и ритуксимаб). Однако при наличии факторов высокого риска, в частности делеций 17p или мутаций TP53, при отсутствии возможности проведения аллогенной трансплантации костного мозга выбором для таких пациентов становятся комбинированная терапия венетоклакс + обинутузумаб или монотерапия ибрутинибом.

Однако рецидив в течение 24 мес после проведения иммунохимиотерапии препаратами, включенными в перечень для терапии злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб), наблюдается приблизительно

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саласюк Алла Сергеевна – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165; SPIN-код: 2651-2916

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: nedogodasv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754; SPIN-код: 7005-7846

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0002-7061-6164; SPIN-код: 5894-7499

Лутова Виктория Олеговна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: Zasabird@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0646-5824; SPIN-код: 4601-9910

Попова Екатерина Андреевна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: kettkrus@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3498-7718; SPIN-код: 6983-1086

✉ Alla S. Salasyuk – D. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165; SPIN code: 2651-2916

Sergey V. Nedogoda – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: nedogodasv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754; SPIN code: 7005-7846

Irina N. Barykina – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0002-7061-6164; SPIN code: 5894-7499

Viktoria O. Lutova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: Zasabird@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0646-5824; SPIN code: 4601-9910

Ekaterina A. Popova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: kettkrus@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3498-7718; SPIN code: 6983-1086

Pharmacoeconomic analysis of acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia

Sergey V. Nedogoda, Alla S. Salasyuk✉, Irina N. Barykina, Viktoria O. Lutova, Ekaterina A. Popova
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract

Aim. Pharmacoeconomic analysis of new Bruton tyrosine kinase inhibitor for the treatment of high-risk adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) within the framework of health state budget.

Materials and methods. In the course of this study, an analytical decision-making model was built in MS Excel, which allows to provide pharmacoeconomic analysis and analysis of the budget impact of acalabrutinib in comparison with the combination of venetoclax with obinutuzumab in the first line of therapy for high-risk CLL, as well as acalabrutinib and the combination of venetoclax with rituximab in the treatment of high-risk relapses and refractory forms of CLL. The model took into account only direct medical costs per patient (drug therapy costs).

Results. The “cost minimization” analysis showed that the use of the drug acalabrutinib in the 1st line and for the treatment of relapses and refractory forms of high-risk CLL is the preferred option compared to comparators, having comparable efficacy and lower cost. The cost reduction in the first-line therapy of high-risk CLL and the treatment of relapses and refractory forms of high-risk CLL compared with ibrutinib amounted to 0.8 million rubles or 15.4%, in the first-line therapy of high-risk CLL compared with the combination of venetoclax + obinutuzumab – 1.2 million rubles or 21.0%, in the treatment of relapses and refractory forms of high-risk CLL in comparison with the combination of venetoclax + rituximab – 0.9 million rubles or 17.6%. Budget impact showed that in the case of initiation of first-line acalabrutinib and treatment of relapses and refractory forms in high-risk CLL patients, the burden on the health care system budget can be reduced by 0.813 billion rubles or 16.0% for 1 year of therapy and by 1.219 billion rubles or 9.1% over 3 years of therapy, taking into account only the costs of drugs.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, acalabrutinib, ibrutinib, obinutuzumab, venetoclax, cost minimization analysis, budget impact analysis, pharmacoeconomics

For citation: Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, Lutova VO, Popova EA. Pharmacoeconomic analysis of acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):612–620. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201339

у 23% больных ХЛЛ (в том числе 7% пациентов, которые не могут перенести иммунохимиотерапию). Схемы FCR и BR продемонстрировали недостаточную эффективность в достижении ремиссии у пациентов с рецидивами ХЛЛ, медианы ВВП составили 21 и 15 мес соответственно, что значительно меньше аналогичных параметров при применении этих схем в 1-й линии терапии (55,2 и 41,7 мес для FCR и BR соответственно) [2–4].

В случае неэффективности химиоиммунотерапии, а также пациентам с ХЛЛ высокого риска с делецией 17p и/или мутацией гена *TP53* рекомендован ибрутиниб или венетоклакс, пациентам с ранним рецидивом и рефрактерностью к химиоиммунотерапии (режимы FCR, BR, включенные в перечень, – флударабин, бендамустин, ритуксимаб, цита-рабин) – комбинация ибрутиниба с бендамустином или венетоклакса с ритуксимабом [2]. Согласно клиническим рекомендациям [2] оптимальной стратегией терапии таких пациентов в 1-й линии является комбинация венетоклакса с обинутузумабом, а после рецидива – комбинация венетоклакса с ритуксимабом или ибрутиниба в 1-й линии и после рецидива.

В настоящее время в РФ в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЛП) включены для терапии ХЛЛ высокого риска ибрутиниб, венетоклакс в комбинации с обинутузумабом (1-я линия терапии) или ритуксимабом (2-я линия терапии)¹.

Другим ЛП, который показал отличные результаты в доклинических и ранних клинических испытаниях, является акалабрутиниб – низкомолекулярный ковалентный ингибитор тирозинкиназы Брутона (иТКБ). В доклинических исследованиях акалабрутиниб не ингибировал EGFR, TEC, ITK и другие мишени [6–8]. Кроме того, преимущество акалабрутиниба в том, что в отличие от ибрутиниба он не является антагонистом индуцированной ритуксимабом антигензависимой клеточной цитотоксичности [9], что свидетельствует о том, что акалабрутиниб оказывает меньшее влияние на Т-клетки или клеточную иммунную защиту по сравнению

с ибрутинибом. Ранние клинические исследования с акалабрутинибом показали общий уровень ответа 95% при медиане наблюдения 14,3 мес и в основном побочные эффекты 1 или 2-й степеней без токсичности, ограничивающих дозу препарата [10]. Благодаря этому акалабрутиниб представляется ценной опцией в терапии ХЛЛ.

С ноября 2019 г. для акалабрутиниба расширен спектр показаний, в который вошли пациенты с ХЛЛ, как ранее не леченные, так и имеющие рецидив после предшествующего лечения. Акалабрутиниб получил от Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США статус прорывной терапии в качестве средства монотерапии взрослых пациентов с ХЛЛ [11]. Основой для предоставления данного статуса стали положительные результаты промежуточных анализов, полученных в ходе исследований ELEVATE-TN (n=535) [12] и ASCEND III фазы (n=310) [13] среди прежде не лечившихся и уже проходивших терапию пациентов соответственно. Использование лекарственного средства позволяет значительно увеличить выживаемость пациентов и продлить время без прогрессирования заболевания.

В исследовании ELEVATE-TN (n=535) [12] пациентам назначался акалабрутиниб в монотерапии либо в сочетании с обинутузумабом (моноклональные антитела против CD20) или обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом. Акалабрутиниб снизил риск прогрессирования заболевания или смертельного исхода на 90% (отношение угроз – ОУ 0,10; 95% доверительный интервал – ДИ 0,06–0,17; $p < 0,0001$) и 80% (ОУ 0,20; 95% ДИ 0,13–0,30; $p < 0,0001$) соответственно в комбинации с обинутузумабом и без него. Прием акалабрутиниба позволил увеличить ВВП по сравнению с использованием других стандартных методов лечения.

В исследовании ASCEND (n=310) [13] пациенты получали либо монотерапию акалабрутинибом, либо сочетание ритуксимаба (моноклональные антитела против CD20) с идефалисибом (моноклональные антитела против δ -изоформы фосфатидилинозитол-3-киназы) или бендамустином. Акалабрутиниб

¹Распоряжение Правительства РФ №2406-Р от 12.10.2019 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год».

обеспечил снижение риска прогрессирования заболевания или смертельного исхода на 69% (ОУ 0,31; 95% ДИ 0,20–0,49; $p < 0,0001$). У группы акалабрутиниба зафиксирована более длительная ВБП заболевания в сравнении с пациентами, получавшими стандартные методы лечения.

Таким образом, появление препарата акалабрутиниб, второго таргетного иТКБ, позволяет расширить возможности терапии пациентов с ХЛЛ, так как, действуя селективно на клетки опухоли, акалабрутиниб обладает уникальной эффективностью даже в монотерапии [14] и значительно лучшим профилем безопасности по сравнению с химиотерапией [15].

Суммируя вышеизложенное, нынешняя терапия ХЛЛ успешно избавилась от привязки к химиопрепаратам, тем не менее существующие иТКБ, во-первых, требуют фактически бесконечного по времени применения; во-вторых, могут быть токсичны; в-третьих, рано или поздно теряют свою эффективность ввиду развивающихся мутаций. В то же время некоторые пациенты сталкиваются с трансформацией Рихтера, когда иТКБ бессильны. Венетоклакс, избирательный ингибитор антиапоптозного белка BCL-2 (В-клеточная лимфома-2), позволяет добиться не худшей эффективности, причем уложившись в ограниченные сроки терапии, но и его назначение может сопровождаться мутационной резистентностью. В связи с этим нековалентные обратимые иТКБ видятся весьма перспективными: не исключено, что им удастся занять место в 1-й линии терапии.

Фармакоэкономические исследования, проведенные в различных странах, показали высокую клинико-экономическую целесообразность использования акалабрутиниба в ряде стран: Великобритании [16, 17], США [18], Австралии [19], а дальнейшая оценка клинико-экономической эффективности акалабрутиниба привела к его включению в перечень возмещения в Канаде [20], Великобритании [21] (в том числе Шотландии [22]), Австралии [23]. Однако в Германии акалабрутиниб рекомендован к возмещению у пациентов с ХЛЛ только во 2-й линии терапии при невозможности химиотерапии [24, 25], а в Ирландии [26] не рекомендовано возмещение терапии акалабрутинибом с позиции государства.

Учитывая вышеизложенное, проведение оценки экономических последствий (клинико-экономический анализ и анализ влияния на бюджет – АВБ) при включении нового иТКБ акалабрутиниба в клиническую практику в рамках лекарственного обеспечения в Российской Федерации является актуальным, что и стало целью настоящего исследования.

Материалы и методы

В ходе настоящего исследования построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel 2016, которая позволяет провести клинико-экономический анализ и АВБ при применении препарата акалабрутиниба для терапии пациентов с ХЛЛ в 1-й линии, рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ (рХЛЛ).

Сравниваемые стратегии терапии:

- акалабрутиниб в сравнении с ибрутинибом в 1-й линии и терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска;
- акалабрутиниб в сравнении с комбинацией венетоклакс + обинутузумаб в 1-й линии терапии ХЛЛ высокого риска;
- акалабрутиниб в сравнении с комбинацией венетоклакс + ритуксимаб в терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска.

При проведении анализа руководствовались следующими документами:

- Требования к методологическому качеству клинико-экономических исследований ЛП и исследований с использованием АВБ бюджетной системы РФ. Приложение №5.1 к Правилам формирования перечней ЛП для медицинского применения и минимального ассортимента ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 №871 (редакция с изменениями №2021 от 03.12.2020);

Таблица 1. Частота НЯ 3–4-й степени, акалабрутиниб в сравнении с ибрутинибом, 1-я линия терапии ХЛЛ [27]
Table 1. Frequency of grade 3/4 adverse events (AEs), acalabrutinib compared to ibrutinib, first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL) [27]

НЯ 3–4-й степени, %	Акалабрутиниб	Ибрутиниб	Разница, % (p)
Фибрилляция предсердий	0,0	4,0	-4,0 (<0,05)
Инфекции	12,4	24,0	-11,6 (<0,05)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4 представлены только статистически значимые различия.

Note. In this embodiment of the present invention and Table 2–4 show only statistically significant differences.

Таблица 2. Частота НЯ 3–4-й степени, акалабрутиниб в сравнении с комбинацией венетоклакс и обинутузумаб, 1-я линия терапии ХЛЛ [27]
Table 2. Frequency of grade 3/4 AEs, acalabrutinib compared to the combination of venetoclax plus obinutuzumab, first-line therapy for CLL [27]

НЯ 3–4-й степени, %	Акалабрутиниб	Венетоклакс + обинутузумаб	Разница, % (p)
Общая частота	55,1	78,8	-23,7 (<0,001)
Лейкопения	11,0	2,4	+8,6 (<0,05)
Нейтропения	11,0	52,8	-41,8 (<0,001)
Тромбоцитопения	2,6	13,7	-11,1 (<0,001)
Инфекции	9,3	17,5	-8,2 (<0,05)
Диарея	0,0	4,2	-4,2 (<0,01)

Таблица 3. Частота НЯ 3–4-й степени, акалабрутиниб в сравнении с ибрутинибом, терапия рецидивов и рХЛЛ
Table 3. Frequency of grade 3/4 AEs, acalabrutinib compared to ibrutinib, treatment of relapsed and refractory CLL

НЯ 3–4-й степени, %	Акалабрутиниб	Ибрутиниб	Разница, % (p)
Диарея	0,3	4,6	-4,3 (<0,01)
Инфекции	11,1	21,0	-9,9 (<0,05)
Общая слабость	0,5	3,6	-3,1 (<0,05)
Гипертензия	0,4	6,0	-5,6 (<0,01)
Анемия	16,5	6,0	10,5 (<0,05)

Таблица 4. Частота НЯ 3–4-й степени, акалабрутиниб в сравнении с комбинацией ибрутиниб и ритуксимаб, терапия рецидивов и рХЛЛ
Table 4. Frequency of grade 3/4 AEs, acalabrutinib compared to the combination of ibrutinib plus rituximab, treatment of relapsed and refractory CLL (R/R CLL)

НЯ 3–4-й степени, %	Акалабрутиниб	Ибрутиниб	Разница, % (p)
Общая частота	40,7	82,0	-41,3 (<0,001)
Нейтропения	18,0	57,7	-39,7 (<0,0001)

- Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки ЛП, утвержденные приказом ФГБУ ЦЭККМП от 29.12.2018 №242-од;
- Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденные приказом ФГБУ ЦЭККМП от 29.12.2018 №242-од.

Анализ клинической эффективности сравниваемых альтернатив по выбранным показаниям

В ходе первого этапа работы выполнен систематический поиск публикаций по результатам клинических

Таблица 5. Стоимость ЛП для анализа
Table 5. Cost analysis of drugs

МНН	Стоимость (реестр предельных отпускных цен), руб.	Стоимость с учетом НДС 10%, руб.	Форма выпуска, мг	Количество в форме выпуска	Стоимость 1 мг препарата (с НДС), руб.
Акалабрутиниб	326 000,00	358 600,00	100	60	59,77
Венетоклакс	4 491,30	4 940,43	10	14	35,29
	11 227,88	12 350,67	50	7	35,29
	22 455,76	24 701,34	100	7	35,29
	359 289,85	395 218,84	100	112	35,29
Обинутузумаб	155 471,73	171 018,90	1 000	1 (1 000 мг)	171,02
Ритуксимаб					75,86*
Ибррутиниб	385 505,82	424 056,40	140	90	33,66

*Статистическая медиана цены за 1 мг.
*Statistical median cost per 1 mg.

исследований, оценивающих эффективность иТКБ у пациентов с ХЛЛ.

В клинических исследованиях для оценки тяжести заболевания и реакции на проводимое лечение используется несколько критериев эффективности, однако наиболее актуальным для оценки затрат системы здравоохранения являются: ВБП, общая выживаемость (ОВ), общий ответ, частота контроля над заболеванием. Критерием безопасности сравниваемых схем терапии служила частота развития нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени.

Выполнен поиск метаанализов, рандомизированных клинических исследований (РКИ) и не прямых сравнений, в которых изучалась эффективность акалабрутиниба по сравнению с ибрутинибом и венетоклаксом в комбинациях. Поиск выполнен в БД Medline (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и Кокрановской библиотеке (<https://www.cochranelibrary.com>).

Поскольку прямых сравнительных РКИ акалабрутиниба и сравниваемых стратегий терапии в 1-й линии ХЛЛ не обнаружено, в качестве источника данных о клинической эффективности и безопасности сравниваемых стратегий приняты данные согласованного скорректированного непрямого сравнения (matching-adjusted indirect comparison), выполненного М. Davids и соавт. [27]. Согласно результатам исследования акалабрутиниб обладает сопоставимой эффективностью по ВБП в сравнении с:

- ибрутинибом – ОУ 0,92, 95% ДИ 0,44–1,95, $p=0,83$;
- комбинацией венетоклакс + обинутузумаб – ОУ 1,24, 95% ДИ 0,57–2,70, $p=0,59$.

Оценка безопасности сравниваемых альтернатив показала, что применение акалабрутиниба характеризовалось меньшим риском развития НЯ 3–4-й степени, чем применение ибрутиниба или комбинации венетоклакса с обинутузумабом в 1-й линии терапии ХЛЛ (табл. 1, 2) [27].

В качестве источника информации об эффективности и безопасности сравниваемых стратегий для терапии рецидивов и рХЛЛ также использованы результаты согласованного скорректированного непрямого сравнения [28]. В данном исследовании показано, что стратегия с применением акалабрутиниба обладает сопоставимой эффективностью по ОВ и ВБП в сравнении с:

- ибрутинибом – ОВ ОУ 0,92, 95% ДИ 0,32–2,27, $p=0,86$; ВБП ОУ 0,72, 95% ДИ 0,33–1,60, $p=0,42$;
- комбинацией венетоклакс и ритуксимаб – ОВ ОУ 1,17, 95% ДИ 0,49–2,82, $p=0,75$; ВБП ОУ 1,62, 95% ДИ 0,79–3,30, $p=0,19$.

Результаты оценки безопасности сравниваемых альтернатив в терапии рецидивов и рХЛЛ представлены в табл. 3, 4 [28].

Описание модели

Поскольку при проведении анализа эффективности не выявлено статистически значимых различий между препаратами по выбранным критериям для проведения клинико-экономического исследования, выбран метод анализа минимизации затрат (АМЗ), который выполнен отдельно для 1-й линии терапии и терапии рецидивов/рХЛЛ.

АВБ проводили, сравнивая применение акалабрутиниба с текущей практикой терапии ХЛЛ высокого риска, для рекомендованных схем 1-й линии терапии ХЛЛ высокого риска (акалабрутиниб, венетоклакс + обинутузумаб, ибрутиниб) и терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска (акалабрутиниб, венетоклакс + ритуксимаб, ибрутиниб).

Анализ затрат

В модели учтены прямые медицинские затраты на 1 пациента, включая следующие виды затрат:

- затраты на лекарственную терапию, а именно на ЛП в составе сравниваемых схем;
- затраты на терапию НЯ 3–4-й степени (для АМЗ).

Расчет стоимости курса

Для расчета затрат на лекарственную терапию использованы режимы дозирования, рекомендованные в инструкциях к применению препаратов акалабрутиниб, венетоклакс, обинутузумаб, ритуксимаб и ибрутиниб².

Стоимость акалабрутиниба определена на основании Протокола заседания комиссии Минздрава России по формированию перечней ЛП от 22.04.2021³. Стоимость остальных ЛП сравнения определялась по данным Государственного реестра предельных отпускных цен⁴ (табл. 5). В Государственном реестре на момент расчета представлено 4 реестровые записи ибрутиниба, в том числе воспроизведенный ЛП с

²Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Акалабрутиниб. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 02.11.2021. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Венетоклакс. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 02.11.2021. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Обинутузумаб. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 02.11.2021. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Ритуксимаб. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 02.11.2021. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Ибрутиниб. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 02.11.2021.

³Материалы по деятельности Департамента регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий МЗ РФ. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858>. Ссылка активна на 02.11.2021.

⁴Государственный реестр предельных отпускных цен. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>. Ссылка активна на 02.11.2020.

торговым наименованием Ибрутиниб-натив. Согласно данным анализа электронных аукционов по закупке ЛП для государственных и муниципальных нужд с момента регистрации цены по настоящее время закупок ЛП Ибрутиниб-натив не осуществлялось. Согласно данным, доступным в Реестре изобретений РФ и Реестре евразийских патентов, патентная защита референтного ЛП с торговым наименованием Имбрувика РУ №ЛП-002811 (международное непатентованное наименование – МНН – ибрутиниб) продолжит действовать по меньшей мере до 2028 г.⁵ Таким образом, в анализе использовалась предельная зарегистрированная цена на референтный препарат Имбрувика.

В исследовании использовали только данные о стоимости полнодозной терапии с учетом допущения о равной частоте отказов от терапии по причине отсутствия и невозможности самостоятельного синтеза достоверных сравнительных данных.

Для расчета затрат на терапию НЯ 3–4-й степени использованы коэффициенты затратно-экономности (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ)⁶, и средний норматив финансовых затрат на 1 госпитализацию в круглосуточный стационар (КС) – 37 382,30 руб., дневной стационар (ДС) – 22 261,50 руб. в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 28.12.2020 №2299 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов»⁷. Поскольку средняя базовая ставка ДС и КС по РФ отличается от среднего норматива финансовых затрат на 1 случай госпитализации ввиду формирования нормированного страхового запаса в территориальных фондах обязательного медицинского страхования (ОМС) и выделения части средств на высокотехнологичную медицинскую помощь⁸, в соответствии с методическими рекомендациями по сравнительной клинико-экономической оценке ЛП, утвержденными приказом ФГБУ ЦЭКМП от 29.12.2018 №242-од⁹, использовались поправочные коэффициенты (ПК): 0,65 для ДС и 0,60 для КС соответственно. В силу отсутствия данных допускалось равномерное распределение случаев оказания медицинской помощи между ДС и КС. Расчет стоимости 1 случая оказания медицинской помощи выполнялся по формуле:

$$C_{\text{КС}} = N_{\text{КС}} \times \text{ПК} \times \text{КЗ},$$

где $C_{\text{КС}}$ – средняя стоимость законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; $N_{\text{КС}}$ – средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; ПК – поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки (средняя стоимость законченного случая лечения в стационарных условиях, включенного в КСГ) от норматива финансовых затрат; $\text{КЗ}_{\text{КС}}$ – коэффициент затратно-экономности КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации.

Результаты расчетов затрат на 1 случай терапии НЯ приведены в табл. 6.

Анализ минимизация затрат

Расчет производили по формуле:

$$\text{CMA} = \text{DC1} - \text{DC2},$$

Таблица 6. Стоимость 1 случая терапии НЯ 3–4-й степени
Table 6. Cost of 1 case of grade 3/4 AEs therapy

НЯ 3–4-й степени	Стоимость 1 случая оказания медицинской помощи, руб.
Анемия	17 497,68
Гипертензия	13 847,23
Диарея	13 111,88
Инфекции	22 083,11
Лейкопения	19 320,07
Нейтропения	41 674,68
Общая слабость	7 627,69
Тромбоцитопения	70 766,68
Фибрилляция предсердий	18 949,92

где СМА – разница затрат сравниваемых вмешательств; DC1 – прямые затраты при 1-м методе лечения; DC2 – прямые затраты при 2-м методе лечения.

Дисконтирование затрат не производилось, так как горизонт АМЗ составлял 1 год.

Анализ влияния на бюджет

Горизонт АВБ был равен сроку планирования бюджета здравоохранения и составил 3 года, при этом результаты АВБ представлены отдельно для каждого года. Для расчета использовалась следующая формула:

$$\text{АВБ (руб.)} = \text{C1} - \text{C0},$$

$$\text{АВБ (\%)} = (\text{C1}/\text{C0}) - 1,$$

где АВБ – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого ЛП), руб.; АВБ – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого ЛП), %; C0 – суммарная стоимость терапии всех пациентов при базовом распределении; C1 – стоимость терапии при потенциальном увеличении количества пациентов, использующих акабурутиниб.

При расчете затрат начиная со 2-го года в модели учтено дисконтирование затрат при использовании ставки дисконтирования, равной 5%, по следующей формуле:

$$\text{Costs}_{\text{disc}} = \sum \text{Costs}_t \times (1+i)^{-t},$$

где $\text{Costs}_{\text{disc}}$ – дисконтированные затраты, руб.; Costs_t – недисконтированные затраты; i – ставка дисконтирования; t – период дисконтирования (в годовом выражении).

Численность целевой популяции для проведения АВБ рассчитана на основании данных, представленных в клинических рекомендациях, статистических и эпидемиологических исследованиях, исследованиях рынка. Расчетное количество наивных пациентов с ХЛЛ, для которых иммунохимиотерапия не является оптимальным выбором, составляет около **329 пациентов** в год. Для **651 пациента** с рецидивирующим/рефрактерным течением ХЛЛ назначение иммунохимиотерапии является невозможным или нецелесообразным из-за высокой токсичности или неэффективности в случае рефрактерного течения заболевания, что и составило целевую популяцию для проведения АВБ (табл. 7).

⁵Реестр изобретений Российской Федерации. Режим доступа: <https://new.fips.ru/registers-web/action?acName=clickRegister®Name=RUPAT>. Ссылка активна на 02.11.2020. Реестр евразийских патентов. Режим доступа: <https://www.eapo.org/ru/?patents=reestr>. Ссылка активна на 02.11.2020

⁶Письмо Минздрава России №11-7/И/2-20691, ФФОМС №00-10-26-2-04/11-51 от 30.12.2020 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

⁷Постановление Правительства Российской Федерации «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» (подготовлен Минздравом России 27.12.2020).

⁸Федеральный закон от 08.12.2020 №391-ФЗ «О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». Режим доступа: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?searchres=&bpas=cd000000&intelsearch=08.12.2020+N+391-%D4%С7+&sort=-1>. Ссылка активна на 02.11.2021.

⁹Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ ЦЭКМП от 29.12.2018 №242-од. Режим доступа: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/> Ссылка активна на 02.11.2021.

Таблица 7. Расчет целевой популяции для проведения АВБ
Table 7. The calculation of the target population to perform the budget impact analysis (BIA)

Показатель	Значение, %	Значение, человек
Ежегодно выявленные пациенты с впервые в жизни установленным диагнозом ХЛЛ в 2019 г. [29]		4725
Ежегодно выявленные пациенты с впервые в жизни установленным диагнозом ХЛЛ в 2019 г., дети [29]		29
<i>Расчетное число ежегодно выявленных пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ХЛЛ в 2019 г., взрослые</i>		4696
Число пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ, имеющих медленно прогрессирующее течение ХЛЛ, кому не показано назначение специфической терапии [2]	30	
<i>Расчетная доля пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ, имеющих показания к началу специфической терапии</i>	70	
<i>Расчетное число пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ, имеющих показания к началу специфической терапии</i>		3287
Число пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ с делецией 17p и/или мутацией TP53 [30]	10	
Расчетное число пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ с делецией 17p и/или мутацией TP53		329
Число пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ, имеющих медленно прогрессирующее течение ХЛЛ, кому не показано назначение специфической терапии [2]	30	
<i>Расчетная доля пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ, имеющих показания к началу специфической терапии</i>	70	
<i>Расчетное число пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ, имеющих показания к началу специфической терапии</i>		3287
Число пациентов с рецидивом или рефрактерным к лечению ХЛЛ/ЛМЛ от количества пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ и получивших терапию 1-й линии [31, 32]	45	
<i>Расчетное число пациентов с рецидивом или рефрактерных к лечению ХЛЛ/ЛМЛ от числа пациентов с впервые установленным диагнозом ХЛЛ и получивших терапию 1-й линии</i>		1479
Число пациентов с рецидивом или рефрактерных к лечению ХЛЛ/ЛМЛ с делецией 17p и/или мутацией TP53 [33]	44	
Расчетное число пациентов с рецидивом или рефрактерных к лечению ХЛЛ/ЛМЛ, с делецией 17p и/или мутацией TP53		651
<i>Расчетное число пациентов, кому показано назначение акалабрутиниба для терапии ХЛЛ/ЛМЛ</i>		980

Примечание. ЛМЛ – лимфома из малых лимфоцитов.

Доли потребления препаратов определены на основании данных мониторинга государственных закупок. В качестве гипотезы при проведении АВБ принято следующее: доля венетоклакса в комбинациях для соответствующей линии (с обинутузумабом в 1-й линии, с ритуксимабом в последующих линиях) и ибрутиниба, обладающих большей стоимостью, чем акалабрутиниба, замещалась акалабрутинибом на горизонте 3 лет.

В АВБ, который выполнен в горизонте 3 лет, затраты учитывались следующим образом: для акалабрутиниба и ибрутиниба – непрерывная терапия, для комбинаций венетоклакса – стоп-терапия в соответствии с инструкциями для медицинского применения.

В ходе исследования рассматривались следующие сценарии расчета затрат на лекарственную терапию:

1) «время до прекращения терапии» = «время до прогрессирования». Данное допущение признано недопустимым, несмотря на возможность простой имплементации, учитывая сопоставимые результаты ВБП сравниваемых вмешательств в не прямых сравнениях, по причине того, что прогрессирование заболевания является не единственной и главной причиной прекращения терапии, которое может быть связано с развитием токсичности;

2) выполнение сетевого метаанализа ОУ прекращения терапии представлялось нецелесообразным, так как подразумевало принятие допущения о пропорциональности угроз;

3) выполнение сетевого метаанализа опубликованных данных «время до прекращения терапии» методом J. Jansen [34] или скорректированных не прямых сравнений [35] было невозможно в связи с отсутствием необходимых данных для такого рода анализов.

В результате выбор осуществлен в пользу консервативного допущения о полнодозной терапии как наиболее очевидного, не искажающего результаты и доступного для воспроизведения, в отличие от вышеуказанных возможных сценариев.

Таблица 8. Стоимость годового курса лекарственной терапии
Table 8. Cost of an annual course of the drug therapy

Схема лечения	Стоимость года терапии, руб.	Разница затрат, руб.	%
1-я линия терапии ХЛЛ высокого риска			
Акалабрутиниб	4 351 013	–	–
Ибрутиниб	5 145 218	-794 204	-15,4
Венетоклакс + обинутузумаб	5 510 539	-1 159 526	-21,0
Терапия рецидивов и рХЛЛ высокого риска			
Акалабрутиниб	4 351 013	–	–
Ибрутиниб	5 145 218	- 794 204	-15,4
Венетоклакс + ритуксимаб	5 280 381	-929 368	-17,6

Аналогично для венетоклакса в комбинациях принято допущение о прекращении терапии, а не переключении ее в соответствии с критерием time to next treatment в связи с отсутствием релевантных данных по структуре терапии следующей линии и срокам в группе высокого риска (так, в РКИ CLL14 у пациентов при необходимости назначения следующей линии терапии в 50% назначались иТКБ в монотерапии, однако не представлен анализ времени до следующей терапии у пациентов высокого риска [36, 37]). В РКИ MURANO через 5 лет наблюдения 77% пациентов также потребовалось назначение следующей линии терапии, однако также не представлены отдельные данные по группе высокого риска [38]. В рамках данного допущения иТКБ принимались в постоянном режиме в течение всего горизонта исследования.

Таблица 9. Результаты АМЗ, 1-я линия терапии, расчет на 1 пациента
Table 9. The results of cost minimization analysis (CMA), first-line therapy, calculation for 1 patient

	Акалабрутиниб	Ибрутиниб
Лекарственная терапия, руб.	4 351 013	5 145 218
Терапия НЯ, руб.	2 738	6 058
Сумма затрат, руб.	4 353 752	5 151 276
Разница затрат, руб.	–	797 524
Разница затрат, %	–	15,5
	Акалабрутиниб	Венетоклакс + обинутузумаб
Лекарственная терапия, руб.	4 351 013	5 510 539
Терапия НЯ, руб.	10 603	36 578
Сумма затрат, руб.	4 361 616	5 547 118
Разница затрат, руб.	–	1 185 501
Разница затрат, %	–	21,4

Таблица 10. Результаты АМЗ, терапия рецидивов и рефрактерных форм, расчет на 1 пациента
Table 10. The results of CMA, treatment of relapsed and refractory CLL, calculation for 1 patient

	Акалабрутиниб	Ибрутиниб
Лекарственная терапия, руб.	4 351 013	5 145 218
Терапия НЯ, руб.	5 471	7 396
Сумма затрат, руб.	4 356 485	5 152 614
Разница затрат, руб.	–	796 129
Разница затрат, %	–	15,5
	Акалабрутиниб	Венетоклакс + ритуксимаб
Лекарственная терапия, руб.	4 351 013	5 280 381
Терапия НЯ, руб.	7 501	24 046
Сумма затрат, руб.	4 358 515	5 304 427
Разница затрат, руб.	–	945 912
Разница затрат, %	–	17,8

Таблица 11. Доли потребления ЛП ибрутиниб и венетоклакс (на основании данных мониторинга государственных закупок), %
Table 11. Customer share of ibrutinib and venetoclax (based on state purchases monitoring data), %

МНН	Годы			
	2017	2018	2019	2020
Ибрутиниб	99,9	99,9	91,11	83,17
Венетоклакс	0,004	0,01	8,89	16,83

Результаты

Анализ затрат, оценка стоимости курса лекарственной терапии

Результаты оценки стоимости годового курса терапии из расчета на 1 пациента представлены в табл. 8.

Анализ минимизации затрат

Результаты АМЗ для 1-й линии терапии ХЛЛ высокого риска приведены в табл. 9.

Основные результаты минимизации затрат в течение 1 года: с учетом данных о сопоставимой эффективности сравниваемых альтернатив использование акалабрутиниба в 1-й линии терапии ХЛЛ экономически целесообразно, так

Таблица 12. Результаты АВБ по годам, учитывая расходы только на лекарственную терапию, 980 пациентов с ХЛЛ высокого риска
Table 12. The results of BIA by year, taking into account the cost of drug therapy, 980 patients with high-risk CLL

	Текущая практика	Моделируемый сценарий
1-й год		
Пациенты, получающие терапию акалабрутинибом, %	0	100
Сумма затрат, руб.	5 077 346 367	4 263 993 067
Разница затрат, руб.	-813 353 301	
Изменение затрат, %	-16,02	
2-й год		
Пациенты, получающие терапию акалабрутинибом, %	0	100
Сумма затрат, руб.	4 530 137 032	4 060 945 778
Разница затрат, руб.	-469 191 254	
Изменение затрат, %	-10,36	
3-й год		
Пациенты, получающие терапию акалабрутинибом, %	0	100
Сумма затрат, руб.	3 803 890 236	3 867 567 407
Разница затрат, руб.	63 677 172	
Изменение затрат, %	1,67	
На горизонте 3 года терапии		
Сумма затрат, руб.	13 411 373 635	12 192 506 252
Разница затрат, руб.	-1 218 867 383	
Изменение затрат, %	-9,09	

как приводит к снижению показателя затрат на 794 524 руб., или 15,5%, по сравнению с ибрутинибом и на 1 185 501 руб., или 21,4%, в сравнении с применением венетоклакса с обинутузумабом.

Результаты АМЗ для терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска приведены в табл. 10.

Основные результаты минимизации затрат в течение 1 года: с учетом данных о сопоставимой эффективности сравниваемых альтернатив использование акалабрутиниба для терапии рецидивов и рХЛЛ экономически целесообразно, так как приводит к снижению показателя затрат на 796 129 руб., или 15,5%, по сравнению с ибрутинибом и на 945 912 руб., или 17,8%, в сравнении с применением венетоклакса с ритуксимабом.

Анализ влияния на бюджет

Доли потребления ЛП ибрутиниб и венетоклакс представлены в табл. 11.

В качестве гипотезы при проведении АВБ принято следующее: доли венетоклакса в комбинациях для соответствующей линии (с обинутузумабом в 1-й линии, с ритуксимабом в последующих линиях) и ибрутиниба, обладающих большей стоимостью, чем акалабрутиниб, и сопоставимой эффективностью, замещались акалабрутинибом на горизонте 3 года. Расчет проводили на 329 целевых пациентах в 1-й линии терапии и 651 – во 2-й линии терапии. Затраты на лечение пациентов с использованием различных режимов терапии рассчитывали по описанной ранее методике.

Результаты АВБ приведены в табл. 12.

В случае инициации акалабрутинибом 1-й линии и терапии рецидивов и рефрактерных форм у пациентов с ХЛЛ высокого риска нагрузку на бюджет системы здравоохранения удастся снизить на 0,813 млрд руб., или 16,0%, за 1 год терапии и на 1,219 млрд руб., или 9,1%, за 3 года терапии при учете только затрат на ЛП.

В случае инициации акалабрутинибом 1-й линии терапии пациентов с ХЛЛ высокого риска нагрузку на бюджет системы здравоохранения удастся снизить на 0,282 млрд руб., или 16,4%, за 1 год терапии и на 0,238 млрд руб., или 5,5%, за 3 года терапии при учете только затрат на ЛП.

В случае инициации акалабрутинибом терапии пациентов с рецидивом и рХЛЛ высокого риска нагрузку на бюджет системы здравоохранения удастся снизить на 0,532 млрд руб., или 15,8%, за 1 год терапии и на 0,981 млрд руб., или 10,8%, за 3 года терапии при учете только затрат на ЛП.

Выводы

1. АМЗ показал, что применение препарата акалабрутиниба в 1-й линии и при лечении рецидивов и рХЛЛ высокого риска экономически целесообразно. Применение акалабрутиниба приводит к снижению затрат в сравнении с ибрутинибом на 0,8 млн руб., или 15,5%, в 1-й линии терапии и терапии рецидивов/рХЛЛ высокого риска, на 1,2 млн руб., или 21,4%, в сравнении с применением венетоклакса с обинутузумабом в 1-й линии терапии ХЛЛ, на 0,9 млн руб., или 17,8%, в сравнении с применением венетоклакса с ритуксимабом в терапии рецидивов и рХЛЛ высокого риска.

2. АВБ показал, что в случае инициации акалабрутинибом 1-й линии и терапии рецидивов и рефрактерных форм у пациентов с ХЛЛ высокого риска нагрузку на бюджет системы здравоохранения удастся снизить на 0,813 млрд руб., или 16,0%, за 1 год терапии и на 1,219 млрд руб., или 9,1%, за 3 года терапии при учете только затрат на ЛП.

Заключение

На основании комплексного фармакоэкономического исследования можно сделать вывод о том, что применение препарата акалабрутиниба у пациентов с ХЛЛ высокого риска с

экономической точки зрения является более предпочтительной опцией как в терапии 1-й линии по сравнению с применением ибрутиниба и комбинации венетоклакса с обинутузумабом, так и при терапии рецидивов и рефрактерных форм по сравнению с ибрутинибом и комбинацией венетоклакса с ритуксимабом, обладая меньшей стоимостью и сопоставимой эффективностью.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests. None of the authors has a financial interest in the submitted materials or methods.

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

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке ООО «АстраЗенека».

Funding source. This study was supported by AstraZeneca.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
- Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов, 2020 г. Клинические рекомендации 134/1. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/111>. Ссылка активна на 02.11.2021 [Khronicheskii limfotsitarnyi leikoz/limfoma iz malykh limfotsitov, 2020 g. Klinicheskie rekomendatsii 134/1. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/111>. Accessed: 02.11.2021 (in Russian)].
- ESMO Guidelines Committee. Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. Published: 27 June 2017. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia/eupdate-chronic-lymphocytic-leukaemia-treatment-recommendations>. Accessed: 02.11.2021.
- NCCN Guidelines for management of CLL Version.3 Feb 12th 2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx. Accessed: 02.11.2021.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018 [Rosciiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. IV Poddubnoi, VG Savchenko. Moscow, 2018 (in Russian)].
- Burki TK. Acalabrutinib for relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):e48. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00610-5
- Patel V, Balakrishnan K, Bibikova E, et al. Comparison of Acalabrutinib, A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, with Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3734-43. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1446.
- Wu J, Zhang M, Liu D. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol*. 2016;9:21.
- Pan Z, Scheerens H, Li SJ, et al. Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase. *ChemMedChem*. 2007;2(1):58-61. DOI:10.1002/cmdc.200600221
- Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:323-32.
- FDA takes second action under international collaboration, approves new treatment option for patients with chronic lymphocytic leukemia. November 21, 2019. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-second-action-under-international-collaboration-approves-new-treatment-option-patients>. Accessed: 02.11.2021.
- Sharman JP, Banerji V, Fogliatto LM, et al. ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acalabrutinib Combined with Obinutuzumab (O) or Alone Vs O Plus Chlorambucil (Cb) in Patients (Pts) with Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*. 2019;134(Suppl. 1).
- Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib vs Rituximab plus Idelalisib or Bendamustine by Investigator Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Phase 3 ASCEND Study. *Journal of Oncology Navigation & Survivorship*. 2019;10(11).
- Wang M, Simon R, Zinzagi PL, et al. Long-term follow-up of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):2876. DOI:10.1182/blood-2018-99-110327
- Girard J, Reneau J, Devata S, et al. Evaluating Acalabrutinib In The Treatment Of Mantle Cell Lymphoma: Design, Development, And Place In Therapy. *Onco Targets Therapy*. 2019;12:8003-14. DOI:10.2147/OTT.S155778
- Talha M, Gaitonde P, Waweru C. Cost-Effectiveness of Acalabrutinib Monotherapy Compared with Chlorambucil Plus Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2020;136:13-4.
- Tappenden P, Simpson E, Hamilton J, et al. Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia: A Single Technology Appraisal. School of Health and Related Research (ScHARR), University of Sheffield, 2020.
- Chatterjee A, Shapouri S, Manzoor BS, et al. Cost-effectiveness of a 12-month fixed-duration venetoclax treatment in combination with obinutuzumab in first-line, unfit chronic lymphocytic leukemia in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(11):1532-44. DOI:10.18553/jmcp.2021.27.11.1532
- Application No. 1607 – 17p deletion testing for access to acalabrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. Available at: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A6913F8408FC5649CA258522000CB855/\\$File/1607%20Final%20PSD_Apr2020_REDACTED.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A6913F8408FC5649CA258522000CB855/$File/1607%20Final%20PSD_Apr2020_REDACTED.pdf). Accessed: 02.11.2021.

20. CADTH DRUG Reimbursement Review. Acalabrutinib. Available at: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10211AcalabrutinibCLL_fnEGR_REDACTABBREV_EC_Post17Nov2020_final.pdf. Accessed: 02.11.2021.
21. NICE Final appraisal document. Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta689/documents/final-appraisal-determination-document>. Accessed: 02.11.2021.
22. The Scottish Medicines Consortium. Available at: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6029/acalabrutinib-calquence-final-may-2021-for-website.pdf>. Accessed: 02.11.2021.
23. Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting. Available at: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/acalabrutinib-psd-march-2020.docx>. Accessed: 02.11.2021.
24. [A21-54] Acalabrutinib (pretreated chronic lymphocytic leukaemia). Available at: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-54.html>. Accessed: 02.11.2021.
25. [A21-52] Acalabrutinib (previously untreated chronic lymphocytic leukaemia). Available at: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-52.html>. Accessed: 02.11.2021.
26. Acalabrutinib (Calquence®) HTA ID: 20063. Available at: <https://www.ncpe.ie/drugs/acalabrutinib-calquence-hta-id-20063/>. Accessed: 02.11.2021.
27. Davids MS, Telford C, Abhyankar S, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of safety and efficacy of acalabrutinib versus other targeted therapies in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(10):2342-51. DOI:10.1080/10428194.2021.1913144
28. Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Efficacy and Tolerability Outcomes with Acalabrutinib versus Selected Comparators for patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Study Report 4 October 2019.
29. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smernost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
30. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, et al. The Prognostic Value of TP53 Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia Is Independent of Del17p13: Implications for Overall Survival and Chemorefractoriness. *Clin Cancer Res*. 2009;15(3):995-1004. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-1630
31. Михайлова Н.Б., Калашникова О.Б., и др. Ведение пациентов с хроническим лимфолейкозом. Опыт ПСПбГМУ (поликлиника с КДЦ и НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой) [Mikhailova NB, Kalashnikova OB, et al. Vedenie patsientov s khronicheskim limfoleikozom. Opyt PSPbGMU (poliklinika s KDTs i NII DOGIT im. R.M. Gorbachevoi) (in Russian)].
32. Поддубная И.В., Бялик Т.Е., Глонина Н.Н., и др. Экспертный совет. Роль ингибиторов тирозинкиназы Брутона II поколения в лечении хронического лимфолейкоза. Резолюция. *Современная Онкология*. 2019;21(4):45-7 [Poddubnaya IV, Bialik T., Glonina NN, et al. The role of second generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Resolution. *Journal of Modern Oncology*. 2019;21(4):45-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2019.4.190725
33. Zenz T, Häbe S, Denzel T, et al. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood*. 2009;114(13):2589-97. DOI:10.1182/blood-2009-05-224071
34. Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:61. DOI:10.1186/1471-2288-11-61
35. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, et al. Methods for population-adjusted indirect comparisons in health technology appraisal. *Med Decis Making*. 2018;38(2):200-11. DOI:10.1177/0272989X17725740
36. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Eng J Med*. 2019;380(23):2225-36. DOI:10.1056/NEJMoa1815281
37. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et al. Venetoclax-Obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 4-year follow-up analysis of the randomized CLL14 study. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4049-60. DOI:10.1200/JCO.21.01181
38. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269-77. DOI:10.1200/JCO.18.01580



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021

Роль фармакогенетических факторов в развитии побочных эффектов метотрексата при лечении злокачественных опухолей

Т.Т. Валиев^{✉1,2}, В.В. Семенова^{1,3}, А.Ю. Иконникова³, А.А. Петрова³, Т.С. Бельшева¹, Т.В. Наседкина³

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

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

³ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия

Аннотация

Метотрексат (МТХ) является одним из основных химиотерапевтических агентов, определяющих высокую эффективность программ лечения острых лимфобластных лейкозов и неходжкинских лимфом. Обратной стороной высокой противоопухолевой активности МТХ являются побочные эффекты, для предупреждения которых требуется проведение сопроводительной терапии. Но даже современная сопроводительная терапия в ряде случаев не позволяет избежать развития тяжелых токсических повреждений со стороны кожи и слизистых оболочек, нервной системы, почек, печени. Фармакокинетика МТХ демонстрирует значительную индивидуальную вариабельность, что может быть отражением генетической изменчивости. Многочисленные фармакогенетические исследования оценивали влияние полиморфизма генов, участвующих в метаболизме МТХ, на фармакокинетику МТХ и развитие токсических проявлений с целью улучшить результаты лечения пациентов и снизить токсичность препарата. В настоящем обзоре рассмотрен вклад в развитие токсичности МТХ полиморфных вариантов в ключевых генах метаболизма МТХ (*ATIC*, *DHFR*, *GGH*, *FPGS*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *TYMS*) и генах белков-транспортеров (*ABCB1*, *ABCG2*, *ABCC2*, *ABCC4*, *SLC19A1*, *SLCO1B1*). Наибольшее влияние на фармакокинетику МТХ оказывают полиморфные маркеры в гене *SLCO1B1*.

Ключевые слова: метотрексат, фармакогенетика, генетический полиморфизм, фолатный цикл, побочные эффекты

Для цитирования: Валиев Т.Т., Семенова В.В., Иконникова А.Ю., Петрова А.А., Бельшева Т.С., Наседкина Т.В. Роль фармакогенетических факторов в развитии побочных эффектов метотрексата при лечении злокачественных опухолей. Современная Онкология. 2021;23(4):622–627. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201127

Введение

История терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и лимфом началась около 70 лет назад, когда S. Farber применил амептерин (метотрексат – МТХ) и получил первые временные ремиссии [1]. По мере появления новых противоопухолевых препаратов (6-меркаптопурин, преднизолон/дексаметазон, L-аспарагиназа, доксорубин/даунорубин, этопозид, циклофосфамид/ифосфамид, цитарабин, винкристин), определения их оптимальной дозировки и разработки режимов сопроводительной терапии показатели многолетней выживаемости при ОЛЛ и лимфомах у детей превысили 90% даже при прогностически неблагоприятных группах риска [2–4].

Одним из основных препаратов, определивших успех в лечении лимфопролиферативных заболеваний, стал МТХ,

вводимый как внутривенно, интратекально, так и внутримышечно и перорально [5–7]. В лечении ОЛЛ МТХ используется на всех этапах терапии: индукции ремиссии, консолидации и поддерживающей терапии, при этом дозы, используемые в разных протоколах и на различных этапах лечения или ветвях, могут заметно отличаться [6, 7]. Терапия МТХ в высоких дозах (1000–5000 мг/м²) требует массивной инфузионной терапии щелочными растворами, введения антидота МТХ (фолината кальция) и динамического лекарственного мониторинга [6, 7]. Однако, несмотря на весь спектр сопроводительных мероприятий, МТХ способен вызывать осложнения, проявляющиеся тяжелыми мукозитами, дерматологической токсичностью, нейро- (3,8–4,1%; включая лейкоэнцефалопатию), гепато- (7,2%) и нефротоксичностью (0,01–1,8%). В 17,7–32,2% случаев

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, зав. отд-нием онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов №1) НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Семенова Вера Владимировна – аспирант лаб. биологических микрочипов ФГБУН «ИМБ им. В.А. Энгельгардта», врач-генетик НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: sulphuridum@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9705-1001

Иконникова Анна Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. биологических микрочипов ФГБУН «ИМБ им. В.А. Энгельгардта». ORCID: 0000-0002-8434-5916

Петрова Алиса Александровна – студент, лаб. биологических микрочипов ФГБУН «ИМБ им. В.А. Энгельгардта». E-mail: alisa7397396@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7536-5683

Бельшева Татьяна Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: klinderma@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5911-553X

Наседкина Татьяна Васильевна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. биологических микрочипов ФГБУН «ИМБ им. В.А. Энгельгардта». E-mail: tanased06@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2642-4202

✉ Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Vera V. Semenova – Graduate Student, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: sulphuridum@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9705-1001

Anna Yu. Ikonnikova – junior researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology. ORCID: 0000-0002-8434-5916

Alisa A. Petrova – Student, Engelhardt Institute of Molecular Biology. E-mail: alisa7397396@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7536-5683

Tatiana S. Belysheva – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: klinderma@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5911-553X

Tatiana V. Nasedkina – D. Sci. (Biol.), Engelhardt Institute of Molecular Biology. E-mail: tanased06@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2642-4202

Role of pharmacogenetic factors in the development of side effects of methotrexate in the treatment of malignant tumors: A review

Timur T. Valiev^{1,2}, Vera V. Semenova^{1,3}, Anna Yu. Ikonnikova³, Alisa A. Petrova³, Tatiana S. Belysheva¹, Tatiana V. Nasedkina³

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

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

³Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russia

Abstract

Methotrexate (MTX) is one of the main chemotherapeutic agents that has determined the high effectiveness of protocols for the treatment of acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphomas. The reverse side of the high anti-tumor activity of MTX is the adverse reactions, which require accompanying preventive therapy. But even modern accompanying therapy in some cases does not avoid severe toxicity from the skin and mucous membranes, nervous system, kidneys, liver. MTX pharmacokinetics exhibits significant individual variability, which may be a reflection of genetic variability. Numerous pharmacogenetic studies have evaluated the effect of polymorphism of various genes involved in MTX metabolism on MTX pharmacokinetics and the development of toxic manifestations in order to improve patient outcomes and decrease drug toxicity. This review presents impact of key metabolic MTX genes (*ATIC*, *DHFR*, *GGH*, *FPGS*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *TYMS*) and transporter proteins genes (*ABCB1*, *ABCG2*, *ABCC2*, *ABCC4*, *SLC19A1*, *SLCO1B1*) in the development of MTX side effects. Polymorphic markers in *SLCO1B1* gene have the most influence with MTX pharmacokinetic.

Keywords: methotrexate, pharmacogenetics, genetic polymorphism, folate cycle, side effects

For citation: Valiev TT, Semenova VV, Ikonnikova AY, Petrova AA, Belysheva TS, Nasedkina TV. Role of pharmacogenetic factors in the development of side effects of methotrexate in the treatment of malignant tumors: A review. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):622–627. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201127

токсические проявления служат причиной несвоевременного начала очередного курса терапии или вынужденной редукции дозы MTX [8–10]. Степень выраженности токсических проявлений напрямую коррелирует с концентрацией MTX в плазме крови, при этом все большую роль в различном проявлении токсичности отводят индивидуальной гетерогенности генетических факторов, вовлеченных в метаболизм лекарственных препаратов. Одно из направлений научного поиска для снижения токсичности препарата лежит в области персонализированной фармакотерапии, позволяющей прогнозировать особенности кинетики MTX и, соответственно, риск развития токсических осложнений у каждого пациента на основе данных о его генотипе.

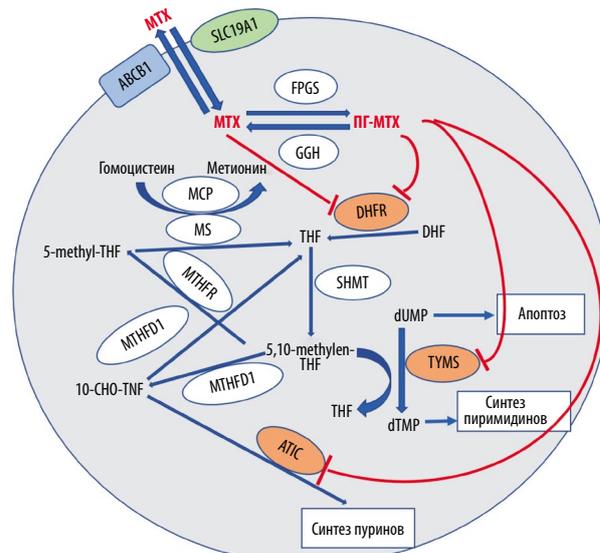
Внутриклеточный метаболизм и транспорт MTX

MTX является антиметаболитом из группы структурных аналогов фолиевой кислоты. Активный перенос MTX через клеточную мембрану в обоих направлениях осуществляется с использованием трансмембранной транспортной системы, опосредованной белками-носителями [11]. Эта система включает сеть белков-транспортеров, которые принадлежат двум основным суперсемействам: транспортерам (переносчикам) растворенных веществ (solute carrier – SLC) и АТФ-связывающим кассетным транспортерам (ATP-binding cassette – ABC). Большой частью MTX попадает в клетку при участии белка-переносчика восстановленных фолатов 1 (reduced folate carrier 1 – RFC-1) или SLC19A1 [12]. Внутри клеток MTX превращается в MTX-полиглутамат (ПГ-MTX) за счет последовательного добавления остатков глутаминовой кислоты с помощью фермента фолиполиглутамат синтетазы (FPGS). Полиглутамирование способствует удержанию MTX в клетке, усиливая его ингибирующее воздействие на фолатный, метиониновый и аденозиновый метаболические пути, а также de novo синтез пуринов и пиримидинов, что является ключевым звеном противопролиферативного и антипролиферативного терапевтического эффекта MTX [13–15]. В то же время фермент γ -глутамил-гидролаза (γ -glutamyl hydrolase – GGH) способен отщеплять остатки глутаминовой кислоты от ПГ-MTX, что позволяет выводить MTX из клетки при участии ABC-транспор-

теров [15]. Белки-транспортеры экспрессируются в разных тканях и оказывают значительный эффект на фармакокинетику MTX, в том числе на его абсорбцию, распределение и элиминацию (рис. 1) [11, 15, 16].

ПГ-MTX оказывает прямое ингибирующее действие на 3 основных фермента: тимидилат синтазу (TYMS), дигидрофолатредуктазу (DHFR) и 5-аминоимдазол-4-карбок-

Рис. 1. Упрощенная схема внутриклеточного метаболизма MTX. MTX попадает в клетку с помощью белка-транспортера SLC19A1, далее переходит в полиглутаматную форму ПГ-MTX и ингибирует DHFR, TYMS, ATIC. Выведение MTX из клетки происходит посредством белков-транспортеров семейства ABC (адаптировано [17]).
Fig. 1. Simplified scheme of intracellular metabolism of MTX. MTX enters the cell through SLC19A1, after that, MTX is transformed into polyglutamate form and inhibits DHFR, TYMS, ATIC. The removal of MTX from the cell is performed by means of membrane transporters ABC (adapted [17]).



Примечание. ABCB1 – АТФ-связывающий кассетный транспортер В1, 5-methyl-THF – 5-метил-тетрагидрофолат, 5,10-methylen-THF – 5,10-метилен-тетрагидрофолат, 10-CHO-THF – 10-формилтетрагидрофолат, SLC19A1 – переносчик растворенных веществ 1 семейства 19, SHMT – серин гидроксиметилтрансфераза.

самид рибонуклеотид трансформилазу (АТIC). TYMS катализирует превращение дезоксиуридинмонофосфата (dUMP) в дезокситимидинмонофосфат (dTMP) в метаболическом пути синтеза пиримидинов de novo. Подавление активности фермента приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот, что влечет за собой торможение пролиферации и гибель клетки [17, 18]. Ингибирование DHFR блокирует превращение дигидрофолата (dihydrofolate – DHF) в тетрагидрофолат (tetrahydrofolate – THF), что ведет к нарушениям синтеза ДНК и образования метионина и, в свою очередь, влияет на процессы метилирования. Ингибирующее действие MTX на АТIC приводит к нарушению синтеза пуринов и повышению уровня внеклеточного аденозина, который проявляет выраженные противовоспалительные медиаторные свойства [19]. Также предполагается, что через аденозиновый путь частично реализуется антипролиферативный эффект MTX [13].

Из организма MTX выводится преимущественно через почки путем гломерулярной фильтрации и активной секреции в почечных канальцах. В этом процессе принимает участие ряд белков-переносчиков, имеющих средство к MTX (SLC22A6, SLC22A8, SLC19A1, ABCG2, ABCC2, ABCC4) [11, 15]. Около 10% MTX выводится с желчью с последующей реабсорбцией в кишечнике.

Молекулярные механизмы развития токсичности

Основной механизм развития токсичности MTX обусловлен его неизбирательным воздействием на клетки организма. Действуя на ферменты-участники фолатного цикла, MTX ингибирует синтез нуклеиновых кислот, необходимых для пролиферации не только опухолевых, но и нормальных клеток. Это оказывает негативный эффект преимущественно на те органы и ткани, для которых характерна высокая пролиферативная активность, что способствует развитию кожной токсичности, мукозитов, гепатотоксичности, цитопении и т.д. [11, 14, 17]. Кроме того, что полиглутаматная форма MTX является активным метаболитом, участвующим в различных внутриклеточных процессах, ПГ-MTX способен вызывать оксидативный стресс путем индукции перекисного окисления липидов, активировать провоспалительные сигнальные пути, индуцировать апоптоз клеток. Как предполагается, по такому пути реализуется механизм развития MTX-индуцированной гепатотоксичности [20].

Вариабельность проявлений токсических эффектов MTX у разных пациентов может быть обусловлена полиморфизмом белков-переносчиков в различных тканях, которые отвечают за транспорт MTX через клеточную мембрану и его элиминацию (табл. 1). От скорости этих процессов может зависеть продолжительность экспозиции MTX в клетке и, как следствие, выраженность проявлений токсичности [21].

Вклад в развитие токсичности может также вносить вариабельность активности ферментов, вовлеченных в метаболизм MTX, или его производных (АТIC, DHFR, FPGS, GGH, MTHFR, MC, MCP, TYMS). Одним из таких ферментов является метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). MTHFR участвует в превращении 5,10-метилентетрагидрофолата, необходимого для синтеза пурина и тимидина, в 5-метилтетрагидрофолат, имеющий важное значение для синтеза белков и метилирования ДНК. Нарушение соотношения различных производных фолиевой кислоты вследствие изменения активности MTHFR, в частности неполное превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, может влиять на устойчивость клеток к действию MTX и повышать риск развития токсичности [18].

Фармакогенетические предикторы токсичности

К настоящему времени проведены многочисленные клинические исследования, направленные на поиск генетических маркеров, которые могут влиять на индивидуальные различия в фармакокинетике MTX, а также на риск разви-

Таблица 1. Белки-переносчики, участвующие в активном транспорте MTX в различных системах организма (адаптировано [11, 15])
Table 1. Transporter proteins involved in active MTX transport in different body systems (adapted [11, 15])

Орган	Транспорт внутрь клетки	Выведение из клетки
ЖКТ	SLC19A1, SLC46A1, FOLR1, SLC01A2	ABCC2, ABCB1, ABCG2 (транспорт в просвет ЖКТ), ABCC1, ABCC3 (транспорт в кровяное русло)
Почки	SLC22A6, SLC22A8	ABCC2, ABCC4, ABCG2
Печень	SLC19A1, SLC01B1, SLC01B3	ABCC3, ABCC4 (транспорт в кровяное русло), ABCC2, ABCB1 (выведение с желчью)
Центральная нервная система	SLC22A6, SLC22A8	ABCB1 (экскреция в цереброспинальную жидкость), ABCC1, ABCC4 (транспорт через гематоэнцефалический барьер)

тия тяжелой токсичности. Основным подходом в этих исследованиях в настоящее время является изучение маркеров в генах-кандидатах, вовлеченных в метаболизм MTX [13, 17, 18, 22]. Также проводится полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies – GWAS), направленный на исследование ассоциаций между генетическими вариантами и фармакокинетикой MTX [23–25]. В результате исследований GWAS выявлен ряд полиморфизмов в гене *SLCO1B1*, ассоциированных с различной скоростью выведения MTX из организма. На сегодняшний день наиболее изучено влияние полиморфных вариантов в генах, участвующих в метаболизме фолиевой кислоты (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR* и др.), и генах белков-транспортёров семейств SLC и ABC.

Ген *MTHFR*. Среди множества известных полиморфизмов гена *MTHFR* наиболее изученными являются полиморфные маркеры C677T (rs1801133) и A1298C (rs1801131) [18, 19], однако результаты исследований зачастую противоречивы. Проведены метаанализы, которые показали значимые ассоциации между наличием аллеля *MTHFR* 677T и печеночной токсичностью, миелосупрессией, оральным мукозитом, желудочно-кишечной токсичностью, нейротоксичностью и кожной токсичностью [26, 27]. Также получены данные о роли полиморфизма *MTHFR* A1298C в развитии кожной токсичности и лейкопении [27]. В других метаанализах эти ассоциации не нашли подтверждения [28, 29], и, таким образом, на сегодняшний день не имеется четко установленных корреляций между полиморфизмом гена *MTHFR* и токсичностью MTX. Однако стоит отметить, что в базе данных Pharmgkb.org (<https://www.pharmgkb.org>) маркеру *MTHFR* C677T (rs1801133) присвоен довольно высокий уровень доказательности – 2А.

Также в качестве генов-кандидатов рассматривают другие гены, которые кодируют белки-участники метаболических путей, связанных с MTX: *ATIC*, *DHFR*, *GGH*, *FPGS*, *MTR*, *MTRR*, *TYMS* [13, 14, 21].

Ген *ATIC* кодирует АТIC, ключевой фермент синтеза пуринов. Наиболее изучен полиморфизм АТIC с.347C>G (rs2372536). Выявлена ассоциация между АТIC 347 GG и GC генотипами и токсичностью MTX у пациентов европейского происхождения с ревматоидным артритом [30]. Однако в исследованиях GWAS связи между этим полиморфизмом и фармакокинетикой MTX не обнаружено [23–25].

Ген *DHFR* кодирует фермент DHFR, который конвертирует DHF в THF (см. рис. 1). DHFR является фармакодинамической мишенью MTX, который связывается с этим ферментом в 1000 раз эффективнее, чем фолаты. В ряде исследований не выявлено влияния полиморфизмов в этом гене на фармакокинетическую MTX [23–25, 31]. При анализе полиморфизмов в промоторной области гена *DHFR* показано, что дети с ОЛЛ, носители генотипа -680AA (rs442767), чаще

имели эпизоды тяжелой нейтропении и, соответственно, перерывы в лечении по сравнению с носителями CC и CG генотипов на этапе поддерживающей терапии [32].

Ген *GGH* кодирует фермент GGH, который гидролизует полиглутаматную форму MTX до MTX. Наиболее изучен полиморфизм rs3758149 (-401C>T), расположенный в промоторной области, регулирующей экспрессию гена. Показано, что у пациентов с ОЛЛ, имеющих генотип CC (rs3758149), уровень MTX в плазме крови значительно ниже, чем у носителей TC и TT генотипов [33, 34].

Ген *FPGS* кодирует фермент FPGS, который превращает MTX в ПГ-MTX. Потеря функции этого фермента приводит к снижению внутриклеточной концентрации MTX и резистентности к терапии [35]. Отмечено, что наличие генотипа GG (rs1544105) у пациентов с ОЛЛ приводит к более быстрому снижению концентрации MTX в сыворотке крови через 24 ч после введения по сравнению с AA и AG генотипами [33, 36]. При этом эффективность химиотерапии и, соответственно, общая выживаемость выше у пациентов с генотипом AA, для которых характерен более высокий уровень MTX [36].

Ген *MTR* кодирует витамин B₁₂-зависимую метионин синтазу – MC (5-метилтетрагидрофолат гомоцистеин S-метилтрансферазу); см. рис. 1. MC катализирует метилирование гомоцистеина в метионин с одновременным превращением 5-метил-тетрагидрофолата в THF [35]. Наиболее изучен полиморфизм rs1805087 (с.2756A>G). В большинстве исследований не удалось установить связь между этим полиморфизмом и кинетикой MTX [23–25, 37].

Ген *MTRR* кодирует фермент метионин синтаза редуктазу – MPC (5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин метилтрансфераза редуктаза), который катализирует восстановление метилкобаламина (одна из форм витамина B₁₂), являющегося кофактором для MC. Наиболее известен полиморфизм rs1801394 (с.66A>G). При исследовании кинетики MTX в зависимости от генотипа у детей с ОЛЛ, получавших высокие дозы препарата, показано, что у носителей AA генотипа (дикий тип) выявляется более высокий уровень MTX в плазме через 24 ч после введения по сравнению с AG и GG генотипами [38]. В этой же работе не обнаружено связи между концентрацией MTX в плазме и развитием мукозита. В дальнейшем проведенный метаанализ показал, что полиморфизм *MTRR* с.66A>G ассоциирован с развитием мукозита у пациентов, получавших терапию MTX [39].

Ген *TYMS* кодирует фермент тимидилат синтазу, который необходим для синтеза de novo пиримидиновых нуклеотидов (см. рис. 1). ПГ-MTX ингибирует фермент и тем самым блокирует образование dTMP из dUMP. Низкая экспрессия *TYMS* в бластных клетках при ОЛЛ связана со снижением антилейкемического эффекта MTX и повышенным риском рецидива [40]. Наиболее изучены полиморфизмы rs34743033 и rs34489327. Полиморфизм rs34743033 представлен разным количеством (двойных, 2R или тройных, 3R) повторов длиной 28 пар оснований, расположенных в 5'-нетранслируемой области (5'-UTR), соответствующие генотипы – 2R/2R, 2R/3R и 3R/3R. Более высокое число повторов приводит к повышенной экспрессии *TYMS* и, возможно, резистентности к терапии MTX и риску развития рецидива [41]. Другой важный полиморфизм rs34489327 представлен делецией 6 нуклеотидов (TTAAAG) в 3'-нетранслируемой области (3'-UTR). Наличие делеции уменьшает стабильность мРНК и приводит к снижению уровня *TYMS* соответственно. Так как этот фермент является одной из основных мишеней действия MTX, высокий уровень *TYMS* может предрасполагать к отсутствию ответа на терапию MTX [42].

В одной из обзорных работ проанализированы данные о влиянии полиморфизмов в генах белков-транспортёров *ABCB1*, *ABCG2*, *ABCC2*, *ABCC3*, *ABCC4*, *SLC19A1*, *SLCO1A2*, *SLCO1B1* на фармакокинетику MTX [37]. Наибольшее число исследований касалось следующих маркеров.

Ген *ABCB1* (rs1045642). Ген кодирует АТФ-зависимый транспортёр, который экспрессируется в печени, почках и

желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Аллель T (rs1045642) в ряде работ связан со снижением клиренса MTX.

Ген *ABCG2* (rs2231142). Ген кодирует АТФ-зависимый транспортёр, который экспрессируется в ЖКТ. Аллель A (rs2231142) связан со снижением клиренса MTX в ряде исследований.

Ген *ABCC2* (rs3740065, rs3740066, rs1717620). Ген экспрессируется в клетках печени и почек. Аллель T (rs1717620) в разных исследованиях связан как с повышенным, так и со сниженным клиренсом MTX, в других работах не показана данной взаимосвязи. Аналогичная картина наблюдалась в отношении аллеля C (rs3740065), а также полиморфизма rs3740066.

Ген *ABCC4* (rs868853, rs9516519, rs10219913). Аллель C (rs10219913) и аллель G (rs7317112) ассоциированы со сниженным клиренсом MTX. Напротив, rs868853C и rs9516519G сопровождалась повышенным клиренсом MTX.

Ген *SLC19A1* (rs1051266, rs61510559). Ген кодирует повсеместно экспрессируемый белок-транспортёр, который опосредует поглощение эндогенных восстановленных фолатов и антифолатных ксенобиотиков. Наиболее изучен rs1051266. Аллель A (rs1051266) в разных исследованиях показывал ассоциацию как со сниженным, так и с повышенным клиренсом MTX.

Ген *SLCO1B1* (rs4149056, rs4149009, rs10841753, rs11045818, rs11045872, rs11045879, rs2306283, rs4149081). Ген экспрессируется исключительно клетками печени, где он расположен на базолатеральной мембране гепатоцитов. Субстратами транспортёра являются эндогенные молекулы, такие как билирубин и эстрогены, а также лекарственные препараты, в первую очередь статины и MTX. Исследователи пришли к выводу, что только для этого гена достоверно продемонстрировано влияние на фармакокинетику MTX. Наиболее часто исследуют полиморфизм rs4149056 (с.521T>C). Замена тимидина T на цитозин C уменьшает количество транспортёра на поверхности клетки, что приводит к заметному снижению транспорта MTX in vitro и снижению клиренса MTX in vivo [25]. Другие полиморфизмы в гене *SLCO1B1* также являются клинически значимыми. Маркеры rs4149056 (генотип TT или TC) и rs11045879 (генотип CC и TC) в гене *SLCO1B1* связаны со снижением клиренса при высокодозной терапии MTX в сочетании с более низкой частотой желудочно-кишечной токсичности и в некоторых случаях с повышенной нефро- и гепатотоксичностью [43]. Пациентам с генотипами повышенного риска могут быть рекомендованы более длительное защелачивание вводимых вместе с MTX инфузионных растворов, более продолжительное проведение инфузионной терапии и введение фолиата кальция [44].

Перспективы исследования маркеров токсичности в клинической практике

Токсичность MTX является потенциально опасным для жизни событием при лечении злокачественных опухолей [45]. Несмотря на то, что руководства по идентификации и оценке токсичности MTX [46] интегрированы в современные протоколы лечения злокачественных опухолей у взрослых и детей, они нуждаются в научном обоснованном пересмотре и постоянной модернизации. Современный уровень наших знаний показывает, что фармакогенетика MTX представляет собой достаточно сложную область исследований, поскольку метаболические пути MTX и фолатного цикла вовлекают большое количество ферментов и белков-транспортёров, участвующих в различных ветвях этого процесса [47]. Эти белки кодируются полиморфными генами, таким образом, полиморфизм на генетическом уровне реализуется в различной скорости течения метаболических процессов. Также наблюдаются «ген-генные» взаимодействия, которые могут способствовать развитию сложных взаимосвязей между участниками метаболических путей [48].

Кроме того, существуют взаимодействия между генами и нутриентами, а также очевидна модифицирующая роль диетических компонентов в сложном механизме фолатного

цикла [49]. Использование метода полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) пока не принесло существенных успехов в определении действенных маркеров токсичности МТХ из-за ограниченной статистической мощности. Подход, связанный с анализом генов-кандидатов, не способен идентифицировать новые гены и генетические варианты, которые могут быть использованы в качестве мишеней для лекарств или прогностических маркеров [50], таким образом, он не дает возможности учитывать все соответствующие аспекты метаболизма МТХ. Тем не менее постоянный технологический прогресс предоставляет нам все больше геномных и клинических данных, которые могут помочь исследователям понять и прогнозировать побочные реакции на терапию, а также способствовать достижению более высоких показателей терапии опухолевых заболеваний. Молекулярное профилирование ДНК пациентов с использованием высокопроизводительного секвенирования, как предполага-

ется, позволит создать надежные генетические панели для рутинного клинического фармакогенетического тестирования. Фармакогенетическое тестирование может назначаться перед введением цитотоксических лекарственных средств, комбинаций лекарственных препаратов, используемых в различных фазах химиотерапевтических протоколов при злокачественных новообразованиях [51]. Внедрение персонализированного лечения в повседневную клиническую практику является длительным и сложным процессом, тем не менее есть основания полагать, что индивидуализация протоколов лечения злокачественных новообразований достижима и позволит уменьшить тяжелые проявления токсичности химиопрепаратов, в том числе МТХ.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Махонova Л.А. Современные методы лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1963; с. 14 [Mahonova LA. Sovremeniye metody lecheniya ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 1963; p. 14 (in Russian)].
- Demidowicz E, Pogorzała M, Łęcka M, et al. Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia: sixty years of progress. *Anticancer Res.* 2019;39(9):5203-7. DOI:10.21873/anticancerres.13717
- Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(4):35-41 [Valiev TT. Lymphoma Berkitta u detey: 30 let terapii. *Pediatriya. Zhurnal im. GN Speranskogo.* 2020;99(4):35-41 (in Russian)].
- Kara MK, Peter DC, Qinglin P, et al. Response-adapted Therapy for the Treatment of Children with Newly Diagnosed High risk Hodgkin lymphoma (AHOD0831): a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol.* 2019;187(1):39-48. DOI:10.1111/bjh.16014
- Sakura T, Hayakawa F, Sugiura I, et al. High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG. *Leukemia.* 2018;32(3):626-32. DOI:10.1038/leu.2017.283
- ALL IC-BFM 2009. A randomized trial of the I-BFM-SG for the management of childhood non-B acute lymphoblastic leukemia final version of therapy protocol from August-14-2009. Available at: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf. Accessed: 28.02.2020 (in Russian)].
- ALL-MB 2015. Режим доступа: <https://fnkc.ru/docs/ALLMB2015.pdf>. Ссылка активна на 22.09.2021 [ALL-MB 2015. Available at: <https://fnkc.ru/docs/ALLMB2015.pdf>. Accessed: 22.09.2021 (in Russian)].
- Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, et al. Methotrexate-induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2014;32(9):949-59. DOI:10.1200/JCO.2013.53.0808
- Schmiegelow K, Klaus Müller K, Mogensen SS, et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *F1000Res.* 2017;6:444. DOI:10.12688/f1000research.10768.1
- Sajith M, Pawar A, Bafna V, et al. Serum methotrexate level and side effects of high dose methotrexate infusion in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020;36(1):51-8. DOI:10.1007/s12288-019-01144-3
- Lima A, Sousa H, Monteiro J, et al. Genetic polymorphisms in low-dose methotrexate transporters: current relevance as methotrexate therapeutic outcome biomarkers. *Pharmacogenomics.* 2014;15(12):1611-35. DOI:10.2217/pgs.14.116
- Fowler B. The folate cycle and disease in humans. *Kidney Int Suppl.* 2001;78:S221-9. DOI:10.1046/j.1523-1755.2001.59780221.x
- Suthandiram S, Gan GG, Zain SM, et al. Effect of polymorphisms within methotrexate pathway genes on methotrexate toxicity and plasma levels in adults with hematological malignancies. *Pharmacogenomics.* 2014;15(11):1479-94. DOI:10.2217/pgs.14.97
- Cao M, Guo M, Wu DQ, Meng L. Pharmacogenomics of Methotrexate: current status and future outlook. *Curr Drug Metab.* 2018;19(14):1182-7. DOI:10.2174/1389200219666171227201047
- Mikkelsen TS, Thorn CF, Yang JJ, et al. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(10):679-86. DOI:10.1097/FPC.0b013e328343d93
- Inoue K, Yuasa H. Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy. *Drug Metab Pharmacokin.* 2014;29(1):12-9. DOI:10.2133/dmpk.dmpk-13-rv-119
- Esmaili MA, Kazemi A, Faranoush M, et al. Polymorphisms within methotrexate pathway genes: relationship between plasma methotrexate levels, toxicity experienced and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Basic Med Sci.* 2020;23(6):800-9. DOI:10.22038/ijbms.2020.41754.9858
- Lopez-Lopez E, Martin-Guerrero I, Ballesteros J, Garcia-Orad A. A systematic review and meta-analysis of MTHFR polymorphisms in methotrexate toxicity prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(6):498-506. DOI:10.1038/tpj.2012.44
- Fukushima H, Fukushima T, Sakai A, et al. Polymorphisms of MTHFR associated with higher relapse/death ratio and delayed weekly MTX administration in pediatric lymphoid malignancies. *Leuk Res Treatment.* 2013;2013:238528. DOI:10.1155/2013/238528
- Ezhilarasan D. Hepatotoxic potentials of methotrexate: understanding the possible toxicological molecular mechanisms. *Toxicology.* 2021;458:152840. DOI:10.1016/j.tox.2021.152840
- Bernsen EC, Hagleitner MM, Kouwenberg TW, Hanff LM. Pharmacogenomics as a tool to limit acute and long-term adverse effects of chemotherapeutics: an update in pediatric oncology. *Front Pharmacol.* 2020;11:1184. DOI:10.3389/fphar.2020.01184
- Stamp LK, Roberts RL. Effect of genetic polymorphisms in the folate pathway on methotrexate therapy in rheumatic diseases. *Pharmacogenomics.* 2011;12(10):1449-63. DOI:10.2217/pgs.11.86
- Trevino LR, Shimasaki N, Yang W, et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5972-8. DOI:10.1200/JCO.2008.20.4156
- Ramsey LB, Panetta JC, Smith C, et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLC01B1. *Blood.* 2013;121(6):898-904. DOI:10.1182/blood-2012-08-452839
- Ramsey LB, Bruun GH, Yang W, et al. Rare versus common variants in pharmacogenetics: SLC01B1 variation and methotrexate disposition. *Genome Res.* 2012;22(1):1-8. DOI:10.1101/gr.129668.111
- Spyridopoulou KP, Dimou NL, Hamdrakas SJ, Bagos PG. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and their association with methotrexate toxicity: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;22(2):117-33. DOI:10.1097/FPC.0b013e32834ded2a
- Campbell JM, Bateman E, Stephenson MD, et al. Methotrexate-induced toxicity pharmacogenetics: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(1):27-39. DOI:10.1007/s00280-016-3043-5
- Umerez M, Gutierrez-Camino A, Muñoz-Maldonado C, et al. MTHFR polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence on methotrexate therapy. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017;10:69-78. DOI:10.2147/PGPM.S107047
- Yao P, He X, Zhang R, et al. The influence of MTHFR genetic polymorphisms on adverse reactions after methotrexate in patients with hematological malignancies: a meta-analysis. *Hematology.* 2019;24(1):10-9. DOI:10.1080/10245332.2018.1500750
- Lee YH, Bae SC. Association of the ATIC 347 C/G polymorphism with responsiveness to and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2016;36(11):1591-9. DOI:10.1007/s00296-016-3523-2
- Cheng Y, Chen MH, Zhuang Q, et al. Genetic factors involved in delayed methotrexate elimination in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(5):e28858. DOI:10.1002/pbc.28858

32. Gervasini G, de Murillo SG, Jiménez M, et al. Dihydrofolate reductase genetic polymorphisms affect methotrexate dose requirements in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia on maintenance therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(8):589-95. DOI:10.1097/MPH.0000000000000908
33. Wang SM, Sun LL, Zeng WX, et al. Influence of genetic polymorphisms of FPGS, GGH, and MTHFR on serum methotrexate levels in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(2):283-9. DOI:10.1007/s00280-014-2507-8
34. Hegyi M, Arany A, Semsei AF, et al. Pharmacogenetic analysis of high-dose methotrexate treatment in children with osteosarcoma. *Oncotarget*. 2017;8(6):9388-98. DOI:10.18632/oncotarget.11543
35. Uhlen M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347(6220):1260419. DOI:10.1126/science.1260419
36. Huang Z, Tong HF, Li Y, et al. Effect of the polymorphism of folylpolyglutamate synthetase on treatment of high-dose methotrexate in pediatric patients with acute lymphocytic leukemia. *Med Sci Monit*. 2016;22:4967-73. DOI:10.12659/msm.899021
37. Taylor ZL, Vang J, Lopez-Lopez E, et al. Systematic review of pharmacogenetic factors that influence high-dose methotrexate pharmacokinetics in pediatric Malignancies. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2837. DOI:10.3390/cancers13112837
38. den Hoed MA, Lopez-Lopez E, te Winkel ML, et al. Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(3):248-54. DOI:10.1038/tpj.2014.63
39. Maagdenberg H, Oosterom N, Zanen J, et al. Genetic variants associated with methotrexate-induced mucositis in cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;161:103312. DOI:10.1016/j.critrevonc.2021.103312
40. Sorich MJ, Pottier N, Pei D, et al. In vivo response to methotrexate forecasts outcome of acute lymphoblastic leukemia and has a distinct gene expression profile. *PLoS Med*. 2008;5(4):e83. DOI:10.1371/journal.pmed.0050083
41. Pietrzyk JJ, Bik-Multanowski M, Skoczen S, et al. Polymorphism of the thymidylate synthase gene and risk of relapse in childhood ALL. *Leuk Res*. 2011;35(11):1464-6. DOI:10.1016/j.leukres.2011.04.007
42. de Beaumais TA, Jacqz-Aigrain E. Intracellular disposition of methotrexate in acute lymphoblastic leukemia in children. *Curr Drug Metab*. 2012;13(6):822-34. DOI:10.2174/138920012800840400
43. Roszkiewicz J, Michałek D, Ryk A, et al. SLC01B1 variants as predictors of methotrexate-related toxicity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2021;50(3):213-7. DOI:10.1080/03009742.2020.1818821
44. Mlakar V, Huezio-Diaz Curtis P, Satyanarayana Uppugunduri CR, et al. Pharmacogenomics in pediatric oncology: review of gene-drug associations for clinical use. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1502. DOI:10.3390/ijms17091502
45. Yousef AM, Farhad R, Alshamaseen D, et al. Folate pathway genetic polymorphisms modulate methotrexate-induced toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(4):755-762. DOI:10.1007/s00280-019-03776-8
46. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria Manual; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 1999; p. 1-29.
47. Assaraf Y. The role of multidrug resistance efflux transporters in antifolate resistance and folate homeostasis. *Drug Resist Updat*. 2006;9(4-5):227-46. DOI:10.1016/j.drug.2006.09.001
48. Relton CL, Wilding CS, Pearce MS, et al. Gene-gene interaction in folate-related genes and risk of neural tube defects in a UK population. *J Med Genet*. 2004;41(4):256-60. DOI:10.1136/jmg.2003.010694
49. Zinck JW, MacFarlane AJ. Approaches for the identification of genetic modifiers of nutrient dependent phenotypes: examples from folate. *Front Nutr*. 2014;1:8. DOI:10.3389/fnut.2014.00008
50. Amos W, Driscoll E, Hoffman JI. Candidate genes versus genome-wide associations: which are better for detecting genetic susceptibility to infectious disease? *Proc Biol Sci*. 2011;278(1709):1183-8. DOI:10.1098/rspb.2010.1920.
51. Pavlovic S, Kotur N, Stankovic B, et al. Pharmacogenomic and pharmacotranscriptomic profiling of childhood acute lymphoblastic leukemia: paving the way to personalized treatment. *Genes (Basel)*. 2019;10(3):191. DOI:10.3390/genes10030191

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021



Эпидемиология и состояние оказания специализированной медицинской помощи больным Т-клеточными лимфомами кожи

А.А. Кубанов, А.Э. Карамова[✉], Е.В. Богданова, Л.Ф. Знаменская, А.А. Воронцова

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В Российской Федерации в настоящее время нет официальных статистических данных о заболеваемости Т-клеточными лимфомами кожи (ТКЛК) и их распространенности ввиду отсутствия выделения в рубриках лимфопрлиферативных заболеваний форм федерального государственного статистического наблюдения отдельных нозологий.

Цель. Получить и проанализировать данные о числе больных ТКЛК (грибовидным микозом и синдромом Сезари), находившихся на диспансерном наблюдении в медицинских организациях дерматовенерологического профиля в период с 2015 по 2020 г., демографических и клинико-эпидемиологических характеристиках, применяемых методах диагностики и терапии.

Материалы и методы. Для проведения исследования разработана анкета, позволяющая получить сведения о числе пациентов, которые наблюдались с диагнозами «грибовидный микоз» и «синдром Сезари» в медицинских организациях дерматовенерологического профиля субъектов РФ в период 2015–2020 гг., о демографических характеристиках, применяемых методах диагностики и терапии в изучаемой группе больных.

Результаты. Из 24 субъектов РФ получены данные о 163 больных ТКЛК, наблюдавшихся в медицинских организациях в период 2015–2020 гг. Из 35 субъектов получена информация об отсутствии больных ТКЛК, наблюдающихся в медицинских организациях дерматовенерологического профиля. Не представлены данные из 10 субъектов РФ. Из 163 больных у 144 (89%) установлен диагноз «грибовидный микоз», у 17 (10%) – «синдром Сезари», у 2 (1%) наблюдались другие формы ТКЛК. Данные по демографическим характеристикам, диагностике и терапии по поводу ТКЛК представлены для 155 из 167 больных. Показано, что в 44% случаев заболевание было выявлено дерматовенерологами, а диагноз чаще всего (39%) устанавливали онкологи. В 49% случаев диагноз установлен только на основании результатов гистологического исследования, иммуногистохимическое исследование и полимеразную цепную реакцию применяли в 33 и 3% случаев соответственно. Из 155 пациентов 52% находились под диспансерным наблюдением у онкологов, 41% – у гематологов, у дерматологов наблюдались 26% пациентов; 99 больных находились под наблюдением только у одного специалиста: 50 (32%) – у онколога, 40 (26%) – у гематолога, 9 (6%) – у дерматовенеролога. Девять (6%) больных находились под наблюдением трех специалистов. Информация о проводимой терапии имела у 92 (59%) из 155 больных. Наиболее часто применяемым методом лечения была химиотерапия – 72%, фототерапию получали 26%, одинаковый процент (18%) пришелся на назначение интерферона α2b и метотрексата, 1% пациентов получали лучевую терапию. На момент предоставления данных летальный исход зарегистрирован у 53 (34%) пациентов. Продолжительность заболевания с момента установления диагноза до наступления летального исхода составляла в среднем 3,5±5,0 года, медиана – 2 года, мода – 1 год.

Заключение. Впервые предпринята попытка обобщить данные о числе больных ТКЛК, описать их демографические и клинико-эпидемиологические характеристики, сведения о диагностике и терапии. Полученные предварительные результаты требуют дальнейшего уточнения в тесном сотрудничестве с профессиональными сообществами врачей-гематологов и врачей-онкологов.

Ключевые слова: Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, синдром Сезари, эпидемиология, демографическая характеристика

Для цитирования: Кубанов А.А., Карамова А.Э., Богданова Е.В., Знаменская Л.Ф., Воронцова А.А. Эпидемиология и состояние оказания специализированной медицинской помощи больным Т-клеточными лимфомами кожи. Современная Онкология. 2021;23(4):628–634. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201272

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Карамова Арфена Эдуардовна – канд. мед. наук, зав. отд. дерматологии ФГБУ ГНЦДК. E-mail: karamova@cnikvi.ru; ORCID: 0000-0003-3805-8489; SPIN-код: 3604-6491

[✉]Arfena E. Karamova – Cand. Sci. (Med.), State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: karamova@cnikvi.ru; ORCID: 0000-0003-3805-8489; SPIN code: 3604-6491

Кубанов Алексей Алексеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ГНЦДК. ORCID: 0000-0002-7625-0503; SPIN-код: 8771-4990

Alexey A. Kubanov – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS. ORCID: 0000-0002-7625-0503; SPIN code: 8771-4990

Богданова Елена Витальевна – канд. мед. наук, и.о. зав. научно-организационным отд. ФГБУ ГНЦДК. ORCID: 0000-0002-0662-2682; SPIN-код: 6372-2237

Elena V. Bogdanova – Cand. Sci. (Med.), State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-0662-2682; SPIN code: 6372-2237

Знаменская Людмила Федоровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. дерматологии ФГБУ ГНЦДК. ORCID: 0000-0002-2553-0484; SPIN-код: 9552-7850

Lyudmila F. Znamenskaya – D. Sci. (Med.), State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-2553-0484; SPIN code: 9552-7850

Воронцова Анастасия Александровна – мл. науч. сотр. отд. дерматологии ФГБУ ГНЦДК. ORCID: 0000-0002-3129-0050; SPIN-код: 8334-2890

Anastasiya A. Vorontsova – Res. Assist., State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-3129-0050; SPIN code: 8334-2890

Epidemiology and status of specialized medical care for patients with cutaneous T-cell lymphomas: A survey of 163 patients of Russian Federation

Alexey A. Kubanov, Arfenya E. Karamova✉, Elena V. Bogdanova, Lyudmila F. Znamenskaya, Anastasiia A. Vorontsova
State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Abstract

Background. In the Russian Federation, there are currently no official statistical data concerning the incidence of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) and the prevalence of CTCL due to the absence of isolation rubrics in the headings of lymphoproliferative diseases of the federal state statistical observation of the separate neologies.

Aim. To obtain and analyze the results of the number of patients with CTCL (mycosis fungoides and Sézary syndrome) who were on the dispensary observation in medical organizations of dermatovenereological profile in the period 2015 to 2020, the demographic and clinical-epidemiological characteristics, the applied methods of diagnosis and the therapy.

Materials and methods. To conduct the study, the questionnaire was developed to obtain the information of the number of patients observed with diagnoses of "mycosis fungoides" and "Sézary syndrome" in medical organizations of the dermatovenereological profile of the Federal Subjects of the Russian Federation in the period 2015-2020, were researched the demographic characteristics, the diagnostic methods and the therapy in the studied group of patients.

Results. From 24 Federal Subjects of the Russian Federation were obtained the data concerning 163 patients with CTCL under the observation in medical organizations in the period 2015–2020. From 35 Federal Subjects of the Russian Federation the information showed the absence of patients with CTCL under the observation in medical organizations of dermatovenereological profile. We did not receive the data from 10 Federal Subjects of the Russian Federation. Among 163 patients in 144 (89%) were diagnosed mycosis fungoides, in 17 (10%) – Sézary syndrome and in 2 (1%) patients were diagnosed other variants of CTCL. The data concerning the demographic characteristics, the diagnosis and the therapy of CTCL were obtained in 155 of 167 patients. We showed that in 44% of cases, the disease was detected by dermatovenereologists, and the diagnosis was most often (39%) determined by oncologists. In 49% of cases the diagnosis was determined only on the basis of the results of histological study, the immunohistochemical study and the polymerase chain reaction were used in 33% and in 3% of cases, respectively. From 155 patients, 52% were under dispensary observation by oncologists, 41% by hematologists, 26% of patients were observed by dermatologists; 99 patients were under dispensary observation by only one specialist: 50 (32%) of patients – by oncologist, 40 (26%) of patients – by hematologist, 9 (6%) of patients – by dermatovenereologist. Nine (6%) of patients were under dispensary observation by three specialists. The information concerning the therapy was available in 92 (59%) of 155 patients. The most commonly applied method of treatment was chemotherapy – 72%, phototherapy was received by 26%, the same percentage (18%) was received in two groups: the application of interferon α2b and the application of methotrexate, 1% of patients received radiation therapy. The lethal outcome was registered in 53 (34%) patients. Median duration of the disease from the time of diagnosis to death was 3.5±5.0 years, the median – 2 years, the mode – 1 year.

Conclusion. For the first time, the attempt was made to summarize the data of the number of patients with CTCL, to describe the demographic, clinical and epidemiological characteristics, the data concerning diagnostics and the therapy. The obtained preliminary results are required further detailing investigation in close cooperation with the professional specialists such as hematologists and oncologists.

Keywords: cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, Sézary syndrome, epidemiology, demographic characteristics

For citation: Kubanov AA, Karamova AE, Bogdanova EV, Znamenskaya LF, Vorontsova AA. Epidemiology and status of specialized medical care for patients with cutaneous T-cell lymphomas: A survey of 163 patients of Russian Federation. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):628–634. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201272

Введение

Первичные Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК) – гетерогенная группа редких лимфопролиферативных заболеваний Т/НК-клеточной природы, относящаяся к экстранодальным неходжкинским лимфомам [1]. На долю грибовидного микоза (ГМ) приходится до 65% регистрируемых случаев ТКЛК [1]. По данным ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, в период с 2001 по 2010 г. экстранодальные первичные кожные лимфомы составили 31,7% (104 пациента) от общей группы наблюдаемых Т-клеточных лимфом; на долю ГМ пришлось 19,2% (63 пациента) общего количества ТКЛ и 60,6% первичных ТКЛК [2].

Опубликованные данные о распространенности и заболеваемости ТКЛК в основном касаются эпидемиологической ситуации в отдельно взятой стране или географическом регионе [3]. Крупные эпидемиологические исследования заболеваемости и распространенности ТКЛК с использованием действующих региональных регистров онкологических заболеваний проводились в США и Европе [4–6]. Согласно опубликованным в 2009 г. данным заболеваемость ТКЛК в США оценена в 0,77 на 100 тыс. человеко-лет [6]. Заболеваемость ТКЛК в Европе оценивается на уровне 0,29–0,39 на 100 тыс. человеко-лет и имеет тенденцию к росту [7, 8].

В Российской Федерации в формах федерального государственного статистического наблюдения не предусмотрено выделение отдельных нозологических форм (подрубрик) в рубриках лимфопролиферативных заболеваний. В связи с этим отсутствуют официальные статистические данные о заболеваемости ТКЛК и распространенности их среди населения.

Цель исследования – получить и проанализировать данные о числе больных ГМ и синдромом Сезари, находившихся на диспансерном наблюдении в медицинских организациях дерматовенерологического профиля в период с 2015 по 2020 г., об их демографических и клинико-эпидемиологических характеристиках, применяемых методах диагностики и терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено наблюдательное ретроспективное исследование.

Критерии соответствия. В исследование были включены данные о больных обоих полов и любого возраста с установленным диагнозом ТКЛК.

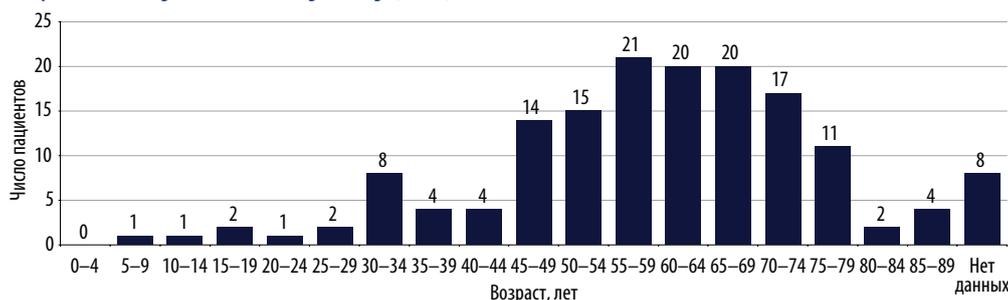
Условия проведения. Исследование выполнялось в отделе дерматологии ФГБУ ГНЦДК в рамках государственного задания №056-00-116-21-00-4.

Таблица 1. Число пациентов, состоявших под диспансерным наблюдением по поводу ТКЛК за период с 2015 по 2020 г.
Table 1. The number of patients under the dispensary follow-up for CTCL in the period 2015 to 2020

Субъект РФ	Число пациентов с ТКЛК		Субъект РФ	Число пациентов с ТКЛК	
	всего за 2015–2020 гг.	на конец 2020 г.		всего за 2015–2020 гг.	на конец 2020 г.
Все	163	44	Чеченская Республика	НД	НД
Центральный федеральный округ	53	27	Ставропольский край	0	0
Белгородская область	3	2	Приволжский федеральный округ	12	0
Брянская область	3	1	Республика Башкортостан	НД	НД
Владимирская область	0	0	Республика Марий Эл	0	0
Воронежская область	0	0	Республика Мордовия	0	0
Ивановская область	16	10	Республика Татарстан	0	0
Калужская область	0	0	Удмуртская Республика	НД	НД
Костромская область	0	0	Чувашская Республика	0	0
Курская область	1	0	Пермский край	2	0
Липецкая область	0	0	Кировская область	0	0
Московская область	21	13	Нижегородская область	5	0
Орловская область	0	0	Оренбургская область	НД	НД
Рязанская область	0	0	Пензенская область	0	0
Смоленская область	0	0	Самарская область	0	0
Тамбовская область	2	1	Саратовская область	0	0
Тверская область	НД	НД	Ульяновская область	5	0
Тульская область	7	0	Уральский федеральный округ	0	0
Ярославская область	0	0	Курганская область	НД	НД
Москва	НД	НД	Свердловская область	НД	НД
Северо-Западный федеральный округ	50	10	Тюменская область без АО	0	0
Республика Карелия	2	0	Ханты-Мансийский АО	0	0
Республика Коми	0	0	Ямало-Ненецкий АО	НД	НД
Архангельская область без АО	8	1	Челябинская область	НД	НД
Ненецкий АО	НД	НД	Сибирский федеральный округ	26	5
Вологодская область	9	0	Республика Алтай	НД	НД
Калининградская область	4	0	Республика Тыва	0	0
Ленинградская область	13	4	Республика Хакасия	НД	НД
Мурманская область	НД	НД	Алтайский край	НД	НД
Новгородская область	0	0	Красноярский край	1	1
Псковская область	2	0	Иркутская область	НД	НД
Санкт-Петербург	12	5	Кемеровская область	0	0
Южный федеральный округ	3	0	Новосибирская область	23	3
Республика Адыгея	0	0	Омская область	2	1
Республика Калмыкия	0	0	Томская область	0	0
Республика Крым	0	0	Дальневосточный федеральный округ	19	2
Краснодарский край	НД	НД	Республика Бурятия	НД	НД
Астраханская область	1	0	Республика Саха (Якутия)	13	0
Волгоградская область	2	0	Забайкальский край	НД	НД
Ростовская область	НД	НД	Камчатский край	0	0
Севастополь	0	0	Приморский край	6	2
Северо-Кавказский федеральный округ	0	0	Хабаровский край	НД	НД
Республика Дагестан	НД	НД	Амурская область	0	0
Республика Ингушетия	0	0	Магаданская область	НД	НД
Кабардино-Балкарская Республика	0	0	Сахалинская область	НД	НД
Карачаево-Черкесская Республика	0	0	Еврейская автономная область	0	0
Республика Северная Осетия – Алания	НД	НД	Чукотский АО	НД	НД

Примечание. АО – автономный округ, НД – нет данных.

Рис. 1. Распределение пациентов с ТКЛК по возрасту, в котором был установлен диагноз (n=155).
Fig. 1. The distribution of patients with diagnosed CTCL according to the age (n=155).



Методы регистрации. Для проведения исследования разработана анкета, включающая в себя два приложения: в приложении 1 была запрошена информация о числе больных ТКЛК (ГМ и синдромом Сезари) в целом за период 2015–2020 гг., а также состоящих на диспансерном наблюдении у врачей-дерматовенерологов на конец 2020 г.; приложение 2 было предназначено для получения сведений о поле, возрасте, клиническом диагнозе, стадии заболевания, специальности врача, выявившего заболевание и установившего диагноз, дате установления диагноза, о примененных методах диагностики и терапии, о наличии и группе инвалидности, о дате смерти пациента.

В апреле 2021 г. анкеты были разосланы главным врачам медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», подведомственным органам исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья (кожно-венерологические диспансеры и центры специализированной медицинской помощи). Срок получения ответов составил 2 мес.

Ограничения исследования. Отсутствие ответов из 26 (31%) субъектов РФ, а также использование при анализе сведений, полученных из медицинских организаций только дерматовенерологического профиля, позволили получить предварительные данные, требующие дальнейшего уточнения.

Статистический анализ. Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Для представления изученных показателей использовали методы описательной статистики. Расчеты проводили с использованием программы Excel (пакет программ Microsoft Office).

Результаты

Информация о больных ТКЛК получена от 74 медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю дерматовенерологии, 59 (69%) субъектов РФ. Об отсутствии под наблюдением больных ТКЛК за период с 2015 по 2020 г. сообщили медицинские организации 35 (41%) субъектов.

Согласно обобщенным данным с 2015 по 2020 г. под диспансерным наблюдением находились 163 больных ТКЛК из 24 субъектов РФ, из них 144 (89%) пациента с диагнозом ГМ, 17 (10%) – с синдромом Сезари, 2 (1%) – с другими формами ТКЛК. На конец 2020 г. под наблюдением состояли 44 пациента с ТКЛК, из них 43 (98%) – с ГМ и 1 (2%) – с синдромом Сезари (табл. 1).

Из общего числа больных (n=163), о которых были получены сведения, данные по приложению 2 анкеты были представлены для 155 человек. Из них на момент получения данных были живы 102 (66%), умерли 53 (34%). Число пациентов мужского пола составило 80 (52%), женского – 75 (48%). Представлены сведения о 3 (1,9%) пациентах детского возраста 15, 16 и 17 лет.

Средний (\pm стандартное отклонение) возраст живых пациентов на момент получения информации был равен $63,2 \pm 16,2$ года, диапазон – от 15 до 90 лет.

Средний (\pm стандартное отклонение) возраст пациентов на момент установления диагноза составил $57,9 \pm 15,9$

Рис. 2. Распределение пациентов с ТКЛК (n=155) в зависимости от специальности врача, выявившего заболевание.
Fig. 2. The distribution of patients with CTCL (n=155) depending on the specialty of the doctor who identified the disease.

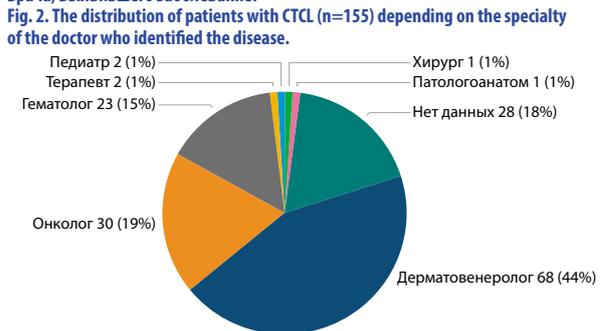
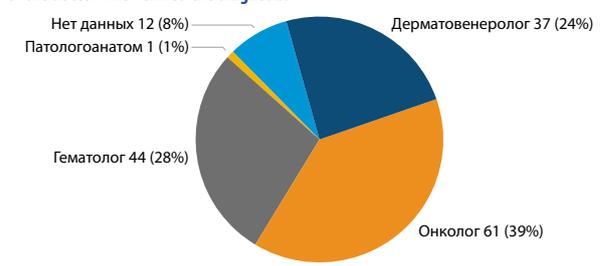


Рис. 3. Распределение пациентов с ТКЛК (n=155) в зависимости от специальности врача, верифицировавшего диагноз.
Fig. 3. The distribution of patients with CTCL (n=155) depending on the specialty of the doctor who verified the diagnosis.



года, медиана – 60 лет, мода – 64 года. Возраст, в котором был установлен диагноз ТКЛК, составлял от 7 до 89 лет; у 4 (2,7%) пациентов диагноз был установлен в детском возрасте (7, 12 и 15 лет).

Распределение пациентов в зависимости от возраста установления диагноза ТКЛК представлено на рис. 1. Наиболее часто диагноз ТКЛК устанавливался в возрасте от 55 до 69 лет.

Наибольший вклад в выявление ТКЛК вносят дерматовенерологи: заболевание выявлено ими у 68 (44%) пациентов. Онкологами ТКЛК выявлены у 30 (19%) пациентов, гематологами – у 23 (15%), терапевтами – у 2 (1%), педиатрами – у 2 (1%), хирургом – у 1 (1%), патологоанатомом (посмертно) – у 1 (1%). Данные не представлены для 28 (18%) пациентов (рис. 2).

Диагноз ТКЛК был верифицирован онкологом у 61 (39%) пациента, гематологом – у 44 (28%), дерматовенерологом – у 37 (24%), патологоанатомом (посмертно) – у 1 (1%). Данные не представлены для 12 (8%) пациентов (рис. 3).

Гистологическое исследование для подтверждения диагноза проводилось 129 (83%) пациентам, 51 (33%) проведено иммуногистохимическое исследование, о проведении исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) сообщалось лишь у 5 (3%) пациентов.

Почти 1/2 (49%) пациентов (76 человек) диагноз ТКЛК был верифицирован только на основании результатов гистологического исследования.

Рис. 4. Частота применения лабораторных методов исследований при установлении диагноза ТКЛК (n=155).
Fig. 4. The frequency of laboratory research methods application in diagnosis of CTCL (n=155).

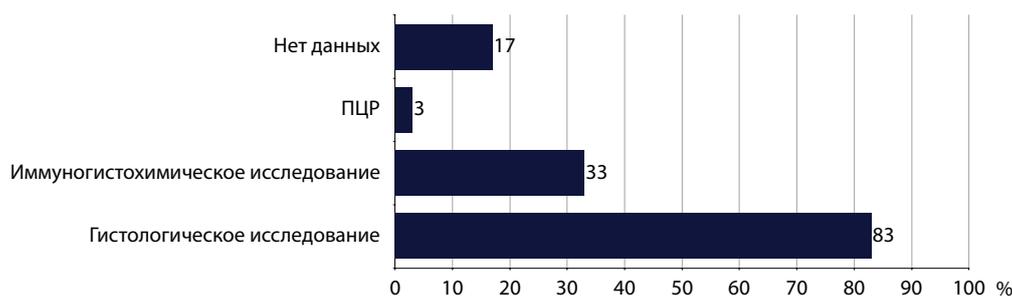


Рис. 5. Распределение пациентов с ТКЛК (n=87) в зависимости от стадии заболевания.
Fig. 5. The distribution of patients with CTCL (n=87) depending on the stage of the disease.

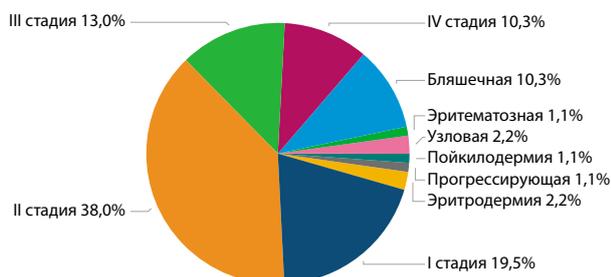
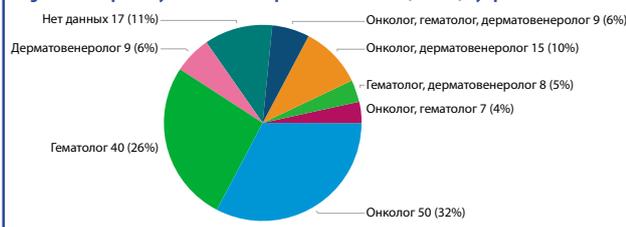


Рис. 6. Диспансерное наблюдение пациентов с ТКЛК (n=155) специалистами.
Fig. 6. The dispensary observation of patients with CTCL (n=155) by specialists.



Данные по лабораторному подтверждению диагноза не представлены для 26 (17%) пациентов (рис. 4).

Диагноз с указанием стадии заболевания был представлен для 87 (56,1%) больных, из которых у 16 (18,3%) определение стадии не основывалось на общепринятой системе стадирования TNM – была дана лишь клиническая характеристика (эритематозная, бляшечная, узловая, пойкилодермическая, прогрессирующая форма, эритродермия). Указание стадии (I–IV) без буквенного обозначения (А, В) наблюдалось для 31 (35,6%) больного, для 2 больных указана стадия IЕ, для 1 больного – стадия IIIЕ. Таким образом, расчет доли ранних и поздних стадий был затруднен. Полученная информация о стадиях представлена на рис. 5.

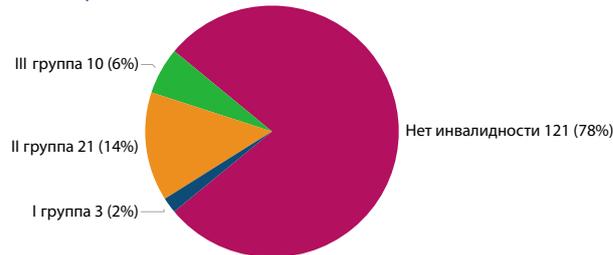
Диспансерное наблюдение пациентов с ТКЛК наиболее часто осуществляют онкологи и гематологи: под наблюдением онкологов состоял 81 (52%) пациент, гематологов – 64 (41%). Под наблюдением дерматовенеролога, согласно полученным данным, состоял 41 (26%) из 155 пациентов.

Девять (6%) пациентов состояли под наблюдением трех специалистов (онколога, гематолога и дерматовенеролога), 15 (10%) – под наблюдением онколога и дерматовенеролога, 8 (5%) – под наблюдением гематолога и дерматовенеролога, 7 (4%) пациентов – под наблюдением онколога и гематолога.

Под наблюдением только одного специалиста состояли 99 пациентов, в том числе под наблюдением онколога – 50 (32%), гематолога – 40 (26%), дерматовенеролога – 9 (6%).

Данные по диспансерному наблюдению не представлены для 17 (11%) пациентов (рис. 6).

Рис. 7. Распределение пациентов с ТКЛК (n=155) в зависимости от наличия инвалидности.
Fig. 7. The distribution of patients with CTCL (n=155) depending on the presence of disability.



Инвалидность установлена у 34 (22%) пациентов с ТКЛК, в том числе I группы – у 3 (2%) пациентов, II группы – у 21 (14%), III группы – у 10 (6%). Инвалидность отсутствовала у 121 (78%) пациента (рис. 7).

Данные по проведенному лечению представлены для 92 (59%) из 155 пациентов, не представлены – для 63 (41%). Наиболее часто для лечения по поводу ТКЛК в субъектах РФ применяют химиотерапию – она была назначена 67 (72%) пациентам. Фототерапию по поводу ТКЛК получили 24 (26%) из 92 пациентов, лечение интерфероном $\alpha 2b$ – 17 (18%), метотрексатом – 17 (18%), лучевую терапию – 1 (1%); рис. 8.

По состоянию на момент представления данных все четыре метода лечения (химиотерапия, фототерапия, терапия метотрексатом, интерферонотерапия) были проведены 5 (5,4%) из 92 пациентов; кроме того, еще 1 пациенту были проведены химиотерапия, интерферонотерапия, терапия метотрексатом и лучевая терапия. Три метода лечения были проведены 4 (4,3%) пациентам, 2 – 9 (9,8%), 1 – 74 (80,4%).

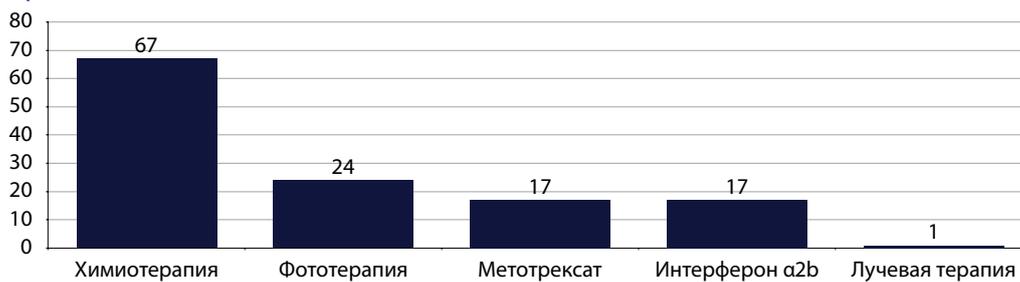
На момент получения данных умерли 53 (34%) пациента. Средний (\pm стандартное отклонение) возраст смерти пациентов с ТКЛК равен $66,3 \pm 13,7$ года, медиана – 68, мода – 73. Разброс возраста смерти пациентов с ТКЛК составлял от 33 до 94 лет.

Продолжительность заболевания с момента установления диагноза до наступления смертельного исхода составляла от 0 до 28 лет, в среднем $3,5 \pm 5,0$ года, медиана – 2 года, мода – 1 год. Важно отметить, что среди 53 пациентов с летальным исходом лечение с применением только химиотерапии получали 19 (36%), из них 8 (42%) имели I или II стадию заболевания, 3 (16%) – синдром Сезари и лишь 3 (16%) – III стадию заболевания; еще для 5 (26%) больных стадия не была указана.

Обсуждение

С 01.01.2022 вступает в силу редакция Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», устанавливающая организацию и оказание медицинской помощи на основе клинических рекомендаций. Вместе с тем на основании полученных нами результатов можно предположить недостаточное соответствие оказываемой медицинской помощи больным ТКЛК клиническим рекомендациям по ГМ и синдрому Сезари Российского общества дерматовенерологов и кос-

Рис. 8. Лечение пациентов с ТКЛК.
Fig. 8. Treatment of patients with CTCL.



метологов и Российского профессионального общества онкогематологов, одобренным Научно-практическим советом Минздрава России [9, 10].

Так, только у 1/3 больных проведенный диагностический алгоритм соответствовал установленному клиническими рекомендациями. Почти в 1/2 (49%) случаев диагноз ТКЛК был подтвержден результатами только гистологического исследования. Только для 33 и 3% пациентов имелись данные о проведении иммуногистохимического и ПЦР-исследования соответственно.

Определение стадии заболевания является важным этапом при выборе тактики ведения пациента и оценке прогноза. Несмотря на существующую и представленную в клинических рекомендациях систему стадирования, полученные нами данные свидетельствуют о недостаточном следовании рекомендациям. Так, в 18% случаев в графе «Стадия заболевания» специалисты охарактеризовывали стадии клинически – как эритематозную, бляшечную, узловую, пойкилодермическую, прогрессирующую, эритродермию. Для 1/3 (36%) пациентов стадия ГМ или синдрома Сезари (I–IV) указана без буквенного обозначения (А, В), для 2 пациентов указаны стадии, отсутствующие в системе стадирования ГМ (IE и IIE). Менее чем у 1/2 (46%) из 87 пациентов, для которых были представлены данные о стадии заболевания, определение стадии основывалось на общепринятой системе стадирования TNM.

При анализе представленной информации о проведенной 92 больным терапии обращает на себя внимание высокая (72%) частота назначения химиотерапии. Для 83% пациентов, которым была назначена химиотерапия, этот метод был указан в качестве единственного примененного, к тому же большинство из этих пациентов имели раннюю стадию заболевания – I (19,5%) или II (38%), при которой предпочтителен подход к лечению с применением наружной терапии и различных спектров ультрафиолетового облучения (ультрафиолет-В с длиной волны 311 нм и ПУВА-терапия).

Стоит отметить короткую продолжительность жизни пациентов с момента установления диагноза ТКЛК: летальный исход у 50% пациентов наступает в течение первых 2 лет после установления диагноза, из них у большинства – в течение 1-го года. Этот показатель может свидетельствовать как о позднем выявлении заболевания, так и о низкой эффективности проводимого лечения. Обращает на себя внимание высокая доля летальных исходов (42%) среди пациентов, прошедших химиотерапию на ранних стадиях заболевания.

Полученные нами данные выявили не только несоответствие применяемой диагностической и терапевтической тактики клиническим рекомендациями, но и несоответствие организации оказания медицинской помощи пациентам с ТКЛК в субъектах РФ нормативным правовым актам и клиническим рекомендациям.

Профессиональным стандартом «Врач-дерматовенеролог», утвержденным приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 14.03.2018 №142н, оказание специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара отнесено к трудовым функциям врача-дерматовенеролога. В соответствии с одобренными

ми клиническими рекомендациями «Грибовидный микоз» и «Синдром Сезари» [9, 10] на ранних стадиях заболеваний (IA–IIA) специализированная медицинская помощь оказывается пациентам врачами-дерматовенерологами. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается пациентам на стадиях (IIВ–IVВ) врачами-гематологами/онкологами. Согласно полученным нами данным, при наибольшем вкладе врачей-дерматовенерологов в выявление больных ТКЛК (заболевание выявлено врачами этой специальности у 44% пациентов) основная роль в установлении диагноза и лечении на сегодняшний день принадлежит врачам-онкологам и гематологам.

По результатам проведенного анализа можно констатировать наличие очевидных проблем, связанных с качеством оказания специализированной медицинской помощи больным ТКЛК. Возможные причины сложившейся ситуации: редкость ТКЛК и характерный для редко встречающихся заболеваний недостаточный уровень знаний медицинских работников; недостаточная доступность лабораторных методов исследований, необходимых для уточнения диагноза; ограниченные терапевтические возможности; межпрофильность нозологии; несовершенство механизмов оплаты медицинской помощи, оказываемой больным ТКЛК; а также недостаточное взаимодействие медицинских работников разных специальностей при организации и оказании медицинской помощи данной категории пациентов, в частности организации их маршрутизации на уровне медицинских организаций субъектов РФ.

Заключение

Впервые предпринята попытка обобщить данные о числе больных ТКЛК, описать их демографические и клинико-эпидемиологические характеристики, данные о выявлении, диагностике и терапии заболевания.

Учитывая низкую распространенность ТКЛК и оказание медицинской помощи пациентам врачами разных специальностей, можно предполагать, что совместное ведение регистра пациентов с ТКЛК Российского общества дерматовенерологов и косметологов в тесном сотрудничестве с профессиональными сообществами врачей-гематологов и онкологов позволит не только оценить в динамике клинико-эпидемиологические показатели, но и улучшить понимание течения заболевания, оптимизировать организацию и повысить качество медицинской помощи, оказываемой больным ТКЛК.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00-116-21-00-4.

Source of funding. The study was conducted within the framework of the state task of the FSBI "State scientific center of dermatovenerology and cosmetology" of the Ministry of Health of Russia No. 056-00-116-21-00-4.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолифопролиферативных заболеваний. Под ред. проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М., 2016 [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu limfoproliferativnykh zabolevanii. Ed. Prof. IV Poddubnaya, Prof. VG Savchenko. Moscow, 2016 (in Russian)].
2. Виноградова Ю.Е., Зингерман Б.В. Нозологические формы и выживаемость пациентов с Т- и НК-клеточными лимфатическими опухолями, наблюдающихся в ГНЦ в течение 10 лет. *Клиническая онкогематология*. 2011;4(3):201-12 [Vinogradova YuE, Zingerman BV. Nosological forms and survival of patients with T- and NK-cell lymphoid neoplasms observed in HSC during 10 years. *Clinical oncohematology*. 2011;4(3):201-12 (in Russian)].
3. Dobos G, Pohrt A, Ram-Wolff C, et al. Epidemiology of Cutaneous T-Cell Lymphomas: A Systematic Review and Meta-Analysis of 16,953 Patients. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2921. DOI:10.3390/cancers12102921
4. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-85. DOI:10.1182/blood-2004-09-3502
5. Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(8):662-8. DOI:10.1111/j.1610-0387.2007.06337.x
6. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113(21):5064-73. DOI:10.1182/blood-2008-10-184168
7. Saunes M, Nilsen TI, Johannesen TB. Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Norway. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):376-9. DOI:10.1111/j.1365-2133.2008.08852
8. Abbott RA, Aldridge C, Dojcinov S, Piguat V. Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Wales. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1366-7. DOI:10.1111/bjd.12516
9. Клинические рекомендации по диагностике и лечению грибовидного микоза. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/223_1. Ссылка активна на 15.08.2021 [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu gribovidnogo mikoza. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/223_1. Accessed: 15.08.2021 (in Russian)].
10. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Сезари. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/575_1. Ссылка активна на 15.08.2021 [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu sindroma Sezari. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/575_1. Accessed: 15.08.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021

Страница Кокрейновской библиотеки

The Cochrane Library page

Современная
Онкология



Альтернативные средства вместо переливания тромбоцитов с целью предотвращения кровотечения у людей с поражениями костного мозга и низким числом тромбоцитов (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Альтернативные средства вместо профилактического переливания тромбоцитов с целью предотвращения кровотечения у людей с тромбоцитопенией, вызванной хронической недостаточностью костного мозга: метаанализ и систематический обзор». Оригинальная публикация: Desborough MJR, Hadjinicolaou AV, Chaimani A, Trivella M, Vyas P, Doree C, Hopewell S, Stanworth SJ, Estcourt LJ. Alternative agents to prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with thrombocytopenia due to chronic bone marrow failure: a meta-analysis and systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art. No.: CD012055. DOI: 10.1002/14651858.CD012055.pub2

Ключевые слова: бензоаты [терапевтическое использование], заболевания костного мозга [осложнения], хроническое заболевание, деамино аргинин вазопрессин [терапевтическое применение], кровоизлияние [этиология, профилактика и контроль], гемостатики [терапевтическое применение], гидразины [терапевтическое использование], переливание тромбоцитов, пиразолы [терапевтическое использование], рандомизированные контролируемые испытания как тема, рецепторы, Fc [терапевтическое использование], рекомбинантные слитые белки [терапевтическое использование], тромбоцитопения [осложнения], тромбопоэтин [терапевтическое использование], транексамовая кислота [терапевтическое использование]

Alternative agents to prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with thrombocytopenia due to chronic bone marrow failure: a meta-analysis and systematic review (Russian Translation of Cochrane Plain Language Summary)

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Desborough MJR, Hadjinicolaou AV, Chaimani A, Trivella M, Vyas P, Doree C, Hopewell S, Stanworth SJ, Estcourt LJ. Alternative agents to prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with thrombocytopenia due to chronic bone marrow failure: a meta-analysis and systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art. No.: CD012055. DOI: 10.1002/14651858.CD012055.pub2

Keywords: benzoates [therapeutic use], bone marrow diseases [complications], chronic disease, deamino arginine vasopressin [therapeutic use], hemorrhage [etiology, prevention & control], hemostatics [therapeutic use], hydrazines [therapeutic use], platelet transfusion, pyrazoles [therapeutic use], randomized controlled trials as topic, receptors, Fc [therapeutic use], recombinant fusion proteins [therapeutic use], thrombocytopenia [complications], thrombopoietin [therapeutic use], tranexamic acid [therapeutic use]

Вопрос обзора

Мы оценили доказательства относительно целесообразности назначения средств, которые могут заменить или снизить необходимость в переливании тромбоцитов [искусственных тромбоцитов, бедной тромбоцитами плазмы, концентрата фибриногена, рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa), рекомбинантного фактора XIII (rFXIII), рекомбинантного интерлейкина (рИЛ)-6 или рИЛ-11, десмопрессина (DDAVP), миметиков тромбopoэтина (ТПО) или антифибринолитических средств] людям с низким числом тромбоцитов с целью профилактики кровотечений, а также относительно побочных эффектов этих альтернативных средств. Нашей целевой популяцией были люди с поражениями костного мозга, приводившими к недостаточному образованию тромбоцитов. Мы исключили людей, подвергавшихся интенсивной химиотерапии или трансплантации стволовых клеток.

Актуальность

Люди с низким числом тромбоцитов из-за нарушенной работы костного мозга подвержены риску тяжелых или опас-

ных для жизни кровотечений. Зачастую с целью лечения или профилактики кровотечений им проводятся переливания тромбоцитов. Однако переливания тромбоцитов связаны с рисками, такими как инфекции и трансфузионные реакции. Следовательно, возникает вопрос о возможности использования альтернативных средств для профилактики кровотечений. Эти средства включают: искусственные тромбоциты, стимуляторы образования тромбоцитов (рИЛ-6, рИЛ-11, миметики ТПО), средства, повышающие в крови уровень белков, необходимых для образования тромбов [бедная тромбоцитами плазма, концентрат фибриногена, rFVIIa, rFXIII] и предотвращающие разрушение тромбов (антифибринолитические средства). Со средствами, предотвращающими кровотечение, могут быть связаны риски; наиболее важным из них является повышенный риск образования нежелательных тромбов, потенциально опасных для жизни.

Характеристика исследований

Доказательства актуальны на апрель 2016 г. Мы нашли 11 рандомизированных контролируемых исследований, 7 из которых были завершены. Из завершенных испытаний

5 (456 участников) посвящены миметикам ТПО, 1 исследование (8 участников) – транексамовой кислоте и 1 исследование (8 участников) – DDAVP. В исследовании DDAVP оценивали только время кровотечения: время остановки кровотечения после небольшого пореза на предплечье участника. В нем не оценивали интересовавшие нас исходы. Исследование транексамовой кислоты имело значительные методологические недостатки в представлении данных о кровотечениях. Не обнаружено ни одного рандомизированного исследования искусственных тромбоцитов, бедной тромбоцитами плазмы, концентрата фибриногена, rFVIIa, rFXIII, рИЛ-6 или рИЛ-11. Следовательно, количественный анализ проведен только на 5 испытаниях, в которых оценивали миметики ТПО. Всего 4 из этих исследований проводились среди взрослых пациентов с миелодиспластическим синдромом, а в одном участвовали взрослые с миелодиспластическим синдромом или острым миелоидным лейкозом. Мы оценили риск смещения в 5 включенных в обзор исследованиях миметиков ТПО как высокий в связи с тем, что производители миметиков ТПО были непосредственно вовлечены в планирование и публикацию исследований.

Различия в тяжести заболеваний и числе участников, прошедших химиотерапию, между исследованиями означают, что сетевой метаанализ не мог быть проведен. Требование сетевого метаанализа заключается в том, что участники каждого включенного исследования должны соответствовать принятым критериям приемлемости.

Все 4 продолжающихся исследования посвящены сравнению миметиков ТПО с плацебо; ожидается, что в них примут участие 837 человек, а завершатся они к декабрю 2020 г.

Основные результаты

Миметики ТПО могут оказывать незначительное влияние на число участников с любыми кровотечениями или тяжелыми/жизнеугрожающими кровотечениями или не оказывать его вовсе. Мы крайне не уверены в том, что миметики ТПО снижают риск смерти. Вероятно, миметики ТПО сни-

жают число участников, которым необходимо переливание тромбоцитов. Мы крайне не уверены в том, что миметики ТПО снижают риск трансфузионных реакций или тромбоэмболий. Миметики ТПО могут оказывать незначительное влияние на риск лекарственных реакций или не оказывать его вовсе.

Ни в одном из исследований не сообщали о числе дней кровотечения на участника, эпизодах переливания тромбоцитов, среднем числе переливаний эритроцитов на участника, эпизодах переливания эритроцитов, передаваемых трансфузионно инфекциях, образовании антител к тромбоцитам или рефрактерности к переливаниям тромбоцитов.

Качество доказательств

Качество доказательств было низким или очень низким в отношении всех исходов, кроме числа участников, получавших переливание тромбоцитов, – в этом случае качество доказательств было умеренным.

Перевод: Гайнудинова Дания Рафаэлевна.

Редактирование: Кукушкин Михаил Евгеньевич.

Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

Источник: Desborough MJR, Hadjinicolaou AV, Chaimani A, Trivella M, Vyas P, Doree C, Hopewell S, Stanworth SJ, Estcourt LJ. Alternative agents to prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with thrombocytopenia due to chronic bone marrow failure: a meta-analysis and systematic review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD012055.

DOI: 10.1002/14651858.CD012055.pub2

Ссылки: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012055>.

https://www.cochrane.org/ru/CD012055/HAEMATOL_alternativnye-sredstva-vmesto-perelivaniya-trombocitov-s-celyu-predotvrashcheniya-krovotecheniya-u

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



OMNIDOCTOR.RU

CC BY-NC-SA 4.0

<https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201274>

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 Кокрейнского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейнского систематического обзора «Трансфузия (переливание) тромбоцитарной массы только в терапевтических целях в сравнении с профилактической трансфузией тромбоцитарной массы для предотвращения кровотечений у пациентов с гематологическими расстройствами после миелосупрессивной химиотерапии или трансплантации стволовых клеток». 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 [терапия], кровоизлияние [профилактика и контроль, терапия], переливание тромбоцитов [побочные эффекты, методы, статистика и числовые данные], рандомизированные контролируемые исследования как тема, трансплантация стволовых клеток, тромбоцитопения [осложнения, терапия], 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)

Abstract

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 [therapy], hemorrhage [prevention & control, therapy], platelet transfusion [adverse effects, methods, statistics & numerical data], randomized controlled trials as topic, stem cell transplantation, thrombocytopenia [complications, therapy], 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 были люди, страдающие опухолями кроветворной и лимфоидной тканей, которые получали интенсивную миелосупрессивную (вызывающую снижение выработки кровяных клеток) химиотерапию или трансплантацию стволовых клеток.

Актуальность

У людей с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей может быть низкое число тромбоцитов из-за самого заболевания. Для лечения гемобластоза могут применять химиотерапию и трансплантацию стволовых клеток, что может привести к снижению числа тромбоцитов. Переливание тромбоцитов можно проводить, когда число тромбоцитов опускается ниже определенного значения (например, $10 \times 10^9/L$), для предотвращения кровотечения или для 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 7 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали переливание тромбоцитов только для лечения кровотечений с переливанием тромбоцитов для предотвращения и лечения кровотечений. Одно клиническое испытание все еще продолжает набор участников и еще не завершено. Мы провели обзор 6 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1195 человек. Эти клинические исследования проведены в период с 1978 по 2013 г. В 5 из них участвовали взрослые, которые получали химиотерапию или перенесли трансплантацию стволовых клеток для лечения гемобластоза. В одном клиническом испытании 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 гемобластоза 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 его применением с профилактической и лечебной целью), возможно, не приводит к повышению риска смерти или побочных эффектов, но у нас не было 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 сообщали 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, было трудно сравнить, так как оценка кровотечений и представление информации о них различались, а в отношении некоторых исходов была неточность, так как они встречались редко (например, смерть).

Перевод: Жиякова Вероника Владимировна.

Редактирование: Юдина Екатерина Викторовна.

Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

Источник: 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
Ссылки: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010981.pub2/full/ru?contentLanguage=ru>
https://www.cochrane.org/ru/CD010981/HAEMATOL_transfuzii-trombocitov-dlya-lecheniya-krovotacheniy-v-sravnenii-s-ih-profilakticheskimi-ispolzovaniem

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



OMNIDOCTOR.RU

Хирургическое лечение больных с рецидивами рака яичников: обзор литературы

О.А. Егенов^{✉1}, И.С. Стилиди¹⁻³, А.С. Тюляндина^{1,4}

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Провести анализ имеющихся в современной литературе данных о роли повторной циторедукции при комплексном лечении рецидивов рака яичников (РЯ).

Материалы и методы. Поиск источников производился в системах Clinicaltrials.gov, PubMed, Medline, NCCN, Scopus, GynecolOncol, Elibrary. В написании обзора литературы использован 31 источник, опубликованный с января 1989 г. по декабрь 2020 г.

Результаты. Основным методом лечения рецидивов РЯ является проведение системной химиотерапии. Роль хирургического лечения активно обсуждается на протяжении нескольких десятков лет. Выполнение оперативного вмешательства с последующей химиотерапией, согласно имеющимся данным ретроспективных проспективных рандомизированных исследований, оказало благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения при условии достижения полной циторедукции в сравнении только с системным лечением платиночувствительного рецидива РЯ. Валидированная прогностическая модель помогает обеспечить селекцию пациентов, подходящих для оперативного лечения, следовательно, правильный отбор на повторную циторедукцию имеет первостепенное значение для выявления больных с высоким шансом достижения полной циторедукции, что снижает количество неэффективных операций у пациенток с резидуальной опухолью.

Заключение. Полная циторедукция всех макроскопически определяемых рецидивных опухолевых очагов в комбинации с последующей системной химиотерапией сопровождается улучшением времени без прогрессирования и продолжительности жизни у тщательно отобранной группы пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ. Повторная циторедукция при платинорезистентных и платинорезистентных рецидивах ухудшает прогноз и не приводит к увеличению показателей выживаемости. Селекция пациенток является ключевым моментом при повторной циторедуктивной операции. Выбор методики селекции больных находится в процессе обсуждения. Планирование лечения всех пациенток с рецидивом РЯ следует обсуждать на мультидисциплинарных консилиумах с участием специалистов смежных специальностей, а при рассмотрении хирургической опции лечения – выполнять ее в крупных центрах, обладающих большим опытом хирургического лечения РЯ, его рецидивов и выполнения сложных мультиорганных резекций.

Ключевые слова: обзор, рак яичников, бесплатиновый интервал, платиночувствительный рецидив, платинорезистентный рецидив, платинорезистентный рецидив, вторичная циторедукция

Для цитирования: Егенов О.А., Тюляндина А.С., Стилиди И.С. Хирургическое лечение больных с рецидивами рака яичников: обзор литературы. Современная Онкология. 2021;23(4):638–644. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201223

Введение

Рак яичников (РЯ) является одной из ведущих причин смерти от злокачественных новообразований органов репродуктивной системы, от которых ежегодно умирают более 180 тыс. женщин во всем мире [1]. Одной из основных клинических проблем является лечение рецидивов РЯ, которые возникают примерно у 75% женщин в течение 2 лет с момента постановки диагноза [2]. Прогрессирование заболевания может проявляться в виде локорегионарного рецидива [тазовый рецидив, поражение брюшины малого таза и брюшной полости, забрюшинных и тазовых лимфатических узлов (ЛУ), метастазы (мтс) по капсуле печени и селезенки],

или отдаленного метастазирования (поражение плевры с формированием выпота, паренхимы печени, селезенки, легких, других групп ЛУ и головного мозга), или сочетания того и другого. Наиболее распространенными локализациями рецидива являются малый таз и брюшина [3].

О роли и месте хирургического лечения при рецидиве РЯ ведутся дискуссии на протяжении последних 30 лет. Химиотерапия (ХТ) в настоящее время является основным методом лечения больных с рецидивом РЯ [4]. Тем не менее все большее число данных подтверждает, что вторичная циторедукция (ВЦ) улучшает продолжительность жизни (ПЖ) у правильно отобранной популяции пациенток, страдающих

Информация об авторах / Information about the authors

✉Егенов Омар Алиевич – аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения №6 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: egenov.omar@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8681-7905

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, проф., д-р мед. наук, зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения №6, дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0493-1166; SPIN-код: 9622-7106

Тюляндина Александра Сергеевна – д-р мед. наук, зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6104-7473; SPIN-код: 4848-7126

✉Omar A. Egenov – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: egenov.omar@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8681-7905

Ivan S. Stilidi – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0493-1166; SPIN code: 9622-7106

Aleksandra S. Tyulyandina – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6104-7473; SPIN code: 4848-7126

Surgical treatment of recurrent ovarian cancer: A review

Omar A. Egenov^{✉1}, Ivan S. Stilidi¹⁻³, Aleksandra S. Tyulyandina^{1,4}

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze the data available in the modern literature on the role of repeated cytoreduction in the complex treatment of relapses ovarian cancer (OC).

Materials and methods. Sources were searched in the following systems Clinicaltrials.gov, PubMed, Medline, NCCN, Scopus, Gynecol Oncol, Elibrary. After analyzing the literature review, 31 sources were used, published from January 1989 to December 2020.

Results. The main method of treatment relapses of OC is administration of systemic chemotherapy. The role of surgical treatment has been actively discussed for several decades. According to the available data of retrospective, prospective, randomized trials, performing surgery following chemotherapy had a favorable effect on the long-term results of treatment just in case of achieving complete cytoreduction in comparison with only chemotherapeutic treatment of platinum-sensitive recurrence of OC. A validated prognostic model helps to perform the selection of suitable patients for surgical treatment, therefore, the correct selection for secondary cytoreduction allows to identify the patients with a high chance of achieving complete cytoreduction, which reduces the number of ineffective operations in patients with residual tumors.

Conclusion. Complete cytoreduction of all macroscopically detectable recurrent tumor lesions in combination with subsequent systemic chemotherapy leads to an improvement in progression-free survival and life expectancy in a carefully selected group of patients with platinum-sensitive recurrent OC. Secondary cytoreduction in platinum-refractory and platinum-resistant relapses deteriorates the prognosis and doesn't lead to an increase in survival rates. Patient selection is the key point in secondary cytoreductive surgery. The choice of the methodology of selection of patients is in the process of discussion. When planning treatment, all patients with recurrent OC should be discussed at multidisciplinary teams with the participation of specialists in related specialties. Considering a surgical treatment option should be performed it in large centers with extensive experience in the surgical treatment of OC, relapses, performing complex multi-organ resections.

Keywords: review, ovarian cancer, platinum-free interval, platinum-sensitive recurrence, platinum-resistant recurrence, platinum-refractory recurrence, secondary cytoreduction

For citation: Egenov OA, Tyulyandina AS, Stilidi IS. Surgical treatment of recurrent ovarian cancer: A review. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):638–644. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201223

рецидивом РЯ, при условии достижения полной циторедукции [5–7]. Медиана ПЖ после полной ВЦ по данным различных отчетов составляет 42,3–63,2 мес, а процент полных циторедукций – от 41,5 до 76,7% [8–12].

Цель исследования – сбор доступных доказательств о пользе хирургического лечения и оценка влияния размера резидуальной опухоли на время без прогрессирования (ВБП) и ПЖ при рецидиве РЯ. Поиск источников производился в системах Clinicaltrials.gov, PubMed, Medline, NCCN, Scopus, GynecolOncol, Elibrary. В написании обзора литературы использован 31 источник, опубликованный с января 1989 г. по декабрь 2020 г.

Критерии и прогностические модели для отбора больных с высоким шансом достижения полной повторной циторедуктивной операции при рецидиве РЯ

В 1998 г. 2-й Международный консенсус по РЯ предложил следующие критерии для оптимальных кандидатов на ВЦ [13]:

- 1) ВБП > 12 мес;
- 2) ответ на терапию 1-й линии;
- 3) возможная полная циторедукция на основе предоперационной оценки;
- 4) удовлетворительный статус по шкале ECOG;
- 5) молодой возраст.

Однако это утверждение основывалось скорее на мнениях экспертов, чем на достоверных данных, в связи с чем члены Немецкой экспертной группы Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian (AGO-OVAR) решили провести ретроспективное многоцентровое исследование AGO-OVAR DESKTOP, в котором участвовали 267 пациенток из 25 различных центров Германии и Швейцарии, перенесших ВЦ по поводу первого рецидива РЯ с января 2000 по декабрь 2003 г. В 85,8% случаев больным была проведена

платиносодержащая ХТ 1-й линии. У 168 (62,9%) пациенток время от окончания первичного лечения составило 12 мес и более, у 23,6% – 6–12 мес, а у 13,5% не превышало 6 мес. В 73,4% случаев рецидив локализовался за пределами таза. Полная ВЦ достигнута у 133 (49,8%) больных. У 46,8% пациенток проведена послеоперационная ХТ 2-й линии на основе препаратов платины. Медиана времени наблюдения после ВЦ составила 19 мес. Факторами, связанными с достижением полной циторедукции при многофакторном анализе, являлись: общий статус пациентки по шкале ECOG 0 баллов (отношение шансов – ОШ 2,65; $p < 0,001$), отсутствие асцита на момент рецидива ≥ 500 мл (ОШ 5,08; $p < 0,001$), отсутствие резидуальной опухоли после первичной циторедукции (ОШ 2,46; $p < 0,001$) или I/II стадия РЯ по FIGO для пациенток, у которых отсутствовали данные о результатах первичного хирургического лечения и резидуальной опухоли (ОШ 1,87; $p = 0,036$). При соблюдении всех вышеперечисленных критериев вероятность достижения полной ВЦ составляет 79%. ПЖ пациенток после полной ВЦ была более чем в 2 раза выше по сравнению с ПЖ больных после неполной ВЦ (медиана ПЖ 45,2 мес против 19,7 мес соответственно; относительный риск – ОР 3,71; 95% доверительный интервал – ДИ 2,27–6,05; $p < 0,0001$). Размер резидуальной опухоли не повлиял на выживаемость больных в группе неполной циторедукции. При наличии остаточной опухоли диаметром 1–10 мм и > 10 мм медиана ПЖ пациенток составила 19,6 и 19,7 мес соответственно (ОР 0,84; 95% ДИ 0,51–1,40; $p = 0,502$) [7].

Исследователи не остановились на достигнутом. Р. Harter и соавт. в международном многоцентровом исследовании DESKTOP II проспективно валидировали предиктивные факторы, продемонстрировавшие значимость в многофакторном анализе, на основании которых осуществлялся отбор в исследование. При наличии всех 3 критериев, предска-

зывают полную циторедукцию, больные расценивались как AGO score (+) и AGO score (-) при несоответствии хотя бы 1 из 3 вышеперечисленных критериев. С августа 2006 по март 2008 г. 46 международных центров зарегистрировали 516 пациенток с 1 или 2-м платиночувствительным рецидивом РЯ. У 129 из 261 AGO score (+) больных произошел первый рецидив, и они составили основную когорту исследования. Большинство пациенток (81,4%) получили ХТ 1-й линии на основе платины и таксанов. Среднее время с момента окончания предыдущей терапии – 25,3 мес. В 62% случаев рецидив локализовался в тазу. Частота полной циторедукции у всех AGO score (+) пациенток составила 75% (95% ДИ 67–82%; 111 из 148) и 76% (95% ДИ 69–83%; 98 из 129) в основной группе исследования с 1-м рецидивом. В группе AGO score (-) больных (n=255) у 198 пациенток развился 1-й рецидив, у 57 – 2-й рецидив РЯ. Циторедуктивные операции выполнены у 64 (32%) AGO score (-) больных с первым рецидивом РЯ и у 16 (28%) AGO score (-) пациенток со 2-м рецидивом РЯ. Полная циторедукция достигнута у 40 (63%) из 64 AGO score (-) пациенток с 1-м рецидивом и у 11 (69%) из 16 AGO score (-) больных со 2-м рецидивом РЯ. Частота осложнений была умеренной, включая повторные операции у 11% и периоперационную летальность у 0,8% больных [14].

На основании проведенного анализа была создана шкала, получившая название «AGO score» (табл. 1).

Множество исследований подтвердило высокую вероятность выполнения полной циторедукции у AGO score (+) пациенток, однако, напротив, также ряд авторов сообщили о высоком уровне ложноотрицательных результатов данной шкалы [15, 16].

В 2006 г. D. Chi и соавт. опубликовали ретроспективную работу, в которой проанализированы результаты лечения 153 пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ, перенесших ВЦ в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна-Кеттеринга (MSKCC) с 1987 по 2001 г. [17]. Полная ВЦ выполнена 62 (41%) больным. У 82 (54%) пациенток опухоль локализовалась в малом тазу. При многофакторном анализе отмечено, что на ПЖ больных после ВЦ статистически значимо влияли время от окончания первичного лечения ($p=0,004$), количество рецидивных опухолевых очагов ($p=0,01$) и размер остаточной опухоли после ВЦ ($p<0,001$). При медиане времени наблюдения после ВЦ, равной 36,9 мес, медиана ПЖ составила 41,7 мес (95% ДИ 36,0–47,2 мес). Было показано, что, чем длиннее светлый промежуток после окончания ХТ 1-й линии, тем больше ПЖ: если время от окончания первичного лечения и до развития рецидива составляло 6–12 мес, то медиана ПЖ больных после ВЦ равнялась 30 мес; при возникновении рецидива в сроках 13–30 мес и более 30 мес с момента завершения первичного лечения медиана ПЖ пациенток равнялась 39 и 51 мес соответственно ($p=0,005$). Количество рецидивных опухолевых очагов также оказывало влияние на выживаемость больных: при наличии у больной 1 рецидивного опухолевого очага медиана ПЖ после ВЦ равнялась 60 мес; нескольких рецидивных опухолевых очагов – уменьшалась до 42 мес, а при наличии канцероматоза медиана ПЖ составляла всего лишь 28 мес ($p<0,001$). Аналогично размер резидуальной опухоли после ВЦ ассоциировался с длительностью ПЖ пациенток: при наличии остаточной опухоли после ВЦ диаметром менее 0,5 см медиана ПЖ больных составляла 56 мес, более 0,5 см – вдвое меньше – только 27 мес ($p<0,001$) [17]. Авторы подчеркнули, что ВВП и количество рецидивных опухолевых очагов следует использовать в качестве критериев отбора больных на ВЦ при рецидиве РЯ (табл. 2).

Значимое количество метастазов по брюшине, ассоциированных с неполной циторедукцией, – ≥ 20 рецидивных очагов. Для пациенток с несколькими рецидивными очагами и ВВП 6–12 мес или с карциноматозом и ВВП 13–30 мес ВЦ может быть рассмотрена, и решение может быть индивидуализировано на основе различных факторов, таких как

Таблица 1. Шкала AGO score [16]
Table 1. The AGO score scale [16]

AGO score (+)	AGO score (-)
ВВП > 6 мес	Несоответствие любому из перечисленных критериев
Статус по шкале ECOG – 0 баллов на момент рецидива	
Полная первичная циторедукция или ранняя стадия заболевания (FIGO I/II)	
Отсутствие асцита или его объем < 500 мл	
Примечание. Пациентке может быть выполнена ВЦ при соответствии всем перечисленным критериям (вероятность достижения полной циторедукции составляет 75%).	

Таблица 2. Критерии центра им. Слоуна-Кеттеринга для отбора больных на ВЦ при рецидиве РЯ [17]
Table 2. Memorial Sloan-Kettering criteria for patient selection for secondary cytoreduction in recurrent OC [17]

ВВП	Один рецидивный очаг	Несколько рецидивных очагов	Карциноматоз (≥ 20 рецидивных очагов)
6–12 мес	+	+/-	-
12–30 мес	+	+	+/-
>30 мес	+	+	+
Примечание: «+» – ВЦ рекомендуется, «+/-» – ВЦ рассматривается, «-» – ВЦ не рекомендуется.			

точное ВВП, размеры опухоли, возраст больной, сопутствующие заболевания, статус ECOG, пожелания пациентки и доступ к экспертным центрам с большим хирургическим опытом [17].

В 2012 г. W.-J. Tian и соавт. создали математически обоснованную модель [18]. Исследователи, стремясь лучше оценить факторы, связанные с полной ВЦ, провели международное исследование, проанализировав 9 ранее опубликованных работ. В метаанализ включены результаты лечения 1075 пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ, перенесших ВЦ в 7 мировых центрах. Полная циторедукция достигнута у 434 (40%) больных, причем этот показатель варьировал от 8,3 до 65,9%, в зависимости от медицинского учреждения. Проведенный многофакторный анализ продемонстрировал, что полная ВЦ ассоциировалась с 6 факторами: стадия по классификации FIGO, наличие резидуальной опухоли после первичной циторедукции, ВВП, оценка по шкале ECOG, уровень СА-125 и наличие асцита на момент выявления рецидива. Каждый показатель оценивался по балльной системе от 0 до 3 (табл. 3).

В результате группа низкого риска с большей вероятностью достигнет полной ВЦ. Несмотря на высокую чувствительность данной модели (83,3%), специфичность составила всего 57,6%, что было ассоциировано с высоким уровнем ложноотрицательных результатов [15, 16, 18].

R. Cowan и соавт. в 2017 г. опубликовали весьма интересное исследование, где для прогнозирования полной циторедукции ретроспективно применили критерии MSK, AGO score и модель Tian в популяции больных (n=214) с платиночувствительным рецидивом РЯ [19]. Все три модели продемонстрировали высокую частоту прогнозирования полной циторедукции – 87–88%. Однако точность AGO score была намного ниже, чем у моделей MSK и Tian, – 49, 86 и 88% соответственно. У 13 из 15 AGO score (-) пациенток достигнута полная циторедукция. Из 4 больных, отнесенных к «группе высокого риска» в соответствии с моделью Tian, полная циторедукция достигнута только у 1 пациентки. Послеоперационных летальных исходов не зафиксировано. При сравнении моделей AGO и Tian с MSK-критериями p -значения теста Mc Nemar были < 0,001 и 0,366 соответственно. Это означает, что MSK-критерии хорошо согласуются с моделью

Таблица 3. Модель Tian для прогнозирования полной ВЦ при рецидиве РЯ [18]
Table 3. Tian model for predicting complete secondary cytoreduction in recurrent OC [18]

Факторы	Баллы					
	0	0,8	1,5	1,8	2,4	3,0
Стадия по FIGO	I/II	III/IV				
Остаточная опухоль после первичной циторедукции, мм	0		>0			
Время до прогрессирования, мес	≥16				<16	
Оценка по шкале ECOG	0–1				2–3	
CA125 на момент рецидива, Ед/мл	≤105			>105		
Асцит на момент рецидива	Нет					Есть

Примечание. Низкий риск ≤0–4,7 балла – вероятность полной ВЦ 53,4%. Высокий риск >4,7 балла – вероятность полной ВЦ 20,1%.

Tian и плохо согласуются со шкалой AGO score. Исходя из анализа, для данной популяции критерии AGO были слишком строгими, и их применение исключило бы ВЦ в 51% случаев. Критерии MSK включают категорию «рассмотрение ВЦ», к которой отнесены 29 пациенток. Применительно к этой промежуточной когорте модель Tian точно предсказала результат в 26 из 29 случаев. Поэтому может быть разумным рассмотреть возможность использования модели Tian для дальнейшей стратификации пациентов, которые попадают в категорию «рассмотрение ВЦ» при использовании критериев MSK. Кроме того, этот анализ включал когорту из 31 больного с ВВП 6–12 мес [19]. Хотя консенсус предпочитает ВВП>12 мес, эта избранная группа также показала умеренное улучшение выживаемости с медианой ПЖ 40,7 мес, что выше, чем у многих больных, которые лечились только ХТ и ответили на нее [20, 21].

G. Bogani и соавт. в ретроспективном исследовании (n=194), используя анализ искусственной нейронной сети (ИНС), выявили 4 основных фактора, определяющих возможность достижения полной циторедукции при рецидиве РЯ: ВВП, локализация рецидива в забрюшинных ЛУ, резидуальная опухоль после первичной циторедукции и исходная стадия по FIGO. У пациенток с полной циторедукцией медиана ПЖ составила 40,5 мес против 23,0 мес для больных с неполной циторедукцией соответственно ($p<0,001$). Рецидив в забрюшинных ЛУ ассоциировался с большей частотой достижения полной циторедукции по сравнению с перитонеальным рецидивом. G. Bogani и соавт. отметили, что карциноматоз не следует рассматривать как противопоказание для ВЦ, так как наличие метастатических очагов по брюшине имело ограниченное влияние на возможность выполнения полной циторедукции [22].

В другом исследовании G. Bogani и соавт. в той же популяции больных ретроспективно применили шкалу AGO score и MSK-критерии. Из 66 AGO score- (-) пациенток 45 выполнена полная циторедукция, 3 (75%) из 4 больных, которые не соответствовали ни одному из критериев AGO (исходно неполная циторедукция, ECOG >0 и асцит), выполнена полная циторедукция. Согласно MSK-критериям полная ВЦ произведена 87,1% (142 из 163) больных, которым была рекомендована ВЦ, и 61,1% (11 из 18) пациенток в когорте рассмотрения ВЦ. Кроме того, полная ВЦ выполнена 2 (66,7%) из 3 пациенток, которым ВЦ не рекомендовалась. Следовательно, авторы подтвердили прогностическую ценность критериев AGO-OVAR и MSK, но, по мнению исследователей, сами по себе эти критерии могут быть слишком строгими, что запрещает эффективное лечение пациенток, не соответствующих этим критериям, и что в ВЦ не должно быть отказано только на основании этих критериев [23].

R. Van de Laag и соавт. отметили, что шкала AGO и модель Tian показали частоту прогнозирования полной ВЦ в 82,0 и 80,3% случаев, частоту ложноотрицательных результатов – в 68,5 и 55,6% случаев соответственно [16].

Значение и место хирургического лечения при рецидиве РЯ

ВЦ определяется как операция, выполняемая после окончания первичного лечения и безрецидивного периода [24]. Первое исследование, описывающее значение ВЦ при рецидиве РЯ, опубликовано J. Vereck и соавт. в 1983 г. Медиана выживаемости больных после оптимальной ВЦ (определяемая как наличие резидуальной опухоли ≤1,5 см) равнялась 20 мес по сравнению с 5 мес после субоптимальной ВЦ. Авторы также сообщили, что время от окончания первичного лечения, симптомы, асцит и исходная распространенность опухолевого процесса были важными прогностическими факторами для выживаемости [24]. В 1988 г. специалисты из онкологического центра им. MD Anderson представили опыт лечения 33 больных с 1-м рецидивом РЯ. Медиана выживаемости после ВЦ при наличии резидуальной опухоли <1 см составила 19,5 мес по сравнению с 8,3 мес при наличии резидуальной опухоли ≥1 см ($p<0,004$). Авторы представили достаточно интересные данные: если интервал между первичной циторедукцией и ВЦ был <12 мес, то медиана выживаемости после ВЦ составляла 7,3 мес по сравнению с 18,3 мес при интервале между первичной и ВЦ ≥12 мес ($p<0,004$) [25]. M. Morris и соавт. пришли к выводу, что медиана выживаемости женщин с резидуальной опухолью <2 см после ВЦ составляет 18 мес, в то время как выживаемость пациенток с резидуальной опухолью ≥2 см равнялась 13,3 мес. Также авторы обратили внимание на то, что при интервале ≥18 мес и <18 мес между первичной циторедукцией и ВЦ выживаемость больных после ВЦ составляла в среднем 19 и 13,5 мес соответственно [26]. Интерпретация результатов этих исследований позволяет сделать вывод о том, что хирургия при платинорезистентных (бесплатиновый интервал – БПИ<6 мес) и платинорефрактерных (прогрессирование во время платиносодержащей ХТ 1-й линии либо в течение 1 мес после ее завершения) рецидивах РЯ не приводит к улучшению выживаемости.

ПЖ пациенток с рецидивом РЯ (независимо от локализации) в исследовании W. Kuhn и соавт. была лучше среди перенесших ВЦ (с последующей системной ХТ), чем среди больных, получавших только ХТ (медиана ПЖ 38 мес против 12 мес; $p=0,0001$) [27]. Аналогично F. Janicic и соавт. в своем пилотном исследовании (n=30) обнаружили, что послеоперационная терапия 2-й линии статистически значимо влияет на ПЖ ($p=0,04$) [28]. Данные приведенных и других аналогичных по модели исследований ретроспективных работ способствовали повышению интереса и внимания к хирургическому лечению рецидива РЯ.

Фактически, полное удаление рецидивных очагов связано с улучшением выживаемости и снижением химиорезистентности [9, 15, 29]. В 2009 г. R. Bristow и соавт. провели метаанализ, основанный на серии из 40 когорт, включающих 2019 пациентов, и обнаружили, что каждое 10% увеличение

Таблица 4. Результаты рандомизированных исследований III фазы по оценке роли ВЦ при первом рецидиве РЯ
Table 4. Results of phase III randomized trials assessing the role of secondary cytoreduction in the first recurrence of OC

Исследования	GOG-213 [10]	DESKTOP III [11]	SOC1/SGOG [12]
Число больных	485	407	357
Критерии селекции	Мнение хирурга	AGO	iMODEL+ПЭТ/КТ
Полная циторедукция, %	67	74,2	76,7
ВБП, операция, мес	21,4	21,2	19,2
ВБП, химиотерапия, мес	16,5	14,0	11,9
ПЖ, операция, мес	53,6	53,7	58,1
ПЖ, химиотерапия, мес	65,7	46,0	53,9

доли пациенток с полной ВЦ ассоциировалось с 3-месячным увеличением ПЖ [30].

R. Van De Laag и соавт. в 2016 г. представили результаты ретроспективного анализа 408 больных, прооперированных по поводу рецидива РЯ в 38 голландских госпиталях. Полная ВЦ произведена у 295 (72,3%) пациенток. Медиана ПЖ была в 2 раза выше у больных в группе полной ВЦ по сравнению с когортой пациенток с неполной ВЦ (медиана ПЖ 57 мес против 28 мес соответственно, $p < 0,001$). Прогностическими факторами выживаемости при многофакторном анализе являлись: несерозный гистотип опухоли (ОР 0,65; 95% ДИ 0,45–0,94), длительное ВБП (ОР 0,29; 95% ДИ 0,07–1,18), хороший статус ECOG (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49–0,94), ВЦ без предоперационной ХТ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,51–1,01) и полная ВЦ (ОР 0,46; 95% ДИ 0,33–0,64). Проведение ХТ перед ВЦ негативно влияло на результаты лечения больных, медиана ПЖ в когорте предоперационной ХТ+ВЦ [$n=122$ (29,9%)] составила 40 мес (95% ДИ 29,3–50,7) против 54 мес в группе ВЦ без предоперационной ХТ [$n=286$ (70,1%); 95% ДИ 46,7–64,3; $p=0,03$] [29].

В обзоре Cochrane, опубликованном в 2013 г. Т. Al Rawahi и соавт., представлен метаанализ 7 ретроспективных и 2 проспективных когортных нерандомизированных работ, рассматривающих влияние размера резидуальной опухоли на результаты ВЦ у женщин с платиновичувствительным рецидивом РЯ. Все работы однозначно указывают на то, что преимущество в выживаемости достигается только при полной ВЦ [31].

Рандомизированные исследования III фазы по изучению роли оперативного вмешательства у пациенток с первым платиновичувствительным рецидивом РЯ

На сегодняшний день имеются данные рандомизированного исследования III фазы GOG-213 ($n=485$), опубликованного в 2019 г. R. Coleman и соавт., противоречат результатам рандомизированных работ DESKTOP III и SOC1/SGOG относительно преимущества хирургического лечения по сравнению с только системным лечением больных при возникновении 1-го платиновичувствительного рецидива РЯ (табл. 4) [10].

Согласно результатам GOG-213 выполнение ВЦ не улучшает показатели лекарственной терапии этой группы больных. Рандомизация пациенток осуществлялась в группу ВЦ с последующей платиносодержащей ХТ ($n=240$) или в группу только системной ХТ ($n=245$). Медиана БПИ составила 20,4 и 18,8 мес в группах хирургии + ХТ и только системной терапии. Первичная конечная точка исследования – ПЖ пациенток. При медиане наблюдения за больными 48,1 мес медиана общей ПЖ в группе ВЦ+ХТ составила 53,6 мес и 65,7 мес в группе только ХТ (ОР 1,28; 95% ДИ 0,92–1,78; $p=0,08$). Показатель 3-летней ОВ составляет 76 и 75% соответственно. Медиана ВБП составила 18,2 и 16,5 мес в группе хирургии и только ХТ (ОР 0,88; 95% ДИ 0,70–1,11). Полная циторедукция достигнута у 150 (67%) из 224 прооперированных больных. Выполнение ВЦ не приводило к

значимому росту количества осложнений. При сравнении результатов лечения больных с полной циторедукцией после операции и группой ХТ отмечаются достоверное увеличение медианы ВБП с 18,2 до 21,4 мес в группе хирургии (ОР 0,68; 95% ДИ 0,51–0,90) и отсутствие выигрыша по показателю общей ПЖ: 56 мес в группе полной циторедукции и 65,7 мес в группе ХТ (ОР 1,03; 95% ДИ 0,74–1,46). Следует обратить внимание на то, что медиана ПЖ и ВБП у пациенток с неполной циторедукцией существенно ниже, чем у больных в когорте только системной ХТ (медиана ПЖ 37,8 мес против 65,7 мес и медиана ВБП 13,1 мес против 16,5 мес соответственно) [10].

На виртуальном конгрессе ASCO (2020 г.) наконец были озвучены окончательные данные рандомизированного исследования III фазы DESKTOP III ($n=407$), целью которого являлась оценка целесообразности и возможности выполнения полной циторедукции при возникновении 1-го рецидива РЯ [30]. Первичная конечная точка исследования – ПЖ. Включались пациентки с наличием всех 4 критериев шкалы AGO score [11]. Больные рандомизированы в группу ВЦ с последующей системной ХТ производными платины ($n=206$) или в группу контроля ($n=201$), где пациентки получали стандартную платиносодержащую ХТ. ВЦ выполнена у 187 пациенток. Полная ВЦ достигнута у 74,2% больных. Медиана общей ПЖ в когорте пациенток с полной ВЦ и послеоперационной платиносодержащей ХТ была достоверно выше, чем в группе больных, которым проводилась только системная ХТ (медиана общей ПЖ 53,7 мес против 46,0 мес соответственно; ОР 0,75; 95% ДИ 0,58–0,96; $p=0,02$). Аналогично медиана ВБП при подгрупповом анализе была статистически значимо выше в группе полной ВЦ по сравнению с когортой больных, получавших только системное лечение (медиана ВБП составила 21,2 мес против 14,0 мес соответственно; ОР 0,56; $p < 0,0001$). И наоборот, медиана общей ПЖ и ВБП в группе пациенток с неполной ВЦ была даже ниже, чем в когорте больных, получавших только системное лечение (медиана общей ПЖ 28,8 мес против 46 мес и медиана ВБП 13,7 мес против 14,0 мес соответственно). Иными словами, наличие резидуальной опухоли после ВЦ нивелирует преимущество в выживаемости у когорты больных, подвергнутых хирургическому лечению, что еще раз подчеркивает важность правильной селекции пациенток перед планированием хирургического вмешательства с целью достижения полной повторной циторедукции. В исследовании также было показано увеличение медианы времени до 3-й линии ХТ в группе полной ВЦ+ХТ ($p < 0,001$). Показатели 3-летней ОВ в группе хирургии и без нее равнялись 84 и 62% соответственно [30].

Другим немаловажным событием 2020 г., подтвердившим улучшение выживаемости при полной ВЦ, является представление на том же конгрессе ASCO данных рандомизированного исследования SOC1/SGOG ($n=357$) по оценке значения ВЦ с последующей ХТ и только ХТ при первом платиновичувствительном рецидиве РЯ [31]. В исследование включались больные с индексом iMODEL менее 4,7 [15]. Дополнительно больным выполняли позитронно-эмиссионную и

компьютерную томографию (ПЭТ/КТ) для исключения канцероматоза. В группу оперативного лечения рандомизированы 182 пациентки и 175 – в когорту только ХТ. Полная ВЦ выполнена у 76,7% пациенток. Послеоперационные осложнения 3-й степени в течение 30 дней после операции наблюдались у 5,2% пациенток, летальных случаев не зарегистрировано. Медиана ВВП (19,2 мес против 11,9 мес) и 2-летней БРВ (38% против 22%) была достоверно выше в группе полной ВЦ по сравнению с только системным лекарственным лечением больных (ОР 0,58; 95% ДИ 0,45–0,74; $p < 0,001$). Медиана ВВП у пациенток, которым выполнена неполная циторедукция, составила 12,9 мес. Предварительный анализ 3-летней общей выживаемости демонстрирует недостоверное его увеличение в группе хирургии. Окончательные данные по общей выживаемости будут представлены позже [12].

Обсуждение

Повторная полная циторедукция при рецидиве РЯ достижима не во всех случаях, ухудшая при этом прогноз и задерживая начало химиотерапии. Критерии отбора больных на повторную циторедукцию сильно различаются, в связи с чем остается открытым вопрос о том, какие критерии отбора следует использовать. На наш взгляд, модель MSK является наиболее удобной для использования в клинической практике, так как в отличие от модели Tian имеет меньше переменных, необходимых для расчета, что подчеркивает ее простоту применения. Но, несмотря на это, MSK-критерии требуют валидации в проспективном исследовании с целью определения показателей чувствительности и специфичности. Шкала AGO и модель Tian являются единственными утвержденными на международном уровне моделями для прогнозирования полной циторедукции при рецидиве РЯ. Высокая частота прогнозирования полной циторедукции всех 3 моделей указывает на то, что они полезны для быстрого скрининга пациенток на повторную циторедукцию. Однако критерии AGO являются слишком строгими, и, как сообщалось в описанных в данной статье исследованиях, модель TIAN и шкала AGO имеют высокую частоту ложноотрицательных результатов. Ретроспективное исследование 2016 г., проведенное клиникой Мэйо, также подтвердило это заключение. В популяции из 192 пациенток, перенесших ВЦ, полная циторедукция достигнута у 64% AGO score (-) пациенток [6].

Если в DESKTOP III и SOC1/SGOG отбор пациенток осу-

ществлялся на основании шкалы AGO score и модели Tian с индексом iMODEL менее 4,7, то в исследовании GOG-213 отсутствовали четкие критерии отбора пациенток для выполнения ВЦ, отбор проводился на основании решения хирурга. Еще хотелось бы обратить внимание на следующие аспекты исследования GOG-213: длительный период времени между выполнением ВЦ и началом 2-й линии ХТ, медиана 30 дней; нехарактерно высокие цифры ПЖ в когорте лекарственной терапии и отсутствие данных о дальнейшем лечении, что не исключает вероятность последующего прохождения хирургического лечения пациентками из контрольной группы и исчезновения различий между когортами. Эти данные ограничивают возможность экстраполяции полученных результатов на всю популяцию больных с рецидивами РЯ.

Во всех 3 рандомизированных исследованиях III фазы при достижении полной ВЦ отмечена тенденция к увеличению ВВП и пролонгации ПЖ в DESKTOP III, SOC1/SGOG в сравнении с только лекарственным лечением 1-го платиночувствительного рецидива РЯ. Однако у больных с неполной циторедукцией хирургическое лечение не приводило к улучшению отдаленных результатов.

Заключение

Полная циторедукция всех макроскопически определяемых рецидивных опухолевых очагов в комбинации с последующей системной химиотерапией сопровождается улучшением ВВП и ПЖ у тщательно отобранной группы пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ. Повторная циторедукция при платинорезистентных и платинорезистентных рецидивах ухудшает прогноз и не приводит к увеличению показателей выживаемости. Селекция пациенток является ключевым моментом при повторной циторедуктивной операции. Выбор методики селекции больных находится в процессе обсуждения. При планировании лечения всех пациенток с рецидивом РЯ следует обсуждать на мультидисциплинарных консилиумах с участием специалистов смежных специальностей, а при рассмотрении хирургической опции лечения выполнять ее в крупных центрах, обладающих большим опытом хирургического лечения РЯ, его рецидивов и выполнения сложных мультиорганных резекций.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
- Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. Participants of the fifth ovarian cancer consensus conference. Fifth ovarian cancer consensus conference of the gynecologic cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol.* 2017;28(4):727-32.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2017;2017(1):7-30. DOI:10.3322/caac.21387
- Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., и др. Практические рекомендации по лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s2-1):183-95 [Tjuljandin SA, Kolomiec LA, Morhov KJ, et al. Prakticheskie rekomendacii po lecheniju raka jaichnikov, pervichnogo raka brjushiny i raka matochnyh trub. *Zlokachestvennyye opuholi.* 2020;10(3s2-1):183-95 (in Russian)].
- Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Тюляндина А.С., и др. Повторные циторедуктивные вмешательства при раке яичников. *Злокачественные опухоли.* 2018;3s1:42-6 [Nechushkina VM, Morhov KJ, Tjuljandina AS, et al. Povtornye citoreduktivnyye vmeshatel'stva pri rake jaichnikov. *Zlokachestvennyye opuholi.* 2018;3s1:42-6 (in Russian)].
- Janco JM, Kumar A, Weaver AL, et al. Performance of AGO score for secondary cytoreduction in a high-volume U.S. center. *Gynecol Oncol.* 2016;141:140-7.
- Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1702-10.
- Tanner EJ, Chi DS, Eisenhauer EL, et al. Surveillance for the detection of recurrent ovarian cancer: survival impact or lead-time bias? *Gynecol Oncol.* 2010;117:336-40.
- Tian WJ, Jiang R, Cheng X, et al. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1–1 cm after secondary cytoreduction. *J Surg Oncol.* 2010;101:244-50.
- Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(20):1929-39.
- Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol.* 2020;38(15):6000.
- Zang R, Zhu J, Shi T, et al. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC1/SGOG-0V2. *J Clin Oncol.* 2020;38(15):6001.
- Berek JS, Bertelsen K, Du Bois A, et al. Consensus statements. *Ann Oncol.* 1999;10(1):S87-S92.
- Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: The multicenter intergroup study DESKTOP II. A project of the AGO kommission OVAR, AGO study group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(2):289-95.
- Laas E, Luyckx M, De Cuyper M, et al. Secondary Complete Cytoreduction in Recurrent Ovarian Cancer: Benefit of Optimal Patient Selection Using Scoring System. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(2):238-46.
- Van De Laar R, Massuger LFAG, Van Gorp T, et al. External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;137(2):210-5.

17. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006;106:1933-9.
18. Tian W-J, Chi DS, Sehouli J, et al. A Risk Model for Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: An Evidence-Based Proposal for Patient Selection. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):597-604.
19. Cowan RA, Eriksson AG, Jaber SM, et al. A comparative analysis of prediction models for complete gross resection in secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;145:230-5.
20. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIg CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. 2012;107(4):588-91.
21. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;139(1):10-6.
22. Bogani G, Rossetti D, Ditto A, et al. Artificial intelligence weights the importance of factors predicting complete cytoreduction at secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(5):e66.
23. Bogani G, Tagliabue E, Signorelli M, et al. A score system for complete cytoreduction in selected recurrent ovarian cancer patients undergoing secondary cytoreductive surgery: predictors- and nomogram-based analyses. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(3):e40.
24. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, et al. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1983;61:189-93.
25. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT. Secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: nonresponders to first-line therapy. *Gynecol Oncol*. 1989;33:1-5.
26. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1989;34:334-8.
27. Kuhn W, Schmalfeldt B, Pache L, et al. Disease-adapted relapse therapy for ovarian cancer: results of a prospective study. *Int J Oncol*. 1998;13:57-63.
28. Janicke F, Holscher M, Kuhn W, et al. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer*. 1992;70:2129-36.
29. van de Laar R, Kruitwagen RF, Int'Hout J, et al. Surgery for recurrent epithelial ovarian cancer in the Netherlands: a population-based cohort study. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26:268-75.
30. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):265-74.
31. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. February 2013. DOI:10.1002/14651858.CD008765.pub3



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021



Эндоскопическое стентирование пищевода в комбинации с химиолучевой терапией

А.И. Иванов¹⁻³, В.А. Попов^{✉4}, М.В. Бурмистров²⁻⁴

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия;

²ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

³Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

⁴ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Аннотация

Стентирование пищевода является эффективным методом выбора разрешения злокачественной дисфагии на фоне рака пищевода. Тем не менее имплантация пищеводных стентов при злокачественной патологии – лишь способ достижения адекватного перорального питания, который не повышает сроки продолжительности жизни у инкурабельных больных. Ранние исследования, посвященные комбинации химиолучевой терапии и имплантации стентов, сообщают о достаточно высокой частоте осложнений. Поэтому подобные лечебные сочетания не внедрились в широкую практику. Тем не менее на сегодняшний день нет убедительных клинических данных о результатах комбинации методов стентирования и химиолучевой терапии, а также их влияния на частоту возможных осложнений. В последнее время современные исследования демонстрируют очень обнадеживающую перспективу. Благодаря постоянному усовершенствованию материалов и конструкций стентов сочетание этих методов может повысить продолжительность жизни у инкурабельных больных.

Ключевые слова: стентирование пищевода, рак пищевода, химиотерапия, лучевая терапия, осложнения стентирования
Для цитирования: Иванов А.И., Попов В.А., Бурмистров М.В. Эндоскопическое стентирование пищевода в комбинации с химиолучевой терапией. Современная Онкология. 2021;23(4):645–648. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201156

REVIEW

Endoscopic esophageal stenting in combination with chemoradiation therapy: A review

Aleksej I. Ivanov¹⁻³, Vladimir A. Popov^{✉4}, Mihail V. Burmistrov²⁻⁴

¹Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;

²Kazan Federal University, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical Academy – branch Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

⁴Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Abstract

Esophageal stenting is undoubtedly an effective method of choice for resolving malignant dysphagia in the presence of esophageal cancer. Nevertheless, the implantation of esophageal stents for malignant pathology is only a way to achieve adequate oral nutrition, which, unfortunately, does not increase the life expectancy in incurable patients. Early studies on the combination of chemoradiation therapy and stent implantation reported a relatively high rate of complications. Therefore, such therapeutic combinations have not been introduced into widespread practice. Nevertheless, to date, there is no convincing clinical data on the results of a combination of stenting methods and chemoradiation therapy, as well as their effect on the incidence of possible complications. Recent research has shown a very encouraging prospect. The combination of these techniques can increase life expectancy in incurable patients through continuous improvements in stent materials and designs.

Keywords: esophageal stenting, esophageal cancer, chemotherapy, radiation therapy, stenting complications

For citation: Ivanov AI, Popov VA, Burmistrov MV. Endoscopic esophageal stenting in combination with chemoradiation therapy: A review. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):645–648. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201156

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Попов Владимир Альбертович – врач-эндоскопист отд-ния эндоскопии, науч. сотр. научно-исследовательского отд. ГАУЗ РКБ. E-mail: lyaras@mail.ru

Иванов Алексей Игоревич – канд. мед. наук, доц. каф. эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием эндоскопии ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала», доц. каф. фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО КФУ, гл. внештат. эндоскопист Республики Татарстан. E-mail: a.i.ivanov@inbox.ru

Бурмистров Михаил Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача ГАУЗ РКБ по медицинской работе, зав. каф. хирургических болезней постдипломного образования Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО КФУ. E-mail: burma71@mail.ru

✉ Vladimir A. Popov – endoscopist, Republican Clinical Hospital. E-mail: lyaras@mail.ru

Aleksej I. Ivanov – Cand. Sci. (Med.), Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan Federal University, Kazan State Medical Academy – branch Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: a.i.ivanov@inbox.ru

Mihail V. Burmistrov – D. Sci. (Med.), Kazan Federal University, Kazan State Medical Academy – branch Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Republican Clinical Hospital. E-mail: burma71@mail.ru

Ежегодно в мире диагностируется 400 тыс. новых случаев рака пищевода, который находится на 8-м месте по частоте возникновения среди всех злокачественных новообразований и на 6-м – среди смертности от рака [1]. Карцинома пищевода представляет собой одну из самых агрессивных опухолей пищеварительного тракта. Больные раком пищевода имеют плохой прогноз, так как 5-летняя общая выживаемость составляет менее 15% [2]. Средняя продолжительность жизни при неоперабельном раке пищевода – от 3 до 6 мес [3]. Отсутствие ранних предупреждающих симптомов приводит к поздней диагностике. Кроме того, рак пищевода зачастую встречается у пожилых пациентов, которые страдают от множественных сопутствующих заболеваний. Только 20–40% больных имеют шансы на хирургическое радикальное вмешательство [4]. В подавляющем большинстве случаев у больных раком пищевода паллиативное лечение является единственным вариантом помощи в связи с местным распространенным процессом, наличием отдаленных метастазов или тяжелой сопутствующей патологии [5]. Таким больным требуется эффективная паллиативная помощь, позволяющая улучшить показатели качества и продолжительности жизни.

Среди методов паллиативной помощи стентирование пищевода саморасширяющимися металлическими стентами остается технически простым, относительно безопасным и широкодоступным методом. Разрешение злокачественной дисфагии наблюдается в 80–100%, что способствует значительному улучшению качества жизни [6]. Благодаря современной конструкции стентов проблема дисфагии разрешается в длительной перспективе [7]. В большинстве случаев имплантация стента позволяет снизить степень дисфагии на 2 балла в течение 1–2 дней [8]. Тем не менее стентирование пищевода является лишь эффективным «инструментом» достижения адекватного питания и не влияет на прогрессирование основного заболевания. С целью повышения сроков продолжительности жизни и вместе с тем сохранения возможности перорального питания у инкурабельных больных выполнены исследования по сочетанию стентирования и химиолучевой терапии (ХЛТ) с обнадеживающей перспективой [9–11]. Однако результаты сочетания ХЛТ и имплантации пищевода остаются противоречивыми [12]. Вместе с тем в клинической практике не существует четкого рекомендательного алгоритма – следует проводить стентирование пищевода до или после ХЛТ [9].

Известно, что химиотерапия (ХТ) может способствовать снижению степени дисфагии, но эффект от проводимого лечения наступает через продолжительное время. Y. Touchefeu и соавт. [13] ретроспективно сравнивали эффективность ХТ в комбинации с имплантацией стента у больных с неоперабельной карциномой пищевода и прогрессирующей дисфагией. В исследуемую группу были включены 42 пациента, которым проведена только ХТ, а также 29 лиц, которым имплантирован стент без проведения ХТ. После 4 нед показатели дисфагии снизились как минимум на 1 балл у 67% ($p=0,01$) из общего числа больных, и 48% ($p=0,054$) исследуемых могли принимать твердую пищу в группе с проведенной ХТ по сравнению с 93 и 68% соответственно в группе сравнения. Авторы исследования пришли к выводу, что использование только ХТ с целью купирования дисфагии не является эффективным методом выбора, принимая во внимание его профиль токсичности, и существуют варианты более результативных альтернатив паллиативной помощи в разрешении проблемы дисфагии.

Наряду с ХТ лучевая терапия также способствует регрессу опухолевой ткани пищевода. По данным исследований, качество жизни после лучевой терапии несколько ухудшается через 6 нед и в основном восстанавливается к 3 мес [14]. В исследовании K. Kaneko и соавт. у 81% пациентов через 1–2 мес после завершения лучевой терапии наблюдалось разрешение дисфагии, что определялось как снижение показателей дисфагии как минимум на 1 балл по шкале Mellow–Pinkas ($p<0,0001$) [15]. Однако у значительной части паци-

ентов (18%) сформировалась доброкачественная стриктура пищевода, разрешенная посредством эндоскопической дилатации. В исследовании с участием 63 больных W. Hanna и соавт. [16] сравнили результаты снижения степени дисфагии у пациентов после стентирования и у пациентов, которым проведена лучевая терапия. У 85% лиц, которым первоначально проводилось стентирование, наблюдалось стойкое разрешение дисфагии в течение первых 2 нед, однако рецидив дисфагии возник у 20% пациентов спустя 10 нед с момента стентирования ($p=0,002$). После 2 нед курса лучевой терапии дисфагия купировалась только у 50% пациентов. Однако через 10 нед у 90% больных дисфагия регрессировала ($p=0,005$), что свидетельствует о долгосрочной эффективности лучевой терапии в сравнении со стентированием.

Результаты этих исследований побудили клиницистов комбинировать методы лучевой терапии и стентирования при раке пищевода. В исследовании A. Javed и соавт. [17] оценивали длительность купирования дисфагии и общую выживаемость у 84 пациентов с неоперабельной карциномой пищевода. Больные были разделены на 2 группы, где одной группе выполнили имплантацию пищевода стента ($n=42$), а в другой ($n=42$) применили стентирование пищевода с последующей лучевой терапией. Исследование показало, что после имплантации стента фиксировалось устойчивое снижение показателей дисфагии, наблюдавшееся у тех пациентов, которые получали лучевую нагрузку после этапа стентирования, по сравнению с больными контрольной группы (7 мес против 3 мес; $p=0,002$). Медиана общей выживаемости была достоверно выше у пациентов с имплантированными стентами и последующей лучевой терапией (180 дней против 120 дней; $p=0,009$). Отмечено увеличение продолжительности периода без дисфагии у пациентов, получавших комбинацию лучевой терапии и имплантации стента. Тем не менее качество жизни у этих больных существенно начало снижаться после недели временного улучшения. В обеих группах наблюдалась одинаковая частота осложнений. Аналогичные результаты получены в исследовании, проведенном H. Bergquist и соавт. [18].

Некоторые работы в поисках более эффективного разрешения дисфагии и увеличения сроков продолжительности жизни у больных раком пищевода сочетали методы ХЛТ со стентированием. M. Burstow и соавт. провели ретроспективный анализ, результаты которого показали, что пациенты с комбинированным лечением имели значительно более длительную медиану продолжительности жизни по сравнению с пациентами, которым выполнено только стентирование (152,8 дня против 71,8 дня; $p=0,03$) [19]. Эффективность этой комбинации в разрешении дисфагии наблюдалась в ретроспективном исследовании A. Siddiqui и соавт. [20], включающем 55 пациентов. По результатам выполненной работы достоверно выявлено стойкое разрешение дисфагии при сочетании ХЛТ и стентирования, что позволило улучшить нутритивный статус больных во время неoadъювантной ХЛТ ($p<0,001$).

На сегодняшний день не существует убедительных клинических данных о взаимодействии комбинации методов стентирования и ХЛТ и их отношении к частоте возможных осложнений [21]. Ряд исследований, посвященных этому вопросу, не находит более высокого риска в возникновении жизнеугрожающих осложнений при сочетании этих методов паллиативной помощи [22–24]. Другие авторы [25–27] считают, что применение стентирования у пациентов с предшествующей лучевой терапией строго ограничено и ассоциировано с повышенным риском развития серьезных осложнений. Первое сообщение о случае летального исхода в результате возникновения свища между пищеводом и левым предсердием после проведения лучевой терапии описано M. Yakami и соавт. [28] в 2003 г. Высокий риск возникновения трахеопищеводного и аортопищеводного свища во время или после проведения одновременной комбинированной терапии (ХЛТ и стентирование) отражен в недавнем исследовании Y. Lu и соавт. В представленной работе в группе комбинированной

терапии у 87,5% больных сформировались фистулы, тогда как в группе лиц, которым проводилась ХЛТ без стентирования, свищи выявлены у 2,6% ($p < 0,001$). Однако необходимо отметить, что в исследовании использовались лишь две модели стентов, и часть из них имела достаточно широкий диаметр. Позже в литературе [29] описаны такие серьезные осложнения, как перфорация пищевода и фатальное кровотечение в результате изъязвления стенки аорты. J. Park и соавт. сообщают, что назначение адьювантной терапии является независимым фактором риска возникновения миграции стента [30]. Тем не менее этот вывод с пропорционально обратными результатами опровергает недавний метаанализ, выполненный A. Lai и соавт. [10]. В исследовании A. Reijm и соавт. отмечено, что у больных после имплантации стента и ранее проведенной ХЛТ чаще возникала пневмония (12,1%) в сравнении с группами больных, которым выполнено только стентирование или стентирование с ХЛТ (3,4, 5,2 и 5,0% соответственно; $p = 0,001$) [25]. Кроме того, ряд исследований сообщает о выраженном болевом синдроме у больных, перенесших комбинированные методы паллиативной помощи [31, 32]. N. Prasad и соавт. [33] проанализировали влияние сочетания стентирования с паллиативной лучевой терапией у 19 пациентов с плоскоклеточным раком пищевода и выявили, что значительное число больных после имплантации стента имели стойкую ретростернальную боль (26,3%) и формирование постлучевой стриктуры пищевода (57,9%). В исследовании средний срок наблюдения составил 59,3 дня. В ближайшем послеоперационном периоде боли в грудной клетке возникали у большего числа пациентов с интервалом менее 30 дней между завершением лучевой терапии и имплантацией стента в отличие от пациентов с интервалом более 61 дня [34].

Считается, что острые побочные эффекты радиации обусловлены временными воспалительными процессами, такими как возникновение в пищеводе язв и эрозий. Взаимодействие облучения и ХТ влияет на тяжесть течения постлучевого эзофагита. В связи с этим P. Newburger и соавт. предлагают избегать имплантации стента в течение 1 мес после завершения ХЛТ с целью профилактики выраженного болевого синдрома, который может возникнуть после имплантации стента [35].

Наряду с этим другие авторы считают, что параллельная ХЛТ, проводимая с одновременной имплантацией стента, все же может приводить к жизнеугрожающим осложнениям, таким как формирование пищеводных свищей и кровотечений [36].

Однако H. Iwasaki и соавт. [37] сообщают, что поздние побочные эффекты лучевой терапии играют ключевую роль в возникновении тяжелых осложнений, связанных со стентированием. По ряду исследований установлено, что предшествующая лучевая терапия является значимым предиктором серьезных осложнений как при однофакторном, так и при многофакторном анализе. Поздние нежелательные последствия облучения пищевода обусловлены воспалением и образованием рубцов в пределах мышечных слоев пищевода [35]. Гистологическое исследование пищевода у таких больных выявило утолщение эпителия, хроническое воспаление, подслизистый или мышечный фиброз и васкулит, которые могут вызвать локальную гипоксемию пищевода [38]. Таким образом, по мнению многих авторов, ХЛТ может привести к повреждению тканей с последующей атрофией стенки пищевода, а такие изменения, в свою очередь, могут увеличить риск развития осложнений, связанных со стентированием. Поздние нежелательные последствия лучевой терапии, оказывающие влияние на структуру пищевода, наблюдаются через 3 мес и более после завершения лучевой терапии, при этом медиана времени составляет 6 мес [39]. В исследовании H. Iwasaki и соавт. медиана времени от момента предшествующего облучения до имплантации саморасправляющихся металлических стентов составила примерно 4 мес, и 2/3 пациентов в группе с предшествующим облучением имели серьезные осложнения ($p = 0,008$). Этот

вывод подтверждает концепцию: поздние эффекты лучевой терапии пищевода играют важную роль в возникновении тяжелых осложнений, связанных со стентированием. Влияние степени токсичности лучевой терапии на стенку пищевода признается дозозависимым. Таким образом, возможно, что взаимосвязь между предшествующим облучением и осложнениями, связанными со стентированием, также зависит от дозы облучения [37]. По этим причинам некоторые авторы в качестве способа профилактики осложнений у больных с имплантированными стентами рекомендуют удаление стента через 4–6 нед после начала проведения лучевой терапии [40].

Существуют работы, посвященные влиянию лучевой терапии и стентирования с использованием фантома, который имитирует ткань пищевода. Исследования доказали значительное увеличение дозы облучения, вызванное материалом пищеводного протектора [41, 42]. Работы с использованием биоматериалов подтверждают взаимодействие между стентом и лучевой терапией, которое демонстрирует значительное увеличение дозы в результате обратного рассеяния излучения. В исследованиях в значительной степени рассеяние излучения зависело от материала стента (металлический по сравнению с неметаллическим) и плотности сетки стента. Выявлен незначительный разброс с полимерными и биоразлагаемыми стентами. Среди металлических стентов материал пищеводного импланта не был основным определяющим фактором (нержавеющая сталь против нитинола). В исследовании металлических стентов существенную роль играла плотность сетки. Точно так же в другой лаборатории дозиметрические исследования показали значительную степень увеличения дозы облучения в условиях обратного рассеяния от пищеводных стентов. Однако все существующие исследования оценивали только ограниченные модели пищеводных стентов в попытке определить оптимальные характеристики стента с целью минимизации разброса излучения [41–43]. Y. Chen и соавт. выявили большую степень обратного рассеяния стента на полимерной основе по сравнению с металлическими стентами. В представленной работе обратное рассеяние дозы облучения было связано с вольфрамовой рентгеноконтрастной пленкой, а не с материалом самого стента [41]. В другом исследовании из всех типов стентов обратное рассеяние дозы облучения не выявлено у биодegradуемых стентов. Авторы обосновывают свои выводы наличием низкопрофильных рентгеноконтрастных маркеров на оболочке стента, которые минимизируют разброс излучения [43]. Однако эти стенты имеют высокую частоту миграции стентов и более трудоемкий процесс имплантации. Таким образом, на сегодняшний день не существует работ, посвященных сравнению пищеводных протекторов и определению наиболее оптимальной конструкции и модели стента с минимальным обратным рассеянием излучения от проводимой лучевой терапии.

Заключение

Сочетание стентирования и ХЛТ является привлекательным вариантом, который может позволить более эффективное купирование дисфагии и повысить сроки продолжительности жизни у неоперабельных больных раком пищевода. Однако, согласно данным литературы, комбинация этих методов паллиативной помощи может привести к серьезным осложнениям. Тем не менее это утверждение нуждается и ряд противоречивых наблюдений. В связи с этим требуется дальнейший анализ с объемными выборками и изучением факторов риска возможных осложнений для обоснования целесообразности комбинации стентирования и ХЛТ при злокачественной дисфагии на фоне рака пищевода.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mocanu A, Bârla R, Hoara P. Endoscopic palliation of advanced esophageal cancer. *J Med Life*. 2015;8(2):193-201.
- Sundelöf M, Ye W, Dickman PW, Lagergren J. Improved survival in both histologic types of oesophageal cancer in Sweden. *Int J Cancer*. 2002;99:751-4. DOI:10.1002/ijc.10420
- Adler DG, Merwat SN. Endoscopic approaches for palliation of luminal gastrointestinal obstruction. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35:65-82. DOI:10.1016/j.gtc.2005.12.004
- Katsanos K, Sabharwal T, Adam A. Stenting of the upper gastrointestinal tract: current status. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:690-705. DOI:10.1007/s00270-010-9862-6
- Stein HJ, Siewert JR. Improved prognosis of resected esophageal cancer. *World J Surg*. 2004;28:520-5. DOI:10.3748/wjg.v12.i41.6608
- Dubecz A, Watson TJ, Raymond DP, et al. Esophageal stenting for malignant and benign disease: 133 Cases on a Thoracic Surgical Service. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(6):2028-32. DOI:10.1016/j.athoracsur.2011.08.033
- Madhusudhan C, Saluja SS, Pal S, et al. Palliative stenting for relief of dysphagia in patients with inoperable esophageal cancer: impact on quality of life. *Dis Esophagus*. 2009;22:331-6. DOI:10.1111/j.1442-2050.2008.00906.x
- Dai Y, Li C, Xie Y, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD005048. DOI:10.1002/14651858.CD005048.pub4
- Włodarczyk JR, Kuźdzał J. Stenting in Palliation of Unresectable Esophageal Cancer. *World J Surg*. 2018;42(12):3988-996. DOI:10.1007/s00268-018-4722-7
- Lai A, Lipka S, Kumar A, et al. Role of esophageal metal stents placement and combination therapy in inoperable esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(4):1025-34. DOI:10.1007/s10620-018-4957-z
- Fazli Y, Yekta A, Yener Y. Esophageal self-expandable metal stent placement for the palliation of dysphagia due to lung cancer. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2019;27(1):88-92. DOI:10.5606/tgkdc.dergisi.2019.16755
- Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016;48(10):939-48. DOI:10.1055/s-0042-114210
- Toucheffeu Y, Archambeaud I, Landi B, et al. Chemotherapy versus self-expanding metal stent as primary treatment of severe dysphagia from unresectable esophageal or gastro-oesophageal junction cancer. *Dig Liver Dis*. 2014;46(3):283-6. DOI:10.1016/j.dld.2013.10.012
- Servagi-Vernat S, Bosset M, Crehange G, et al. Feasibility of chemoradiotherapy for oesophageal cancer in elderly patients aged > or =75 years: a prospective, single-arm phase II study. *Drugs Aging*. 2009;26:255-62. DOI:10.2165/00002512-200926030-00006
- Kaneko K, Ito H, Konishi K, et al. Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Cancer*. 2003;88:18-24. DOI:10.1038/sj.bjc.6600684
- Hanna WC, Sudarshan M, Roberge D, et al. What is the optimal management of dysphagia in metastatic esophageal cancer? *Curr Oncol*. 2012;19(2):e60-e66. DOI:10.3747/co.19.1153
- Javed A, Pal S, Dash NR, et al. Palliative stenting with or without radiotherapy for inoperable esophageal carcinoma: a randomized trial. *J Gastrointest Cancer*. 2012;43(1):63-9. DOI:10.1007/s12029-010-9206-4
- Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized controlled clinical trial. *Dis Esophagus*. 2005;18:131-9. DOI:10.1111/j.1442-2050.2005.00467.x
- Burstow M, Kelly T, Panchani S, et al. Outcome of palliative esophageal stenting for malignant dysphagia: a retrospective analysis. *Dis Esophagus*. 2009;22(6):519-25. DOI:10.1111/j.1442-2050.2009.00948.x
- Siddiqui AA, Sarkar A, Beltz S, et al. Placement of fully covered self-expandable metal stents in patients with locally advanced esophageal cancer before neoadjuvant therapy. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(1):44-51. DOI:10.1016/j.gie.2012.02.036
- Dayyeh BKA, Vandamme JJ, Miller RC, Baron TH. Esophageal self-expandable stent material and mesh grid density are the major determining factors of external beam radiation dose perturbation: results from a phantom model. *Endoscopy*. 2013;45(1):42-7. DOI:10.1055/s-0032-1325960
- Bakheet N, Hu HT, Park JH, et al. Clinical effectiveness and safety of self-expanding metal stent placement following palliative chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(2):563-70. DOI:10.1007/s00261-019-02245-3
- Medeiros VS, Martins BC, Lenz L, et al. Adverse events of self-expandable esophageal metallic stents in patients with long-term survival from advanced malignant disease. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;86(2):299-306. DOI:10.1016/j.gie.2016.12.017
- Diden P, Reijm AN, Erler NS, et al. Fully vs. partially covered self-expandable metal stent for palliation of malignant esophageal strictures: a randomized trial (the COPAC study). *Endoscopy*. 2018;50(10):961-71. DOI:10.1055/a-0620-8135
- Reijm AN, Diden P, Schelling SJC, et al. Self-expandable metal stent placement for malignant esophageal strictures – changes in clinical outcomes over time. *Endoscopy*. 2019;51(1):18-29. DOI:10.1055/a-0644-2495
- Lu YF, Chung CS, Liu CY, et al. Esophageal metal stents with concurrent chemoradiation therapy for locally advanced esophageal cancer: safe or not? *Oncologist*. 2018;23(12):1426-35. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0646
- Fuccio L, Scagliarini M, Frazzoni L, Battaglia G. Development of a prediction model of adverse events after stent placement for esophageal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016;83(4):746-52. DOI:10.1016/j.gie.2015.08.047
- Yakami M, Mitsumori M, Sai H, et al. Development of severe complications caused by stent placement followed by definitive radiation therapy for T4 esophageal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2003;8:395-8. DOI:10.1007/s10147-003-0356-2
- Park JY, Shin JH, Song HY, et al. Airway complications after covered stent placement for malignant esophageal stricture: special reference to radiation therapy. *Am J Roentgenol*. 2012;198(2):453-9. DOI:10.2214/AJR.10.5780
- Park JH, Song HY, Shin JH, et al. Migration of retrievable expandable metallic stents inserted for malignant esophageal strictures: incidence, management, and prognostic factors in 332 patients. *Am J Roentgenol*. 2015;204:1109-14. DOI:10.2214/AJR.14.13172
- Mariette C, Gronnier C, Duhamel A, et al. Self-expanding covered metallic stent as a bridge to surgery in esophageal cancer: impact on oncologic outcomes. *J Am Coll Surg*. 2015;220:287-96. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.028
- Yu FJ, Shih HY, Wu CY, et al. Enteral nutrition and quality of life in patients undergoing chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a comparison of nasogastric tube, esophageal stent, and ostomy tube feeding. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(1):21-31. DOI:10.1016/j.gie.2017.11.030
- Prasad NR, Karthigeyan M, Vikram K, et al. Palliative radiotherapy in esophageal carcinoma. *Ind J Surg*. 2015;77(1):34-8. DOI:10.1007/s12262-013-0817-4
- Uesato M, Akutsu Y, Murakami K, et al. Comparison of efficacy of self-expandable metallic stent placement in the unresectable esophageal cancer patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017. DOI:10.1155/2017/2560510
- Newburger PE, Cassady JR, Jaffe N. Esophagitis due to adriamycin and radiation therapy for childhood malignancy. *Cancer*. 1978;42(2):417-23. DOI:10.1002/1097-0142(197808)42:2<417::aid-cnrc2820420206>3.0.co;2-a
- Francis SR, Orton A, Thorpe C, et al. Toxicity and outcomes in patients with and without esophageal stents in locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(4):884-94. DOI:10.1016/j.ijrobp.2017.06.2457
- Iwasaki H, Mizushima T, Suzuki Y, et al. Factors that affect stent-related complications in patients with malignant obstruction of the esophagus or gastric cardia. *Gut Liver*. 2017;11(1):47-54. DOI:10.5009/gnl16172
- Seaman WB, Ackerman LV. The effect of radiation on the esophagus: a clinical and histologic study of the effects produced by the betatron. *Radiology*. 1957;68:534-41. DOI:10.1148/68.4.534
- Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1213-36. DOI:10.1016/0360-3016(94)00419-L
- Yoon CJ, Shin JH, Song HY, et al. Removal of retrievable esophageal and gastrointestinal stents: experience in 113 patients. *Am J Roentgenol*. 2004;183:1437-44. DOI:10.2214/ajr.183.5.1831437
- Chen YK, Scheffter TE, Newman F. Esophageal cancer patients undergoing external beam radiation after placement of self-expandable metal stents: is there a risk of radiation dose enhancement? *Gastrointest Endosc*. 2011;73:1109-14. DOI:10.1016/j.gie.2011.02.001
- Li XA, Chibani O, Greenwald B, Suntharalingam M. Radiotherapy dose perturbation of metallic esophageal stents. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:1276-85. DOI:10.1016/s0360-3016(02)03803-8
- Abu Dayyeh BK, Vandamme JJ, Miller RC, Baron TH. Esophageal self-expandable stent material and mesh grid density are the major determining factors of external beam radiation dose perturbation: results from a phantom model. *Endoscopy*. 2013;45(1):42-7. DOI:10.1055/s-0032-1325960

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021

Сравнительный анализ результатов хирургического лечения, химиолучевой терапии и химиотерапии с оценкой прогностических факторов при раке шейного отдела пищевода

З.А.-Г. Раджабова✉, М.А. Котов, М.М. Гиршович, О.И. Пономарева, Е.В. Ткаченко, А.С. Митрофанов, М.А. Раджабова, Е.В. Левченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать результаты лечения и прогностические факторы выживаемости у пациентов с раком шейного отдела пищевода (РШОП), получавших хирургическое лечение, дистанционную лучевую терапию в сочетании с химиотерапией и химиотерапию.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены пациенты с верифицированным диагнозом РШОП, получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в период с 2009 по 2018 г. и разделенные на 3 группы в зависимости от характера лечения: группы хирургического лечения, химиолучевой терапии и химиотерапии. Конечными точками исследования были общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ).

Результаты. Всего 95 пациентов включены в исследование: 48 – в группу хирургического лечения, 30 – группу химиолучевой терапии и 17 – группу химиотерапевтического лечения. Средний возраст пациентов составил 59,2±10,4 года. Медиана ОВ в группе хирургического лечения – 39,1 мес, в группе химиолучевого лечения – 23,9 мес и в группе химиотерапии – 8,9 мес. Показатели общей 3-летней выживаемости составили 51,0% (95% доверительный интервал – ДИ 36,4–71,7), 44,9% (95% ДИ 26,9–74,9) и 26,0% (95% ДИ 9,9–68,2) соответственно. Показатели общей 5-летней выживаемости для группы хирургического лечения и группы химиолучевой терапии составили 40,0% (95% ДИ 25,8–62,0) и 44,9% (95% ДИ 26,9–74,9) соответственно. Наличие ишемической болезни сердца связано со значительным снижением ОВ. Медиана БРВ в группе хирургического лечения – 19 мес, в группе химиолучевого лечения – 11,5 мес и в группе химиотерапии – 3,4 мес, а показатели безрецидивной 3-летней выживаемости составили 44,1% (95% ДИ 30,2–64,4), 25,0% (95% ДИ 11,7–53,4) и 14,3% (95% ДИ 4,0–51,5) соответственно. Безрецидивная 5-летняя выживаемость для группы хирургического лечения и группы химиолучевой терапии составила 34,6% (95% ДИ 21,6–55,3) и 25,0% (95% ДИ 11,7–53,4). Наличие язвенной болезни статистически значимо ассоциировано с более высокой ОВ и БРВ независимо от получаемого лечения.

Заключение. В нашем исследовании хирургическое лечение РШОП продемонстрировало лучшие показатели ОВ и БРВ пациентов по сравнению с проведением химиолучевой терапии. Наличие ишемической болезни сердца и язвенной болезни является прогностическим фактором для ОВ и БРВ.

Ключевые слова: рак шейного отдела пищевода, ларингофарингоэзофагэктомия, лучевая терапия, химиотерапия, прогноз, выживаемость

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Гиршович М.М., Пономарева О.И., Ткаченко Е.В., Митрофанов А.С., Раджабова М.А., Левченко Е.В. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения, химиолучевой терапии и химиотерапии с оценкой прогностических факторов при раке шейного отдела пищевода. Современная Онкология. 2021;23(4):649–654. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201238

Информация об авторах / Information about the authors

✉ *Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна* – канд. мед. наук, доц., зав. хирургическим отд-нием опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: radzam@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6895-0497

Котов Максим Андреевич – канд. мед. наук, врач-онколог хирургического отд-ния опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». ORCID: 0000-0002-2586-1240

Гиршович Михаил Маркович – канд. мед. наук, врач-радиолог отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». ORCID: 0000-0002-7925-9570

Пonomарева Ольга Игоревна – врач-рентгенолог отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». ORCID: 0000-0002-7004-9630

Ткаченко Елена Викторовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». ORCID: 0000-0001-6375-8335

Митрофанов Александр Сергеевич – аспирант хирургического отд-ния опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». ORCID: 0000-0001-7490-4019

Раджабова Мадина Абдурахмановна – клин. ординатор хирургического отд-ния опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». ORCID: 0000-0001-7679-129X

Левченко Евгений Владимирович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. хирургическим отд-нием торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». ORCID: 0000-0003-3837-2515

✉ *Zamira Ah.-G. Radzhabova* – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Petrov National Medicine Research Center of Oncology. E-mail: radzam@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6895-0497

Maxim A. Kotov – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medicine Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-2586-1240

Michail M. Girshovich – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medicine Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7925-9570

Olga I. Ponomareva – radiologist, Petrov National Medicine Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7004-9630

Elena V. Tkachenko – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medicine Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-6375-8335

Alexander S. Mitrofanov – Graduate Student, Petrov National Medicine Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7490-4019

Madina A. Radzhabova – Clinical Resident, Petrov National Medicine Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7679-129X

Evgeniy V. Levchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Petrov National Medicine Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-3837-2515

Comparative analysis results of surgical treatment, chemoradiotherapy and chemotherapy with assessment of prognostic factors in cervical esophageal cancer

Zamira Ah.-G. Radzhabova✉, Maxim A. Kotov, Michail M. Girshovich, Olga I. Ponomareva, Elena V. Tkachenko, Alexander S. Mitrofanov, Madina A. Radzhabova, Evgeniy V. Levchenko
Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To analyze the results of treatment and prognostic factors of survival in patients with cervical esophageal cancer (CEC) who received surgical treatment, chemoradiation therapy and chemotherapy.

Materials and methods. The retrospective study included patients with a verified diagnosis of CEC treated at the Petrov National Medicine Research Center of Oncology from 2009 to 2018 and divided into three treatment groups: surgical treatment, chemoradiotherapy and chemotherapy. The endpoints of the study were overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS).

Results. Ninety-seven patients were included in the study: 48 in the surgical group, 30 in the chemoradiotherapy group and 17 patients in the chemotherapeutic treatment group. The average age of patients was 59.2±10.4 years. The median OS in the surgical group was 39.1 months, in the chemoradiotherapy group – 23.9 months and 8.9 months in the chemotherapy group; the overall 3-year survival rate was 51.0% (95% CI 36.4–71.7), 44.9% (95% CI 26.9–74.9) and 26.0% (95% CI 9.9–68.2), respectively. The overall 5-year survival rate for the surgical group and the chemoradiotherapy group was 40.0% (95% CI 25.8–62.0), and 44.9% (95% CI 26.9–74.9), respectively. The presence of coronary heart disease is associated with a significant decrease in OS. The median disease-free survival in the surgical group was 19 months, in the chemoradiotherapy group – 11.5 months and 3.4 months in the chemotherapy group; the relapse-free 3-year survival rates were 44.1% (95% CI 30.2–64.4), 25.0% (95% CI 11.7–53.4) and 14.3% (95% CI 4.0–51.5), respectively. The relapse-free 5-year survival rate for the surgical treatment group and the chemoradiotherapy group was 34.6% (95% CI 21.6–55.3), and 25.0% (95% CI 11.7–53.4). The presence of peptic ulcer disease was statistically significantly associated with higher overall and RFS regardless of the treatment received.

Conclusion. In our study, surgical treatment of the CEC showed better overall and RFS rates compared with chemoradiotherapy. The presence of coronary heart disease and peptic ulcer disease are prognostic factors for overall and RFS.

Keywords: cervical esophagus cancer, pharyngolaryngoesophagectomy, radiation therapy, chemotherapy, prognosis, survival

For citation: Radzhabova ZAh-G, Kotov MA, Girshovich MM, Ponomareva OI, Tkachenko EV, Mitrofanov AS, Radzhabova MA, Levchenko EV. Comparative analysis results of surgical treatment, chemoradiotherapy and chemotherapy with assessment of prognostic factors in cervical esophageal cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):649–654. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201238

Введение

Рак шейного отдела пищевода (РШОП) является редким заболеванием и составляет менее 5% случаев рака пищевода [1]. Тактика лечения РШОП в настоящее время не имеет консенсуса из-за низких показателей заболеваемости и распространенности, а также в связи с незначительным количеством клинических исследований, проведенных на группе пациентов с РШОП. Большинство данных об эффективности лечения РШОП получено путем экстраполяции результатов при исследовании опухолей гортаноглотки и грудного отдела пищевода, однако анатомически они различны [2, 3].

Лечение РШОП включает в себя хирургическое лечение с проведением неоадьювантной химиотерапии либо без нее, а также дистанционную лучевую терапию в сочетании с химиотерапией [4–6]. Хирургическое лечение остается предпочтительным методом лечения, однако оно связано с высоким риском осложнений и смертности. Лучевая терапия в сочетании с химиотерапией в исследованиях продемонстрировала более высокие показатели качества жизни за счет сохранения гортани и пищевода [7], а также добавление химиотерапии улучшает локорегионарный контроль у данной группы пациентов [8–10].

В исследовании мы изучили результаты лечения и прогностические факторы выживаемости у пациентов с РШОП, получавших хирургическое лечение, дистанционную лучевую терапию в сочетании с химиотерапией и паллиативную химиотерапию.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включено 95 пациентов с верифицированным диагнозом РШОП, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в период с 2009 по 2018 г. Стадирование опухолевого процесса осуществлялось согласно классификации TNM 7-го пересмотра на основании следующих диагностических методов исследования: магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием, фиброэзофагогастроскопия и фиброларинготрахеоскопия.

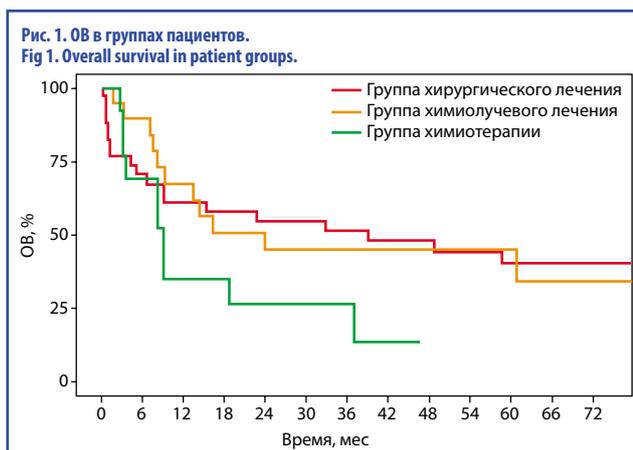
Все пациенты разделены на 3 группы в зависимости от характера лечения: группа хирургического лечения с послеоперационной дистанционной лучевой терапией в сочетании с химиотерапией, группа дистанционной лучевой терапии в сочетании с химиотерапией и последующим хирургическим лечением в случае неполного ответа на лечение или прогрессирования и группа химиотерапии, в которой хирургическое лечение пациентам выполнялось с паллиативной целью (трахеостомия, гастростомия). Характеристика групп пациентов по стадии TNM представлена в табл. 1.

Хирургическое лечение заключалось в удалении первичной опухоли шейного отдела пищевода и пораженных лимфатических узлов.

Лучевая терапия. Дистанционная конформная лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе Novalis

Таблица 1. Стадия опухолевого процесса Table 1. The stage of the tumor process						
Показатель		Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
cT	0	2/92 (2,2%)	2/45 (4,4%)	–	–	0,0722
	1	12/92 (13,0%)	9/45 (20,0%)	3/29 (10,3%)	–	
	2	36/92 (39,1%)	20/45 (44,4%)	9/29 (31,0%)	7/18 (38,9%)	
	3	42/92 (45,7%)	14/45 (31,1%)	17/29 (58,6%)	11/18 (61,1%)	
	4	2/92 (2,2%)	2/45 (4,4%)	–	–	
cN	0	20/90 (22,2%)	12/44 (27,3%)	6/28 (21,4%)	2/18 (11,1%)	0,7457
	1	41/90 (45,6%)	17/44 (38,6%)	15/28 (53,6%)	9/18 (50,0%)	
	2	20/90 (22,2%)	10/44 (22,7%)	5/28 (17,9%)	5/18 (27,8%)	
	3	4/90 (4,4%)	3/44 (6,8%)	–	1/18 (5,6%)	
	x	5/90 (5,6%)	2/44 (4,5%)	2/28 (7,1%)	1/18 (5,6%)	
cM	0	86/92 (93,5%)	43/45 (95,6%)	27/29 (93,1%)	16/18 (88,9%)	0,5659
	1	6/92 (6,5%)	2/45 (4,4%)	2/29 (6,9%)	2/18 (11,1%)	
Стадия	I	1/80 (1,2%)	1/35 (2,9%)	–	–	0,2111
	II	11/80 (13,8%)	6/35 (17,1%)	4/28 (14,3%)	1/17 (5,9%)	
	III	49/80 (61,2%)	24/35 (68,6%)	16/28 (57,1%)	9/17 (52,9%)	
	IV	19/80 (23,8%)	4/35 (11,4%)	8/28 (28,6%)	7/17 (41,2%)	

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики пациентов Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients					
Характеристика	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Возраст, лет	60,0 (55,0–66,0)	59,5 (55,0–63,5)	62,0 (56,0–68,0)	60,0 (49,5–64,0)	0,7752
Мужской пол	64/97 (66,0%)	31/48 (64,6%)	20/30 (66,7%)	13/19 (68,4%)	≈1
Индекс массы тела, кг/м ²	22,8 (19,5–26,0)	22,8 (20,0–26,9)	25,0 (19,2–26,1)	21,5 (17,6–23,1)	0,0130
Курение	61/97 (62,9%)	31/48 (64,6%)	19/30 (63,3%)	11/19 (57,9%)	0,9242
Вирусные гепатиты	4/97 (4,1%)	2/48 (4,2%)	2/30 (6,7%)	–	0,6647
Дисфагия	97/97 (100,0%)	48/48 (100,0%)	30/30 (100,0%)	19/19 (100,0%)	–
ИБС	30/97 (30,9%)	16/48 (33,3%)	7/30 (23,3%)	7/19 (36,8%)	0,5233
Острый инфаркт миокарда	5/97 (5,2%)	3/48 (6,2%)	2/30 (6,7%)	–	0,7024
Острое нарушение мозгового кровообращения	3/97 (3,1%)	1/48 (2,1%)	2/30 (6,7%)	–	0,4396
Сахарный диабет	4/97 (4,1%)	2/48 (4,2%)	2/30 (6,7%)	–	0,6647
Тромбоэмболия легочной артерии	2/97 (2,1%)	1/48 (2,1%)	–	1/19 (5,3%)	0,4485
Хроническая болезнь почек	2/97 (2,1%)	1/48 (2,1%)	1/30 (3,3%)	–	≈1
Хроническая обструктивная болезнь легких	38/97 (39,2%)	19/48 (39,6%)	11/30 (36,7%)	8/19 (42,1%)	0,9260
Хроническая сердечная недостаточность	15/97 (15,5%)	11/48 (22,9%)	3/30 (10,0%)	1/19 (5,3%)	0,1740
ЯБ	18/97 (18,6%)	11/48 (22,9%)	6/30 (20,0%)	1/19 (5,3%)	0,2293
Индекс коморбидности по Чарльсону	5,0 (4,0–6,0)	5,0 (4,0–6,0)	5,0 (4,0–6,0)	4,0 (3,0–5,5)	0,2270
Локализация опухоли от резцов, см	18,0 (15,0–20,0)	20,0 (18,0–26,0)	17,0 (15,0–18,0)	16,0 (14,0–18,0)	0,0011
Объем опухоли, см ³	4,5 (2,0–6,0)	4,5 (4,2–4,8)	2,0 (2,0–5,0)	6,0 (5,5–82,5)	0,1837
Протяженность опухоли, мм	50,0 (40,0–70,0)	55,0 (40,0–70,0)	50,0 (36,5–69,5)	50,0 (39,5–60,0)	0,8452
Сужение просвета опухолью, мм	5,0 (2,0–6,5)	5,0 (2,0–6,0)	5,0 (5,0–8,0)	3,0 (1,0–5,2)	0,1771
Инвазия в гортань	18/97 (18,6%)	9/48 (18,8%)	5/30 (16,7%)	4/19 (21,1%)	0,9425
Инвазия в трахею	26/97 (26,8%)	8/48 (16,7%)	7/30 (23,3%)	11/19 (57,9%)	0,0036
Инвазия в щитовидную железу	10/95 (10,5%)	5/48 (10,4%)	1/29 (3,4%)	4/18 (22,2%)	0,1209
Трахеопищеводный свищ	4/97 (4,1%)	2/48 (4,2%)	1/30 (3,3%)	1/19 (5,3%)	≈1
Глубина инвазии, мм	2,0 (0,0–5,0)	1,0 (0,0–2,8)	1,2 (0,0–3,0)	7,0 (4,0–8,0)	0,0149



на зону опухоли шейного отдела пищевода и метастатически пораженные лимфатические узлы в суммарной очаговой дозе 66–70 Гр и на зоны субклинического поражения и клинически негативные регионарные лимфатические узлы суммарной очаговой дозой 50 Гр при разовой очаговой дозе 2 Гр 5 дней в неделю.

Химиотерапия. Лекарственная противоопухолевая терапия проводилась с использованием цисплатина в дозе 100 мг/м² либо карбоплатина в дозе AUC 5 внутривенно в течение 1 дня и 5-фторурацила 96-часовой непрерывной внутривенной инфузией. При одномоментном проведении химиотерапии с дистанционной лучевой терапией выполнялась редукция дозы на 25%.

Статистика. Статистический анализ выполнен при помощи программного продукта SPSS версии 24.0 для Microsoft Windows (SPSS inc., Chicago, IL, USA). Конечными точками исследования были общая выживаемость (ОБ) и выживаемость без прогрессирования.

Для оценки функций выживаемости и медиан выживаемости использовался метод Каплана–Мейера, для сравнения кривых выживаемости использовался лог-ранговый тест, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

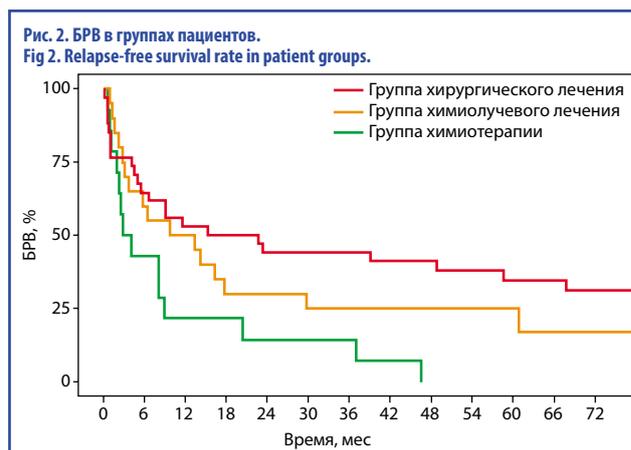
Для оценки ассоциации потенциальных предикторов с ОБ и выживаемостью до прогрессирования использовались модели пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков (ОР) с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ). Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$. В случае предикторов выживаемости пациентов с местно-распространенным РШОП в качестве ковариаты в модель включалась группа лечения (т.е. оценки независимы от группы).

Результаты

Пациенты. В исследование включено 95 пациентов. Из них 48 пациентов в качестве I этапа лечения получили хирургическое лечение с последующей дистанционной лучевой терапией в сочетании с химиотерапией; дистанционную лучевую терапию в сочетании с химиотерапией и хирургическое лечение при возникновении рецидива или прогрессирования получили 30 пациентов, и 17 пациентов получали только химиотерапию. Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Выживаемость. Медиана ОБ (рис. 1) в группе хирургического лечения – 39,1 мес, в группе химиолучевого лечения – 23,9 мес, в группе химиотерапии – 8,9 мес, а показатели общей 3-летней выживаемости составили 51,0% (95% ДИ 36,4–71,7), 44,9% (95% ДИ 26,9–74,9) и 26,0% (95% ДИ 9,9–68,2) соответственно. Общая 5-летняя выживаемость для группы хирургического лечения и группы химиолучевой терапии составила 40,0% (95% ДИ 25,8–62,0) и 44,9% (95% ДИ 26,9–74,9) соответственно.

Медиана безрецидивной выживаемости – БРВ (рис. 2) в группе хирургического лечения – 19 мес, в группе химиолучевого лечения – 11,5 мес, в группе химиотерапии – 3,4 мес,



а показатели безрецидивной 3-летней выживаемости составили 44,1% (95% ДИ 30,2–64,4), 25,0% (95% ДИ 11,7–53,4) и 14,3% (95% ДИ 4,0–51,5) соответственно. Безрецидивная 5-летняя выживаемость для группы хирургического лечения и группы химиолучевой терапии составила 34,6% (95% ДИ 21,6–55,3) и 25,0% (95% ДИ 11,7–53,4) соответственно.

ОБ статистически значимо не различалась между группами пациентов ($p=0,1891$), в то время как БРВ значимо отличалась и была ниже в группе химиотерапии ($p=0,0156$).

Прогностические факторы. В табл. 3 представлены результаты анализа потенциальных предикторов риска смерти и прогрессирования пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода.

Наличие язвенной болезни (ЯБ) статистически значимо ассоциировано с более высокой ОБ и БРВ независимо от получаемого лечения. Наличие ишемической болезни сердца (ИБС) статистически значимо ассоциировано с меньшей ОБ независимо от получаемого лечения.

Обсуждение

Тактика лечения РШОП остается противоречивой. Данные проспективных рандомизированных исследований отсутствуют из-за низкой распространенности этой опухоли и небольшого количества клинических исследований, изучавших результаты лечения и прогностические факторы ОБ и БРВ у данной когорты пациентов. Лучевая терапия в настоящее время остается основным методом лечения, поскольку позволяет сохранить пищевод и органы, расположенные рядом, прежде всего гортань, гортаноглотку и трахею. Несмотря на этот факт, исследования, посвященные изучению исходов лечения РШОП с помощью лучевой и химиолучевой терапии или хирургического лечения, показали противоречивые результаты. Например, 2- и 5-летняя выживаемость пациентов после проведенной химиолучевой терапии составляет от 24 до 60% и от 20 до 55% соответственно [5, 11–14], в то время как 5-летняя выживаемость пациентов после хирургического лечения с сохранением гортани находится в диапазоне между 40,6 и 57,8% [6, 15–17]. Более того, от 23,8 до 40,7% пациентов после химиолучевой терапии подвергаются хирургическому лечению по поводу прогрессирования опухоли [11–14]. С другой стороны, ряд исследований демонстрирует сопоставимый локорегионарный контроль и показатель выживаемости между хирургическим лечением с сохранением или без сохранения гортани и лучевой терапией с одномоментной химиотерапией или без нее [7, 14, 18]. S. Chou и соавт. [7] провели ретроспективный анализ результатов лечения 15 пациентов с диагнозом РШОП, перенесших радикальное хирургическое лечение (ларингофарингоэзофагэктомия с шейной лимфаденэктомией и реконструкцией желудочным стеблем), и 14 пациентов, получивших в качестве основного лечения химиолучевую терапию, при этом не показано значительных различий в качестве жизни и показателях выживаемости между 2 группами пациентов [среднее время до смер-

Таблица 3. Результаты анализа потенциальных предикторов ОБ и БРВ
Table 3. Results of the analysis of potential predictors of OS and RFS

Переменная	ОБ		БРВ	
	ОР [95% ДИ]	<i>p</i>	ОР [95% ДИ]	<i>p</i>
Мужской пол	1,04 [0,53–2,04]	0,9023	1,02 [0,56–1,86]	0,9381
Наличие отдаленных метастазов (сM1)	1,26 [0,38–4,15]	0,7019	1,62 [0,62–4,22]	0,3203
Сахарный диабет	0,78 [0,18–3,33]	0,7396	0,49 [0,12–2,05]	0,3258
Инфаркт миокарда	1,92 [0,73–5,05]	0,1835	1,67 [0,65–4,29]	0,2896
Острое нарушение мозгового кровообращения	0,81 [0,11–6,17]	0,8417	0,44 [0,06–3,32]	0,4292
ИБС	2,10 [1,10–4,00]	0,0236	1,61 [0,91–2,84]	0,0991
Вирусные гепатиты	1,05 [0,25–4,42]	0,9448	0,75 [0,18–3,12]	0,6930
Хроническая обструктивная болезнь легких	0,98 [0,53–1,81]	0,9612	0,81 [0,47–1,39]	0,4408
ЯБ	0,19 [0,05–0,80]	0,0240	0,40 [0,16–1,03]	0,0565
Хроническая сердечная недостаточность	1,17 [0,52–2,64]	0,7031	0,91 [0,43–1,91]	0,7975
Хроническая болезнь почек	0,88 [0,12–6,49]	0,8997	0,71 [0,10–5,21]	0,7376
Инвазия в гортань	1,03 [0,42–2,49]	0,9495	1,37 [0,69–2,72]	0,3678
Трахеопищеводный свищ	0,22 [0,03–1,69]	0,1462	0,34 [0,08–1,43]	0,1398
Инвазия в трахею	1,04 [0,46–2,32]	0,9275	1,19 [0,61–2,34]	0,6051
Инвазия в щитовидную железу	1,13 [0,43–2,97]	0,8108	1,56 [0,69–3,50]	0,2839

ти составляло 36,2 мес в группе хирургического лечения против 34,4 мес в группе химиолучевой терапии ($p=0,97$). В сравнительном анализе результатов лечения пациентов с РШОП С. Сао и соавт. [18] не выявили статистически значимых различий в 2-летней выживаемости между хирургическим лечением (в большинстве случаев выполнялась ларингофарингоэзофагэктомия) и лучевой терапией (47,7 и 55,6% соответственно, $p=0,71$). D. Tong и соавт. [14] сравнили результаты лечения 107 пациентов с РШОП, получавших либо хирургическое лечение – ларингофарингоэзофагэктомия ($n=62$), либо химиолучевую терапию ($n=21$), либо паллиативную терапию ($n=24$). Разница в средней продолжительности жизни после лечения не была статистически значимой между пациентами, получившими хирургическое лечение в виде ларингофарингоэзофагэктомии, и пациентами, получившими химиолучевую терапию, которая составила 20 и 26 мес соответственно ($p=0,39$). Другой ретроспективный анализ представляет результаты лечения 57 пациентов, которые получили в качестве первичного лечения ларингофарингоэзофагэктомию ($n=17$) и химиолучевую терапию ($n=40$) [19]. При медиане наблюдения в 14,4 мес авторами продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий в частоте локорегионарного рецидива (2,5% против 52,9%, $p=0,469$), появления отдаленных метастазов (32,5% против 29,4%, $p=0,819$) и ОБ (17,1 мес против 14,4 мес,

$p=0,943$) между группами химиолучевой терапии и хирургического лечения. Данные приведенных исследований демонстрируют лучший результат у пациентов при выполнении хирургического лечения по сравнению с химиолучевой терапией, в то же время ряд других исследований указывает на высокий уровень смертности и осложнений при выполнении ларингофарингоэзофагэктомии [3, 14, 17]. Результаты нашего исследования продемонстрировали медиану ОБ в группе хирургического лечения 39,1 мес, в группе химиолучевого лечения – 23,9 мес, а показатели общей 3-летней выживаемости составили 51,0% (95% ДИ 36,4–71,7) и 44,9% (95% ДИ 26,9–74,9) соответственно.

Основными ограничениями данного исследования являются ретроспективный дизайн, характерные для него систематические ошибки отбора и гетерогенность пациентов.

Заключение

В нашем исследовании хирургическое лечение пациентов с РШОП показало лучшие показатели ОБ и БРВ по сравнению с проведением химиолучевой терапии. Наличие ИБС связано со значительным снижением ОБ.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hoeben A, Polak J, Van De Voorde L, et al. Cervical esophageal cancer: a gap in cancer knowledge. *Ann Oncol*. 2016;27(9):1664-74. DOI:10.1093/annonc/mdw183
2. Ferahkose Z, Bedirli A, Kerem M, et al. Comparison of free jejunal graft with gastric pull-up reconstruction after resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinoma. *Dis Esophagus*. 2008;21(4):340-5. DOI:10.1111/j.1442-2050.2007.00781.x
3. Ma JB, Song YP, Yu JM, et al. Feasibility of Involved-Field Conformal Radiotherapy for Cervical and Upper-Thoracic Esophageal Cancer. *Oncologie*. 2011;34(11):599-604. DOI:10.1159/000334194
4. Cao C, Luo J, Gao L, et al. Definitive radiotherapy for cervical esophageal cancer. *Head Neck*. 2015;37(2):151-5. DOI:10.1002/hed.23572
5. Gkika E, Gauler T, Eberhardt W, et al. Long-term results of definitive radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervical esophagus. *Dis Esophagus*. 2014;27(7):678-84. DOI:10.1111/dote.12146
6. Miyata H, Yamasaki M, Takahashi T, et al. Larynx-Preserving Limited Resection and Free Jejunal Graft For Carcinoma of the Cervical Esophagus. *World J Surg*. 2013;37(3):551-7. DOI:10.1007/s00268-012-1875-7
7. Chou SH, Li HP, Lee JY, et al. Radical Resection or Chemoradiotherapy for Cervical Esophageal Cancer? *World J Surg*. 2010;34(8):1832-39. DOI:10.1007/s00268-010-0595-0
8. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer: Long-term Follow-up of a Prospective Randomized Trial (RTOG 85-01). *JAMA*. 1999;281(17):1623-7. DOI:10.1001/jama.281.17.1623
9. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An Intergroup Phase III Comparison of Standard Radiation Therapy and Two Schedules of Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer. *Am Soc Clin Oncol*. 2016;21(1):92-8. DOI:10.1200/JCO.2003.01.008
10. Bonner JA, Ove R, Kies MS, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2009;354(6):567-8. DOI:10.1056/NEJMoa053422
11. Huang SH, Lockwood G, Brierley J, et al. Effect of Concurrent High-Dose Cisplatin Chemotherapy and Conformal Radiotherapy on Cervical Esophageal Cancer Survival. *Int J Radiat Oncol*. 2008;71(3):735-40. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.10.022
12. Stuschke M, Stahl M, Wilke H, et al. Induction Chemotherapy followed by Concurrent Chemotherapy and High-Dose Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Oesophagus. *Oncology*. 1999;57(2):99-105. DOI:10.1159/000012015
13. Mendenhall W, Sombeck MD, Parsons JT, et al. Management of Cervical Esophageal Carcinoma. *Semin Radiat Oncol*. 1994;4(3):179-91. DOI:10.1053/SRA000400179
14. Tong DK, Law S, Kwong DL, et al. Current Management of Cervical Esophageal Cancer. *World J Surg*. 2011;35(3):600-7. DOI:10.1007/s00268-010-0876-7
15. Kadota H, Sakuraba M, Kimata Y, et al. Larynx-preserving esophagectomy and jejunal transfer for cervical esophageal carcinoma. *Laryngoscope*. 2009;119(7):1274-80. DOI:10.1002/lary.20493
16. Ott K, Lordick F, Molls M, et al. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus. *Br J Surg*. 2009;96(3):258-66. DOI:10.1002/bjs.6437
17. Triboulet JP, Mariette C, Chevalier D, Amrouni H. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: Analysis of 209 cases. *Arch Surg*. 2001;136(10):1164-70. DOI:10.1001/archsurg.136.10.1164
18. Cao CN, Luo JW, Gao L, et al. Primary Radiotherapy Compared With Primary Surgery in Cervical Esophageal Cancer. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2014;140(10):918-26. DOI:10.1001/jamaoto.2014.2013
19. Dudhat SB, Mistry RC, Fakhri AR. Complications following gastric transposition after total laryngo-pharyngectomy. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25(1):82-5. DOI:10.1053/ejso.1998.0605

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021



Солитарная фиброзная опухоль: особенности клинического течения, лучевой и лабораторной диагностики, терапия

Н.А. Козлов, А.В. Цыганкова, А.Г. Абдуллаев✉

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

Аннотация

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) является сравнительно редким мезенхимальным новообразованием, преимущественно поражающим серозные оболочки и мягкие ткани. Ее отличают многолетнее течение, переменный риск метастазирования, возможность возникновения в любой анатомической области, а также малоспецифичное гистологическое строение. Причем последние две особенности СФО являются основными причинами диагностических ошибок при морфологической верификации новообразования. Несмотря на то, что в XX в. СФО упоминалась в научной литературе довольно редко и, как правило, в виде единичных наблюдений, в последние 2 десятилетия благодаря широкому распространению новых молекулярно-генетических методов исследования и выявлению специфических мутаций в мезенхимальных опухолях заметно возросли качество и точность постановки диагноза. Кроме того, накопленные в последние десятилетия в немалом количестве клинические наблюдения позволили более детально оценить клинико-морфологические параметры СФО, ассоциированные с риском развития местного рецидива и появления отдаленных метастазов. В настоящей статье проведен анализ современной литературы, посвященной эпидемиологии, молекулярной патологии, особенностям лучевой и морфологической диагностики, аспектам генеза солитарной фиброзной опухоли, а также выбору оптимального лечения пациентов.

Ключевые слова: солитарная фиброзная опухоль, серозные оболочки, риск метастазирования

Для цитирования: Козлов Н.А., Цыганкова А.В., Абдуллаев А.Г. Солитарная фиброзная опухоль: особенности клинического течения, лучевой и лабораторной диагностики, терапия. Современная Онкология. 2021;23(4):655–659.

DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201069

REVIEW

Solitary fibrous tumor: features of the clinical course, radiation and laboratory diagnostics, therapy: A review

Nikolai A. Kozlov, Anna V. Tsygankova, Amir G. Abdullaev✉

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Solitary fibrous tumor (SFT) is a relatively rare mesenchymal neoplasm, mainly affecting serous membranes and soft tissues. It is distinguished by a long-term course, a variable risk of metastasis, the possibility of occurrence in any anatomical region, as well as a low-specific histological structure. Moreover, the last two features of SFT are the main causes of diagnostic errors in morphological verification of a neoplasm. Despite the fact that in the twentieth century SFT was mentioned in the scientific literature quite rarely and, as a rule, in the form of single observations, in the last two decades, due to the widespread use of new molecular genetic research methods and the identification of specific mutations in mesenchymal tumors, the quality and accuracy have significantly increased, making a diagnosis. In addition, the clinical observations accumulated in recent decades in a considerable number of cases made it possible to assess in more detail the clinical and morphological parameters of the SFT associated with the risk of local recurrence and the appearance of distant metastases. This article analyzes the modern literature on epidemiology, molecular pathology, features of radiation and morphological diagnostics, aspects of the genesis of solitary fibrous tumor, as well as the choice of optimal treatment for patients.

Keywords: solitary fibrous tumor, serous membranes, risk of metastasis

For citation: Kozlov NA, Tsygankova AV, Abdullaev AG. Solitary fibrous tumor: features of the clinical course, radiation and laboratory diagnostics, therapy: A review. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):655–659. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201069

Информация об авторах / Information about the authors

✉ *Абдуллаев Амир Гусейнович* – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. торакального отд-ния, торако-абдоминального отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: amird@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0104-9087

Козлов Николай Александрович – канд. мед. наук, врач-патологоанатом патолого-анатомического отд-ния отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: newbox13@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3852-3969

Цыганкова Анна Владимировна – аспирант торакального отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: khalanskaya.anna@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3165-5750

✉ *Amir G. Abdullaev* – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: amird@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0104-9087

Nikolai A. Kozlov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: newbox13@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3852-3969

Anna V. Tsygankova – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: khalanskaya.anna@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3165-5750

Введение

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) представляет собой мезенхимальное новообразование с фибробластической дифференцировкой, инфильтративным ростом, низкой частотой метастазирования, склонностью к малигнизации и характерной перестройкой гена *NAB2-STAT6* [1–3].

Впервые о СФО упоминается в 1870 г. в работе E. Wagner, однако более подробно эту опухоль описали лишь в 1931 г. P. Klempner и соавт. [2]. За более чем 100-летний период изучения СФО приобрела большое количество названий, которые в разные годы отражали понимание о линии дифференцировки, анатомической локализации и биологическом потенциале новообразования. Среди наиболее частых и нереконструированных в настоящее время к использованию синонимов можно отметить следующие: гемангиоперцитомы, фиброзная мезотелиома плевры, фиброма плевры, субсерозная фиброма, гигантоклеточная ангиофиброма, локализованная фиброзная опухоль, доброкачественная СФО [3, 4].

Этиология и молекулярная патология

Этиология СФО в настоящее время остается невыясненной. Так, не подтверждена связь между развитием СФО и отдельными факторами окружающей среды, табакокурением и воздействием асбеста [2, 3]. Тем не менее исследования последних лет показывают, что перестройка гена *NAB2-STAT6* является для СФО драйверной онкогенной мутацией [5]. В настоящее время описано около 40 вариантов данной перестройки в СФО [6]. Кроме того, выявлена взаимосвязь между различными вариантами перестройки *NAB2-STAT6* и анатомической локализацией СФО (*NAB2ex4-STAT6ex2/3* характерна для плевропульмональных опухолей, *NAB2ex6-STAT6ex16/17* – опухолей глубоких мягких тканей и мозговых оболочек) [6, 7]. Вторичную роль в развитии СФО, как полагают исследователи, играет гиперэкспрессия генов *ALDH1A1*, *EGFR*, *JAK2* и гистоновых деацетилаз [8].

Эпидемиология

Среди всех мезенхимальных новообразований доля СФО обычно не превышает 5% случаев [5]. Наиболее частыми анатомическими локализациями СФО являются серозные оболочки (плевра и брюшина – 60–70% всех случаев), поверхностные и глубокие мягкие ткани туловища и конечностей, внутренние органы и мозговые оболочки. При этом на долю СФО глубоких мягких тканей приходится 70–90% ситуаций [8]. Одна из уникальных особенностей СФО – способность возникать в любом органе или тканях (параорбитальные мягкие ткани, спинной мозг, щитовидная железа, слюнные железы, мочевого пузыря, вилочковая железа, надпочечник, стенка желудочно-кишечного тракта, почка, предстательная железа, семенной канатик, яичко, вульва) [2].

Несмотря на то, что СФО является типичным заболеванием взрослых лиц (возрастной диапазон составляет 20–70 лет, пик заболеваемости – 45–55 лет), имеются редкие описания СФО у детей и подростков. Различия в заболеваемости среди мужчин и женщин для типичной СФО не обнаружены, однако липоматозный вариант СФО встречается в 1,5 раза чаще у мужчин [1, 2].

Клиническая картина

В случае симптоматического течения СФО проявления заболевания носят неспецифический характер в виде локальной отечности и боли, вызванных сдавлением смежных структур медленно растущей опухоли. Около 30% случаев СФО (преимущественно плевральные и перитонеальные локализации) длительное время протекают бессимптомно и могут явиться случайной находкой. В 2–4% ситуаций рост опухоли может сопровождаться развитием паранеопластической гипогликемии и акромегалоидных изменений (Doegge–Potter syndrome), вызванной продукцией опухолевых клеток инсулиноподобного фактора роста 2-го типа [2, 9].

Макроскопически перитонеальная СФО мало отличима от плеврального, мягкотканого или висцерального аналога

и представляет собой растущий на протяжении нескольких лет солитарный узел с четкой границей без капсулы диаметром 1–42 см (в среднем 5–8 см). СФО плевры и брюшины обычно имеют большие размеры по сравнению с опухолями конечностей, внутренних органов, головы и шеи. Несмотря на четкость границ, СФО обладает инфильтративным ростом и не может быть вылушена. Поверхность среза СФО часто имеет мультинодулярный вид, волокнистую структуру, белесо-розовый цвет, консистенция варьирует от плотной до рыхлой при выраженных миксоидных изменениях [2, 4].

По характеру течения СФО относится к группе редко метастазирующих мезенхимальных новообразований. Метастазирование СФО практически всегда носит гематогенный характер – наиболее часто вторичные очаги локализуются в легких, печени и костях [2]. В 8,0–22,5% случаев СФО сопровождается появлением локальных рецидивов даже спустя 14–20 лет после оперативного вмешательства [4, 9, 10].

В 10–16% ситуаций первичный очаг или метастаз СФО подвергается злокачественной трансформации (злокачественная СФО), вследствие чего клиническое течение заболевания не отличается от типичной саркомы, а частота метастазирования заметно возрастает. На разрезе злокачественная СФО зачастую содержит макроскопически различимые очаги некроза и кровоизлияния, не встречающиеся в неозлокачественной СФО [2].

В 0,8–4,3% случаев СФО подвергается дедифференцировке, что ведет к резкому ухудшению прогноза, сопоставимому с течением высокозлокачественных плеоморфных сарком [3]. Процесс дедифференцировки может возникнуть как в первичной опухоли, так и в локальном рецидиве или метастазе [9]. Частота распределения и пик дедифференцировки в целом совпадают с таковыми у обычной СФО. Нельзя исключить, что процесс дедифференцирования является времязависимым феноменом [9]. Макроскопические и лучевые признаки дедифференцированной СФО идентичны таковым при плеоморфных саркомах вне влияния анатомической локализации [11].

Лучевая диагностика

Радиологические признаки СФО носят малоспецифичный характер. Так, опухоль зачастую представлена экспансивно растущим крупнобугристым узлом с четкими границами, солидной структурой и хорошей васкуляризацией, «мышечной» плотностью, порой с заметными питающими сосудами или включением жирового компонента [3]. Лучевые признаки, ассоциированные с малигнизацией/дедифференцировкой опухоли, включают быстро возросший размер, неоднородную интенсивность сигнала и неоднородный захват контрастного препарата при МРТ, выраженную инвазию смежных структур [11].

Морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика

Другой особенностью СФО является малоспецифичное гистологическое строение, в ряде случаев затрудняющее постановку правильного диагноза. Так, на всем протяжении классическая СФО представлена хаотично расположенными относительно друг друга веретенновидными и овоидными клетками доброкачественного вида, формирующими чередующиеся гипо- и гиперклеточные зоны за счет варьирующего объема грубой коллагеновой стромы в сочетании с крупными ветвящимися сосудами, напоминающими своим профилем фрагменты оленьих рогов (staghorn pattern). В отличие от злокачественного и дедифференцированного вариантов типичная СФО не содержит очагов коагуляционного некроза, а митотическая активность не превышает 3–4 фигур в 10 репрезентативных полях зрения (РПЗ) [1, 2]. Как от мезенхимы, гистологическая картина СФО обладает низкой специфичностью и фокально может наблюдаться в 15% мезенхимальных опухолей, включая дедифференцированную липосаркому, синовиальную саркому, мезенхимальную хондросаркому, фибросаркому детства [11].

Таблица 1. Схемы стратификации риска агрессивного течения СФО
Table 1. Risk stratification schemes for an aggressive course of solitary fibrous tumor

Клинико-морфологические параметры	E. Demicco (2017)/WHO 2020	S. Salas (2017)	S. Pasquali (2016)	M. Diebold (2017)
Возраст, лет	<55 ≥55	<60 ≥60	Не учитывается	Не учитывается
Размер опухоли, см	≤4,9 5–9,9 10–14,9 ≥15	Не учитывается	Не учитывается	<10 ≥10
Локализация первичной опухоли	Не учитывается	Конечности Иная	Не учитывается	Не учитывается
Митотический индекс (×10 РПЗ)	0 1–3 ≥4	≤4 >4	0–4 >4	≤4 >4
Клеточность	Не учитывается	Не учитывается	Низкая Повышенная/высокая	Не учитывается
Плеоморфизм клеток опухоли	Не учитывается	Не учитывается	Слабый Умеренный/высокий	Не учитывается
Некроз	<10% ≥10%	Не учитывается	Не учитывается	Нет Есть
Индекс Ki-67	Не учитывается	Не учитывается	Не учитывается	<10% ≥10%
Группы риска	Низкий Промежуточный Высокий	Низкий Высокий	Очень низкий Низкий Промежуточный Высокий	Низкий Высокий

Помимо типичной СФО в последние десятилетия описаны ее липоматозный и гигантоклеточный варианты, ни один из которых не обладает клинически значимыми отличиями в течении и прогнозе.

Гистологически злокачественная СФО, как правило, неотличима от большинства кругло- или веретенноклеточных сарком, а дедифференцированная СФО имеет строение типичной плеоморфной саркомы с крупными очагами некроза и очень высокой митотической активностью [11]. Тем не менее даже после злокачественной трансформации или дедифференцировки СФО в отличие от большинства сарком не требуется проводить гистологическую градацию степени злокачественности опухоли по системе FNCLCC ввиду неэффективности последней [10]. Кроме того, представленные в настоящее время на практике клинико-морфологические и молекулярные факторы прогноза СФО обладают спорной эффективностью и лишены консенсусного статуса о необходимости применения [4].

В разные годы мнение экспертов о клинико-морфологических параметрах, отражающих злокачественный потенциал СФО, неоднократно менялось. Так, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей костей и мягких тканей (редакция 2013 г.) злокачественная СФО обычно является гиперклеточной опухолью с митотическим индексом более 4/10 РПЗ, вариабельной клеточной атипией, очагами некроза и/или инфилтративным ростом; причем из всех признаков только митотический индекс наиболее ассоциирован с прогнозом [2]. В свою очередь в последней редакции классификации ВОЗ (2020 г.) приняли решение взамен многолетнего разделения СФО на незлокачественную и злокачествен-

ную использовать стратификацию по группам низкого, промежуточного и высокого риска метастазирования. Кроме того, настоящая схема стратификации рекомендована ВОЗ для оценки риска метастазирования взамен традиционного стадирования в зависимости от анатомической локализации [8].

В табл. 1 приведены 4 наиболее распространенные прогностические схемы, обладающих разной магнитудой эффективности оценки риска метастазирования СФО, предложенные S. Pasquali и соавт. (2016 г.), S. Salas и соавт. (2017 г.), M. Diebold и соавт. (2017 г.), E. Demicco и соавт. (2017 г.) [8, 10, 12, 13].

Ввиду того, что гистологическое строение СФО отличается очень низкой специфичностью, а ряд мезенхимальных опухолей способен содержать участки, напоминающие СФО, дифференциальный диагноз по малой биопсии без дополнительных методов исследования в части случаев невозможен [1, 2].

Иммуногистохимические (ИГХ) признаки СФО довольно скудны и малоспецифичны: клетки опухоли демонстрируют диффузную экспрессию CD34 (90–95%), указывающую на их фибробластическое происхождение, непостоянно экспрессируют β-катенин (40% – ядерная экспрессия), ЕМА и SMA (20–30%), а также малоспецифичный CD99 и bcl-2; не экспрессируют или дают лишь очаговую реакцию с цитокератинами, общим актином (ННF35), десмином, S-100, кальретинином, CD117, GFAP, NSE [2, 3]. Диагностический процесс в значительной степени осложняется наличием множества CD34-позитивных гистологических имитаторов СФО фибробластического, нейрогенного и сосудистого происхождения, среди которых можно отметить гастроинтестинальную стромальную опухоль, выбухающую дерматофибросаркому,

миофибробластому, веретенноклеточную липому, шванному, дедифференцированную липосаркому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов [2, 3].

Необходимо отметить, что экспрессия единственного относительно специфичного маркера СФО (CD34) резко ослабевает или полностью исчезает в очагах злокачественной трансформации или дедифференцировки, что до недавнего времени делало иммунофенотипирование этих форм опухоли абсолютно неэффективным [3]. Отмечено, что для дедифференцированных СФО типично появление диффузной ядерной экспрессии p53 и p16, которая отсутствует в типичной и злокачественной СФО [6, 11].

Выявление перестройки гена *NATB2-STAT6* в СФО позволило синтезировать наиболее специфичный и высокоэффективный ИГХ-маркер STAT6, обладающий лучшей чувствительностью и специфичностью по сравнению с CD34 [11]. Так, в исследовании E. Demicco и соавт., включавшем более 2 тыс. мезенхимальных опухолей, показано, что 86% СФО диффузно экспрессировали STAT6 [8]. Однако авторы обнаружили, что 12% случаев высокодифференцированных/дедифференцированных липосарком, 8% – десмоидного фиброматоза, 5% – нейрофибром и светлоклеточных сарком, а также 24% – рубцовой ткани были также STAT6-позитивны, что указывает на необходимость осторожной интерпретации результатов ИГХ-исследования.

Принимая во внимание ограниченные возможности ИГХ и вероятность ложно-положительной экспрессии, «золотым стандартом» выявления перестройки *NATB2-STAT6* являются такие методы, как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой и секвенирование. Кроме того, выявление перестройки *NATB2-STAT6* с помощью FISH или полимеразной цепной реакции может быть единственным способом верификации дедифференцированной СФО (гистологически неотличима от плеоморфных сарком), лишенной как типичных участков строения, так и экспрессии CD34 и STAT6 [11].

Лечение

Выбор тактики лечения СФО опирается на немногочисленные сведения из литературы, в основном посвященные описанию отдельных клинических наблюдений в силу редкости патологии. Хирургическое лечение является методом выбора с обязательным достижением уровня R0-резекции. Так, общая 10-летняя выживаемость при выполнении R0-резекций при СФО составляет от 54 до 89%, а среднее время без прогрессирования – 117 мес (интервал 33–169 мес) [14, 15]. Хотя вероятность рецидива и метастазирования для пациентов с СФО после радикальной операции мала, все равно необходимо тщательное долгосрочное динамическое наблюдение. В исследовании A. O'Neill проведен анализ результатов лечения 139 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом СФО, из них у 82 больных опухоль локализовалась экстраторакально. Отмечено, что после лечения у 35% пациентов (n=49) в последующем развились метастазы в среднем через 124 мес (интервал 66–195 мес); наряду с такими факторами прогноза, как митотический индекс и размер опухоли, чаще всего метастазирование происходило при экстраторакальной локализации [16].

Остается спорным вопрос о необходимости применения лучевой терапии (ЛТ) в лечении СФО [14]. В ряде работ показано, что проведение послеоперационной ЛТ не способствовало достоверному увеличению общей выживаемости больных с СФО в сравнении с пациентами, получавшими только хирургическое лечение [5, 17]. Однако для больных, которым невозможно выполнить радикальную операцию,

ЛТ может быть эффективной. В работе S. Kawamiga и соавт. сообщается об успешном использовании ЛТ в дозе 50 г у пациента с гигантской опухолью в малом тазу и метастазами в легких, ранее получившего химиотерапию без значимого эффекта: через 12 мес после проведения ЛТ отмечено значительное уменьшение размеров первичной опухоли [18]. При этом в литературе встречаются описания случаев, где на фоне ЛТ при СФО наблюдалась опухолевая прогрессия [19]. Из-за незначительного числа крупных исследований ввиду редкой встречаемости опухоли в литературе нет убедительных данных о влиянии ЛТ на опухоль такого типа, однако ЛТ может быть применена у пациентов, которым изначально невозможно провести хирургическое лечение. Остается дискуссионным и вопрос применения лекарственной терапии в лечении этих пациентов. В настоящее время в литературе описаны случаи эффективности комбинаций темозоламида и бевацизумаба, сорафениба, сунитиниба и пазопаниба [11], а также ингибиторов рецепторов инсулиноподобного фактора роста IGF1R [20–22].

Прогноз

Показано, что 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость больных с СФО составляет 74 и 55% соответственно, а 5- и 10-летняя общая выживаемость (ОВ) – 89 и 73% [2, 3]. По данным S. Salas и соавт., 10- и 20-летняя ОВ больных равнялась 77 и 52%, 10- и 20-летняя частота локальных рецидивов – 19 и 38%, 10- и 20-летняя частота метастазирования – 31 и 50% соответственно [10]. Медиана ОВ больных со злокачественной СФО варьирует от 59 до 94 мес [3]. Медиана выживаемости больных с метастазами СФО находится в пределах 22–46 мес. Медиана выживаемости больных с локализованной и метастатической дедифференцированной СФО составляет 73 и 8 мес соответственно [11].

Среди ведущих факторов прогрессирования заболевания отмечены злокачественный потенциал (митозы >4/10 ППЗ), дедифференцировка, анатомическая локализация (СФО средостения, брюшины, забрюшинного пространства и мозговых оболочек протекают более агрессивно, чем СФО мягких тканей конечностей), R2-статус краев резекции, большие размеры опухоли (>10 см), возраст больных старше 55 лет, паранеопластическая гипогликемия, гиперэкспрессия p53 [2, 4, 9, 10].

В последние годы также провели анализ генетических маркеров прогноза СФО. В частности, выявили взаимосвязь между мутацией промотора гена *TERT* (встречается в 10% СФО) и большими размерами опухоли, злокачественной морфологией, ростом частоты локальных рецидивов, риска малигнизации и дедифференцировки, снижением безрецидивной выживаемости независимо от локализации первичной опухоли [6, 8, 23, 24]. Исследования, посвященные оценке перестройки гена *NATB2-STAT6*, в настоящее время не обнаружили взаимосвязи между вариантом перестройки и прогнозом [5, 7, 25].

Заключение

В связи с тем, что вероятность локального рецидива и метастазирования для пациентов с СФО, перенесших радикальную операцию, сохраняется на протяжении многих лет, необходимо тщательное и долгосрочное динамическое наблюдение с контролем уровня глюкозы крови и биопсией новых метастатических очагов для исключения дедифференцировки.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumors of female reproductive organs, IARC, Lyon, 4th Edition. 2014; p. 85-101.
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC, Lyon. 2013; p. 468.
- Thway K, Ng W, Noujaim J, et al. The Current Status of Solitary Fibrous Tumor: Diagnostic Features, Variants, and Genetics. *Int J Surg Pathol*. 2016;24(4):281-92.
- Gholami S, Cassidy MR, Kirane A, et al. Size and Location Are the Most Important Risk Factors for Malignant Behavior in Resected Solitary Fibrous Tumors. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(13):3865-71.
- Oda Y, Yamamoto H, Kohashi K, et al. Soft Tissue Sarcomas: From a Morphological to a Molecular Biological Approach. *Pathol Int*. 2017;67(9):435-46.
- Park HK, Yu DB, Sung M, et al. Molecular Changes in Solitary Fibrous Tumor Progression. *J Mol Med (Berl)*. 2019;97(10):1413-25.
- Chuang IC, Liao KC, Huang HY, et al. NAB2-STAT6 Gene Fusion and STAT6 Immunoeexpression in Extrathoracic Solitary Fibrous Tumors: The Association Between Fusion Variants and Locations. *Pathol Int*. 2016;66(5):288-96.
- Demicco EG, Fritchie KJ, Han A. Solitary Fibrous Tumour. In: WHO Classification of Tumours Editorial board. Soft Tissue and Bone Tumours. IARC, Lyon. 2020; p. 104-8.
- Yamada Y, Kohashi K, Kinoshita I, et al. Clinicopathological Review of Solitary Fibrous Tumors: Dedifferentiation Is a Major Cause of Patient Death. *Virchows Arch*. 2019;475(4):467-77.
- Salas S, Resseguier N, Blay JY, et al. Prediction of local and metastatic recurrence in solitary fibrous tumor: construction of a risk calculator in a multicenter cohort from the French Sarcoma Group (FSG) database. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1979-87.
- Olson NJ, Linos K. Dedifferentiated Solitary Fibrous Tumor: A Concise Review. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(6):761-6.
- Pasquali S, Gronchi A, Strauss D, et al. Resectable Extra-Pleural and Extra-Meningeal Solitary Fibrous Tumours: A Multi-Centre Prognostic Study. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(7):1064-70.
- Diebold M, Soltermann A, Hottinger S, et al. Prognostic Value of MIB-1 Proliferation Index in Solitary Fibrous Tumors of the Pleura Implemented in a New Score – A Multicenter Study. *Respir Res*. 2017;18(1):210.
- Machado I, Nieto-Morales G, Cruz J, et al. Controversial Issues in Soft Tissue Solitary Fibrous Tumors: A Pathological and Molecular Review. *Pathol Int*. 2020;70(3):129-39.
- Robinson LA. Solitary fibrous tumor of the pleura. *Cancer Control*. 2006;13(4):264-9.
- DeVito N, Henderson E, Han G, et al. Clinical characteristics and outcomes for solitary fibrous tumor (SFT): a single center experience. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140362. DOI:10.1371/journal.pone.0140362
- Ballo MT, Zagars GK, Cormier JN, et al. Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(5):1461-7. DOI:10.1016/j.ijrobp.2003.09.079
- Kawamura S, Nakamura T, Oya T, et al. Advanced malignant solitary fibrous tumor in pelvis responding to radiation therapy. *Pathol Int*. 2007;57(4):213-8. DOI:10.1111/j.1440-1827.2007.02083
- Dietrich CG, Roeb E, Breuer E, Matern S. Solitary fibrous thoracic wall tumor. Progression with percutaneous radiotherapy. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001;126(1-2):12-5. DOI:10.1055/s-2001-9884
- Stacchiotti S, Negri T, Palassini E, et al. Sunitinib malate and figitumumab in solitary fibrous tumor: patterns and molecular bases of tumor response. *Mol Cancer Ther*. 2010;9(5):1286-97. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-09-1205
- Quek R, Wang Q, Morgan JA, et al. Combination mTOR and IGF-1R inhibition: phase I trial of everolimus and figitumumab in patients with advanced sarcomas and other solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2011;17(4):871-9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-2621
- Schwartz GK, Tap WD, Qin LX, et al. Cixutumumab and temsirolimus for patients with bone and soft-tissue sarcoma: a multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):371-82. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70049-4
- Bahrami A, Lee S, Schaefer IM, et al. TERT Promoter Mutations and Prognosis in Solitary Fibrous Tumor. *Mod Pathol*. 2016;29(12):1511-22.
- Барышев В.В., Андреев В.Г., Акки Э.Д., и др. Солитарные фиброзные опухоли головы и шеи. Обзор проблемы. *Сибирский онкологический журнал*. 2016;15(1):67-72 [Baryshev VV, Andreev VG, Akki ED, et al. Solitary fibrous tumors of the head and neck. Review of the problem. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2016;15(1):67-72 (in Russian)].
- Полыновский А.В., Расулов А.О., Кузьмичев Д.В., и др. Успешный случай лечения пациента с солитарной фиброзной опухолью малого таза (клиническое наблюдение). *Тазовая хирургия и онкология*. 2017;7(4):64-70 [Polynovskii AV, Rasulov AO, Kuzmichev DV, et al. Uspeshnyi sluchai lecheniia patsienta s solitarnoi fibroznoi opukholiui malogo taza (klinicheskoe nabludeniye). *Tazovaia khirurgiia i onkologiya*. 2017;7(4):64-70 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Активация каскада PI3K-AKT-mTOR при лейомиосаркоме матки

О.А. Розонова^{✉1}, Е.В. Артамонова¹⁻³, Н.А. Козлов¹, В.В. Делекторская¹, А.В. Егорова², И.С. Стилиди^{1,2,4}

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

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обсуждение. По литературным данным, активация каскада PI3K-AKT-mTOR играет роль в развитии лейомиосаркомы (ЛМС), а экспрессия маркеров данного сигнального пути в опухоли ассоциируется с более агрессивным течением заболевания. Кроме того, есть некоторые данные по эффективному применению mTOR-ингибиторов при ЛМС.

Цель. Изучить частоту экспрессии маркеров mTOR и phospho-mTOR при рецидиве высокозлокачественной ЛМС матки и оценить влияние экспрессии phospho-mTOR на непосредственные и отдаленные результаты применения доксорубицин-содержащих режимов химиотерапии и комбинации гемцитабин + доцетаксел.

Материалы и методы. В исследование включена 31 пациентка с ЛМС матки high-grade, прооперированная по поводу рецидива. На готовых гистологических препаратах операционного материала проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител mTOR и phospho-mTOR. Оценен уровень экспрессии данных маркеров от 0 до 100%. Проанализированы непосредственные и отдаленные результаты наиболее часто используемых режимов лекарственного лечения (доксорубицинсодержащих режимов и комбинации гемцитабин + доцетаксел) в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR в опухоли.

Результаты. Экспрессия mTOR в опухоли выявлена у 4 пациенток с уровнем экспрессии от 1 до 2%, а экспрессия phospho-mTOR – у 20 пациенток с уровнем экспрессии от 1 до 70%. Медиана общей выживаемости в группе без экспрессии phospho-mTOR – 135 мес, в группе с экспрессией – 104 мес, $p=0,732$. При использовании доксорубицинсодержащих режимов в группе с экспрессией phospho-mTOR у 12% пациентов зафиксирован частичный эффект (ЧЭ), медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 26,7 мес, в группе без экспрессии не было ни одного ЧЭ, медиана ВБП – 8,7 мес, $p=0,67$. При использовании комбинации гемцитабин + доцетаксел в группе с экспрессией phospho-mTOR у 24% пациентов отмечен ЧЭ, медиана ВБП – 11,1 мес, в группе без экспрессии у 14% пациентов выявлен ЧЭ, медиана ВБП – 12,4 мес, $p=0,372$.

Заключение. У 2/3 пациенток с ЛМС матки high-grade выявлена экспрессия phospho-mTOR. Не получено влияния экспрессии данного маркера на общую выживаемость всех включенных пациентов и на ВБП у пациентов, получивших химиотерапию по схеме гемцитабин + доцетаксел. Отмечена тенденция к увеличению ВБП в группе с экспрессией phospho-mTOR у пациентов, получивших доксорубицинсодержащие режимы химиотерапии.

Ключевые слова: лейомиосаркома, каскад PI3K-AKT-mTOR, mTOR-ингибиторы

Для цитирования: Розонова О.А., Артамонова Е.В., Козлов Н.А., Делекторская В.В., Егорова А.В., Стилиди И.С. Активация каскада PI3K-AKT-mTOR при лейомиосаркоме матки. Современная Онкология. 2021;23(4):660–665. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201221

Введение

Лейомиосаркома (ЛМС) относится к злокачественным опухолям мезенхимального происхождения, возникает из гладкомышечных клеток и характеризуется преимущественно бурным и агрессивным течением [1, 2]. ЛМС может встречаться практически в любых анатомических зонах, однако чаще поражает тело матки и мягкие ткани [3]. Неблагоприятный прогноз при ЛМС связан как с высокой

частотой местных рецидивов, так и частотой метастазирования, достигающей 45%. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) при ЛМС матки для всех стадий, по данным разных авторов, колеблется от 25 до 76%, при этом 5-летняя ОВ при метастатической ЛМС составляет только 10–15% [4, 5]. При ЛМС мягких тканей вне зависимости от стадии и степени злокачественности 5-летняя ОВ составляет от 24 до 82,6% [6, 7].

Информация об авторах / Information about the authors

✉*Розонова Ольга Андреевна* – аспирант, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: rozonova.oa@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4980-0175

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии ЛФ ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «МНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Козлов Николай Александрович – канд. мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-3852-3969

Делекторская Вера Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-4550-2069

Егорова Ангелина Владимировна – канд. мед. наук, доц., проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-3904-8530

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0493-1166

✉*Olga A. Rozonova* – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: rozonova.oa@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4980-0175

Elena V. Artamonova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Nikolai A. Kozlov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-3852-3969

Vera V. Delektorskaya – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4550-2069

Angelina V. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-3904-8530

Ivan S. Stilidi – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0493-1166

Activation of the PI3K-AKT-mTOR cascade in uterine leiomyosarcoma: a retrospective study of 31 patients

Olga A. Rozonova^{✉1}, Elena V. Artamonova¹⁻³, Nikolai A. Kozlov¹, Vera V. Delektorskaya¹, Angelina V. Egorova², Ivan S. Stilidi^{1,2,4}

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Taking into account the literature data, the activation of the PI3K-AKT-mTOR cascade plays a role in the development of leiomyosarcoma (LMS), and the expression of markers of this signaling pathway in the tumor is associated with a more aggressive course of the disease. In addition, there is some data on the effective use of mTOR inhibitors in LMS.

Aim. To study the frequency of expression of mTOR and phospho-mTOR markers in relapse of high-grade uterine LMS and to evaluate the effect of phospho-mTOR expression on the immediate and long-term results of the use of doxorubicin-containing chemotherapy regimens and the combination of gemcitabine + docetaxel.

Materials and methods. The study included 31 patients with high-grade uterine LMS operated on for relapse. IHC was performed using mTOR and phospho-mTOR antibodies on ready-made histological preparations of the surgical material. The expression level of these markers was estimated as a percentage from 0 to 100%. The immediate and long-term results of the most commonly used drug treatment regimens (doxorubicin-containing regimens and gemcitabine + docetaxel combinations) were analyzed depending on the level of phospho-mTOR expression in the tumor.

Results. The expression of mTOR in the tumor was detected in 4 patients with an expression level from 1 to 2%, and the expression of phospho-mTOR was detected in 20 patients with an expression level from 1 to 70%. Median OS in the group without phospho-mTOR expression was 135 months, in the group with expression – 104 months, $p=0.732$. When using doxorubicin-containing regimens in the group with phospho-mTOR expression, 12% of patients had a partial response (PR), median PFS was 26.7 months, in the group without expression there was no PR, median PFS was 8.7 months, $p=0.67$. When using a combination of gemcitabine + docetaxel, in the group with phospho-mTOR expression, 24% of patients had PR, median PFS was 11.1 months, in the group without expression, 14% of patients had PR, median PFS was 12.4 months, $p=0.372$.

Conclusion. Phospho-mTOR expression was detected in 2/3 of patients with high-grade uterine LMS. There was no effect of the expression of this marker on the OS of all included patients and on PFS in patients who received chemotherapy according to the gemcitabine + docetaxel regime. There was a tendency to an increase in PFS in the group with phospho-mTOR expression in patients who received doxorubicin-containing chemotherapy regimens.

Keywords: leiomyosarcoma, PI3K-AKT-mTOR cascade, mTOR-inhibitors

For citation: Rozonova OA, Artamonova EV, Kozlov NA, Delektorskaya VV, Egorova AV, Stilidi IS. Activation of the PI3K-AKT-mTOR cascade in uterine leiomyosarcoma: a retrospective study of 31 patients. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):660–665. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201221

Основным методом лечения локализованных форм ЛМС, определяющим прогноз, является радикальная операция. При этом в случае ЛМС матки оптимальным объемом операции является экстирпация матки с придатками [8]. При лечении диссеминированных форм методом выбора является химиотерапия. Несмотря на определенные достигнутые успехи в лечении ЛМС матки и мягких тканей, их нельзя назвать удовлетворительными. Прогноз данной группы пациентов остается неблагоприятным. В этой связи продолжается поиск предиктивных и прогностических факторов ЛМС.

Геномные нарушения встречаются в 88% случаев ЛМС, причем чаще при высокозлокачественных (G3), чем при низкоклеточных (G1). На основе цитогенетического исследования ЛМС относят к саркомам с плеоморфной гистологией, сложным кариотипом и анеуплоидией [9].

Активация каскада PI3K-AKT-mTOR при ЛМС

Группа американских исследователей показала, что 62% ЛМС матки имеет потерю участка хромосомы 10q. Потеря 10q ассоциируется с высокой степенью злокачественности и частыми рецидивами опухоли. Также большинство ЛМС матки имеет потерю хромосомного участка 13q, который кодирует ген-супрессор RB. Однако потеря 13q ассоциируется с более благоприятным прогнозом, чем потеря 10q [10]. Те же исследователи на небольшой группе внематочных ЛМС (n=17) продемонстрировали, что потеря участка хромосомы 10q ассоциируется с большим размером опухоли и наличием

метастазов [11]. Другие авторы показали, что делеции хромосомы 10 наблюдаются примерно в 40–50% ЛМС [12].

Участок хромосомы 10q кодирует гены-супрессоры PTEN и MXI1. В частности, в условиях потери экспрессии гена-супрессора PTEN активируется каскад PI3K-AKT-mTOR (рис. 1).

Каскад PI3K-AKT-mTOR – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT и mTOR. В свою очередь активация киназы mTOR оказывает влияние на рост и пролиферацию клеток (mTOR усиливает трансляцию белков, ответственных за рост и деление клеток, таких как циклин D1, запускает и стимулирует процесс клеточного роста через контрольные точки G1 и S фаз клеточного цикла), на ангиогенез (mTOR усиливает трансляцию индуцируемых гипоксией факторов HIF-1/HIF-2. Эти транскрипционные факторы управляют экспрессией генов, отвечающих за реакцию на гипоксический стресс, в том числе таких факторов роста сосудов, как сосудисто-эндотелиальный фактор – VEGF, тромбоцитарный фактор роста – PDGF и трансформирующий фактор роста – TGF- α , и клеточный метаболизм (mTOR усиливает экспрессию транспортеров питательных веществ на поверхности клеток, повышенный доступ к питательным веществам, поддерживает рост и выживание злокачественных клеток) [13].

Экспрессия маркеров каскада PI3K-AKT-mTOR при ЛМС. Роль экспрессии различных маркеров каскада PI3K-AKT-mTOR при ЛМС изучена в нескольких исследованиях. В крупном европейском исследовании с помощью

метода иммуногистохимии (ИГХ) оценена экспрессия маркеров, в том числе из каскада PI3K-AKT-mTOR (pS6, PTEN, PDGFR- α , ERBB2 и EGFR), в большой когорте сарком матки (n=288), включающей ЛМС. Показано, что экспрессия pS6 ассоциируется с более высокой степенью злокачественности опухоли, более частым рецидивированием, а также более низкой выживаемостью без прогрессирования (ВБП) [14].

К. Brewer Savannah и соавт. исследовали с помощью метода ИГХ экспрессию компонентов пути PI3K-AKT-mTOR, pS6 и p4E-BP1 в опухолевых образцах ЛМС матки (n>200) и проанализировали прогностическую роль этих маркеров. Повышенная экспрессия pS6 и p4EBP1 коррелировала с прогрессированием заболевания [15].

Японские исследователи оценили экспрессию mTOR, phospho-mTOR, а также белков AKT, S6, 4E-BP1 на 114 образцах сарком мягких тканей и костей, которые включали ЛМС (n=11). ИГХ-анализ показал, что при ЛМС экспрессия p-AKT выявлена в 4 образцах из 11 (при этом в 1 случае выявлен высокий уровень экспрессии – score 2), mTOR – в 8 (7), p-S6K – в 7 (6), 4E-BP1 – в 9 (5), экспрессии p-mTOR не выявлено. При клинико-патологическом анализе среди всех включенных в исследование сарком показано, что активация AKT статистически значимо коррелирует с более высокой вероятностью метастазирования [16].

Другая группа ученых из Японии с помощью метода ИГХ оценила экспрессию таких компонентов каскада mTOR, как p-AKT, p-mTOR, pS6, p4E-BP1 и PTEN, в 145 опухолевых образцах ЛМС мягких тканей. В результате проведенного исследования фосфорилированные формы AKT, mTOR, S6 и 4E-BP1 были положительными в 78,3, 72,6, 74,5 и 70,5% образцов соответственно. Эти результаты коррелировали друг с другом и ассоциировались с более высокой митотической активностью и, следовательно, неблагоприятным прогнозом. Снижение экспрессии PTEN выявлено только в 19,7% и не имело статистически значимой корреляции с AKT или другими молекулами [17].

Группа французских ученых показала, что при ЛМС, особенно высокодифференцированных, наблюдаются снижение экспрессии белка PTEN, являющегося супрессором каскада mTOR, и гиперэкспрессия одного из основных компонентов пути mTOR2 – белка RICTOR [18].

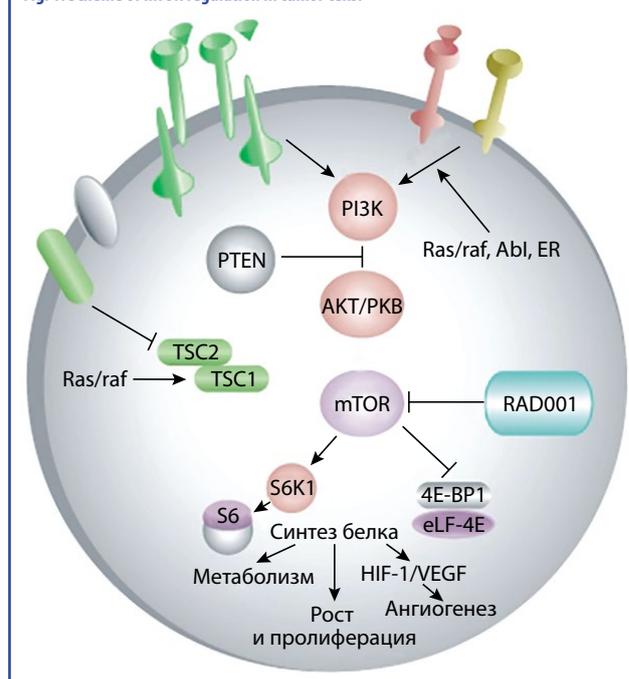
Ученые из США показали роль активации каскада mTOR в развитии ЛМС на животной модели (мышь). Выведена линия мышей с инактивированным геном *PTEN*. У 80% мышей развились гиперплазия гладкомышечных клеток и абдоминальные ЛМС. Кроме того, в этом же исследовании оценена эффективность mTOR-ингибитора, эверолимуса, в группе мышей с ЛМС: отмечены замедление роста опухоли и увеличение продолжительности жизни [19].

Применение mTOR-ингибиторов при ЛМС. Исследований по изучению mTOR-ингибиторов у пациентов с ЛМС совсем немного.

Французские ученые исследовали темсиrolimus на 6 пациентах с распространенными ЛМС различных локализаций, которые уже получили 3–4 линии лечения. По критериям RECIST у 3 пациентов отмечена стабилизация заболевания. По критериям Choi эти пациенты имели частичный ответ, который связан с клиническим улучшением и биологическими признаками противоопухолевой активности темсиrolimusа [20].

Эверолимус при сарcomaх изучен в исследовании II фазы, куда включен 41 пациент с метастатической или рецидивирующей нерезектабельной саркомой костей и мягких тканей (из них с ЛМС – 9 пациентов) после прогрессирования на химиотерапии, содержащей антрациклины и ифосфамид. Результаты оказались неублажающими: ВБП на 16-й неделе наблюдения составила 27% (95% доверительный интервал – ДИ 16–42%), медиана ВБП – 1,9 мес (95% ДИ 1,3–2,4 мес), медиана ОВ – 5,8 мес (95% ДИ 3,6–8,0 мес). Однако следует отметить, что в группе ЛМС у 4 из 9 пациентов достигнута стабилизация заболевания [21].

Рис. 1. Схема регуляции mTOR в опухолевых клетках.
Fig. 1. Scheme of mTOR regulation in tumor cells.



В крупном рандомизированном исследовании SUCCEED III фазы при распространенных сарcomaх мягких тканей и костей изучен ингибитор mTOR, ридафоролимус. В исследовании включены 711 пациентов с метастатическими сарcomaми мягких тканей или костей, в том числе с ЛМС, которые достигли объективного ответа или стабилизации на предыдущей химиотерапии. Отмечалось статистически значимое увеличение ВБП в группе с ридафоролимусом по сравнению с группой плацебо (17,7 нед против 14,6 нед). Ридафоролимус статистически значимо индуцировал уменьшение таргетных очагов на 1,3%, в то время как в группе плацебо отмечено увеличение таргетных очагов на 10,3%. Медиана ОВ оказалась выше в группе с ридафоролимусом по сравнению с группой плацебо (90,6 нед против 85,3 нед), хотя эта разница была статистически незначима [22].

Таким образом, активация каскада PI3K-AKT-mTOR, вероятно, имеет место в развитии ЛМС. Это сподвигло нас к проведению небольшого ретроспективного исследования по изучению частоты и роли экспрессии маркеров данного сигнального пути на российской популяции. Учитывая корреляцию экспрессии этих маркеров с более агрессивным течением заболевания согласно литературным данным, принято решение сосредоточиться на группе пациенток с рецидивом высокозлокачественной ЛМС матки как наиболее прогностически неблагоприятной.

Цели исследования:

- изучить частоту экспрессии маркеров mTOR и phospho-mTOR при высокозлокачественных ЛМС матки;
- оценить прогностическую значимость экспрессии маркеров mTOR и phospho-mTOR;
- оценить возможное влияние экспрессии mTOR и phospho-mTOR на эффективность химиотерапии (доксорубицинсодержащие схемы, гемцитабин + доцетаксел).

Материалы и методы

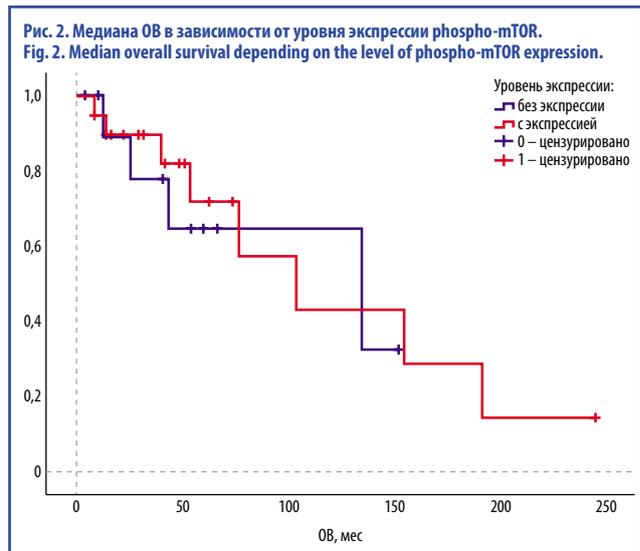
Нами проведен ретроспективный анализ частоты встречаемости экспрессии маркеров mTOR и phospho-mTOR при рецидиве высокозлокачественной ЛМС матки. В исследование включена 31 пациентка с ЛМС матки high-grade. Все пациентки прооперированы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2010 по 2020 г. по поводу рецидива. Стадирование заболевания при постановке диагноза выполнено в соответствии с критериями TNM-классификации 7-го пересмотра.

Таблица 1. Уровень экспрессии маркеров mTOR и phospho-mTOR у пациенток с рецидивом высококачественной ЛМС матки (n=31) Table 1. Expression level of mTOR and phospho-mTOR markers in patients with relapse of high-grade uterine LMS (n=31)		
Уровень экспрессии	mTOR, n (%)	phospho-mTOR, n (%)
Экспрессия не выявлена (0%)	27 (87)	11 (35)
Экспрессия выявлена (в 1% клеток и более)	4 (13)	20 (65), из них: в 1% клеток – 1 (3%) случай 2% – 5 (16) 3% – 1 (3) 4% – 3 (10) 6% – 1 (3) 7% – 2 (6,5) 8% – 1 (3) 10% – 1 (3) 15% – 1 (3) 30% – 1 (3) 35% – 1 (3) 50% – 1 (3) 70% – 1 (3)

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR Table 2. Characteristics of patients depending on the level of phospho-mTOR expression		
Уровень экспрессии phospho-mTOR	Без экспрессии (n=11)	С экспрессией (n=20)
Средний возраст при постановке диагноза, лет	49	48,1
Размер первичной опухоли >5 см, %	82	80
Среднее количество линий лечения	4 (от 1 до 8)	6 (от 2 до 10)
Число пациенток, получивших доксорубицинсодержащие схемы лечения, n (%)	10 (91)	17 (85)
Число пациенток, получивших химиотерапию по схеме гемцитабин + доцетаксел, n (%)	7 (64)	17 (85)

Средний возраст включенных пациенток составил 48,4 года (от 35 лет до 61 года). Исходно заболевание выявлено на I стадии у 67,7% (n=21), II стадии – 12,9% (n=4), III стадии – 3,2% (n=1), IV стадии – 6,5% (n=2) пациенток. У 9,7% (n=3) больных стадия была не определена. Размер первичной опухоли <5 см был у 22,6% (n=7) пациенток, размер первичной опухоли >5 см – у 77,4% (n=24). В среднем включенные пациентки получили 5 линий лекарственного лечения (от 1 до 10). Наиболее популярными режимами лечения оказались доксорубицинсодержащие, а именно доксорубин в монорежиме, АI (доксорубин + ифосфамид), ADIC (доксорубин + дакарбазин), MAID (доксорубин + ифосфамид + дакарбазин) – их получили в разные линии лечения 87% (n=27) пациенток, а также комбинация гемцитабина с доцетакселом – ее получили в разные линии лечения 77,4% (n=24) пациенток.

Во всех случаях выполнен пересмотр архивных гистологических препаратов операционного материала для уточнения степени злокачественности и оценки пригодности блока для последующего ИГХ-исследования. На отобранных гистологических препаратах проведено ИГХ-исследование с использованием антител mTOR и phospho-mTOR. В связи с отсутствием валидированной методики исследования данных маркеров при ЛМС для интерпретации результатов экспрессии mTOR и phospho-mTOR в опухоли нами использована схема оценки от 0%, что означает, что ни одна клетка



не имеет экспрессии, до 100%, когда экспрессия выявлена во всех клетках опухоли.

С помощью архивной документации изучены и проанализированы непосредственные и отдаленные результаты наиболее часто используемых режимов лекарственного лечения (доксорубицинсодержащих режимов и комбинации гемцитабин + доцетаксел) в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR в опухоли. Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics. Анализ выживаемости проводился по методике Каплана–Мейера с использованием теста log-rank. Статистически значимым признавался результат при $p < 0,05$. При анализе отдаленных результатов ВБП считался период от начала линии лекарственного лечения до прогрессирования опухоли или последнего наблюдения больного; ОБ считался период от момента постановки диагноза до смерти по любой причине или до последнего наблюдения.

Результаты

В исследуемой группе пациенток с рецидивом ЛМС матки экспрессия mTOR в опухоли выявлена у 4 (21%) больных, а экспрессия phospho-mTOR – у 20 (65%). При этом 4 (21%) пациентки были позитивны по обоим маркерам. У 16 (51,6%) пациенток отмечена экспрессия только phospho-mTOR. Изолированной экспрессии маркера mTOR не выявлено.

Следует отметить крайне низкий процент клеток с экспрессией mTOR – 1% (в 2 случаях) и 2% (в 2 случаях), в то время как уровень экспрессии phospho-mTOR варьирует от 1 до 70% (табл. 1).

После оценки полученных данных по частоте и уровню экспрессии маркеров принято решение проводить дальнейший анализ с учетом экспрессии только маркера phospho-mTOR. Пациентки разделены на 2 группы: без экспрессии phospho-mTOR (n=11) и с экспрессией (n=20). Средний возраст больных в обеих группах был идентичен (49 и 48,1 года соответственно). Большинство пациенток в обеих группах имели первичную опухоль >5 см (82 и 80% соответственно). Среднее количество линий лекарственного лечения в группе без экспрессии phospho-mTOR составило 4 (от 1 до 8), а в группе с экспрессией – 6 (от 2 до 10). В обеих группах большинство больных получили доксорубицинсодержащие режимы лечения (91 и 85% соответственно) и комбинацию гемцитабин + доцетаксел (64 и 85% соответственно); табл. 2.

Медиана ОБ в группе без экспрессии phospho-mTOR составила 135 мес (95% ДИ 0,9–269,15), в группе с экспрессией – 104 мес (95% ДИ 39–169), однако данные различия оказались статистически не достоверны ($p=0,732$); рис. 2.

При оценке непосредственной эффективности лечения доксорубицинсодержащими режимами в группе с экспрессией phospho-mTOR у 12% пациентов зафиксирован частич-

Таблица 3. Эффективность лечения в группе пациентов, получивших доxorубицинсодержащие режимы химиотерапии, в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR
Table 3. Effectiveness of treatment in the group of patients received doxorubicin-containing chemotherapy regimens, depending on the level of phospho-mTOR expression

Эффект лечения	Без экспрессии, n (%)	С экспрессией, n (%)
Полный эффект	0 (0)	0 (0)
Частичный эффект	0 (0)	2 (12)
Стабилизация	6 (60)	8 (47)
Прогрессирование	4 (40)	7 (41)

Таблица 4. Эффективность лечения в группе пациентов, получивших химиотерапию по схеме гемцитабин + доцетаксел, в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR
Table 4. The effectiveness of treatment in the group of patients received gemcitabine + docetaxel chemotherapy, depending on the level of phospho-mTOR expression

Эффект лечения	Без экспрессии, n (%)	С экспрессией, n (%)
Полный эффект	0 (0)	0 (0)
Частичный эффект	1 (14)	4 (24)
Стабилизация	4 (57)	5 (29)
Прогрессирование	2 (29)	8 (47)

ный ответ, в то время как в группе без экспрессии не было ни одного частичного ответа (табл. 3).

Более того, отмечается четкая тенденция увеличения медианы ВВП при использовании доxorубицинсодержащих режимов химиотерапии в группе с экспрессией phospho-mTOR по сравнению с группой без экспрессии (26,7 мес при 95% ДИ 6,9–46,6 против 8,7 мес при 95% ДИ 0–19,8 соответственно). Разница оказалась статистически недостоверной ($p=0,67$), что, вероятно, связано с малой выборкой пациентов (рис. 3).

В группе пациентов, получивших химиотерапию по схеме гемцитабин + доцетаксел, частота достижения частичного эффекта была несколько выше, чем в группе с экспрессией phospho-mTOR (24% против 14%); табл. 4.

Однако при оценке медианы ВВП при использовании комбинации гемцитабин + доцетаксел в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR не получено статистически достоверных различий: 12,4 мес (95% ДИ 1,15–23,7) в группе без экспрессии против 11,1 мес (95% ДИ 8,1–14,1) в группе с экспрессией ($p=0,372$); рис. 4.

Заключение

Несмотря на небольшую выборку пациенток и ретроспективный характер исследования, у 2/3 (65%) пациенток с ЛМС матки высокой степени злокачественности удалось выявить экспрессию phospho-mTOR. Не получено влияния экспрессии данного маркера на ОВ всех включенных пациенток и на ВВП у пациенток, получивших химиотерапию по схеме гемцитабин + доцетаксел. Однако наблюдалась тенденция к увеличению ВВП в группе с экспрессией phospho-mTOR у пациенток, получивших доxorубицинсодержащие режимы химиотерапии.

На основании анализа литературных данных и результатов проведенного исследования наличие экспрессии маркеров каскада PI3K-AKT-mTOR при ЛМС ассоциирует-

Рис. 3. Медиана ВВП при использовании доxorубицинсодержащих режимов химиотерапии в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR.
Fig. 3. Median progression-free survival in the group of patients received doxorubicin-containing chemotherapy regimens, depending on the level of phospho-mTOR expression.

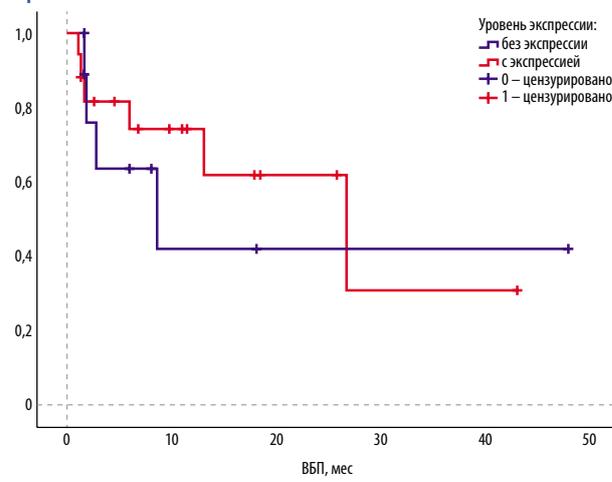
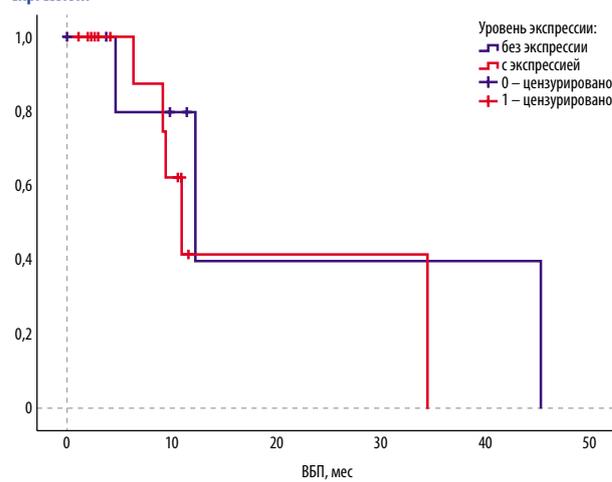


Рис. 4. Медиана ВВП при использовании химиотерапии по схеме гемцитабин + доцетаксел в зависимости от уровня экспрессии phospho-mTOR.
Fig. 4. Median progression-free survival in the group of patients received gemcitabine + docetaxel chemotherapy, depending on the level of phospho-mTOR expression.



ся с более злокачественными характеристиками опухоли и, соответственно, более агрессивным течением заболевания, являясь неблагоприятным прогностическим фактором. Безусловно, для получения статистически значимых данных необходимо проведение более масштабных исследований. Кроме того, учитывая данные, подтверждающие активацию каскада PI3K-AKT-mTOR при ЛМС, применение mTOR-ингибиторов может быть перспективным направлением таргетной терапии ЛМС. В свою очередь наличие экспрессии компонентов каскада PI3K-AKT-mTOR, вероятно, может служить предиктивным маркером эффективного применения mTOR-ингибиторов у пациенток с ЛМС.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Farshid G, Pradhan M, Goldblum J, Weiss S. Leiomyosarcoma of somatic soft tissues. A tumor of vascular origin with multivariate analysis of outcome in 42 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:14-24.
- Синячкин М.С. Оптимизация диагностики и лечения лейомиосарком мягких тканей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2016 [Siniachkin MS. Optimizatsiia diagnostiki i lecheniia leiomyosarkom miagkikh tkanei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg, 2016 (in Russian)].
- Weiss SW, Goldblum JR. Leiomyosarcoma. In: Weiss SW, Goldblum JR (ed.). *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 6th ed. Philadelphia, 2014; p. 549-68.
- Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol*. 2018;151(3):562-72. DOI:10.1016/j.ygyno.2018.09.010
- Seagle BLL, Sobocki-Rausch J, Strohl AE, et al. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol*. 2017;145(1):61-70.
- Harati K, Daigeler A, Lange K, et al. Somatic Leiomyosarcoma of the Soft Tissues: A Single-Institutional Analysis of Factors Predictive of Survival in 164 Patients. *World J Surg*. 2017;41(6):1534-41.
- Gootee J, Sioda N, Aurit S, et al. Important prognostic factors in leiomyosarcoma survival: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(6):860-9. DOI:10.1007/s12094-019-02196-7
- Никогосян С.О., Гордеев С.С., Туманян А.О., Малихов А.Г. Хирургическая анатомия малого таза: значение параметрия. *Тазовая хирургия и онкология*. 2019;9(1):11-8 [Nikogosyan SO, Gordeev SS, Tumanyan AO, Malikhov AG. Surgical anatomy of the pelvis: role of parametrium. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2019;9(1):11-8 (in Russian)]. DOI:10.17650/2220-3478-2019-9-1-11-18
- Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(9):685-94. DOI:10.1038/nrc1168
- Hu J, Khanna V, Jones M, Surti U. Genomic alterations in uterine leiomyosarcomas: potential markers for clinical diagnosis and prognosis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001;31:117-24. DOI:10.1002/gcc.1125
- Hu J, Rao UN, Jasani S, et al. Loss of DNA copy number of 10q is associated with aggressive behavior of leiomyosarcomas: a comparative genomic hybridization study. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005;161(1):20-7. DOI:10.1016/j.cancergencyto.2005.01.011
- Yang J, Du X, Chen K, et al. Genetic aberrations in soft tissue leiomyosarcoma. *Cancer Lett*. 2009;275:1-8.
- Seelinger H, Guba M, Kleespies A, et al. Role of mTOR in solid tumour systems: a therapeutic target against primary tumour growth, metastases, and angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26(3-4):611-21.
- Cuppens T, Annibaldi D, Coosemans A, et al. Potential Targets' Analysis Reveals Dual PI3K/mTOR Pathway Inhibition as a Promising Therapeutic Strategy for Uterine Leiomyosarcomas – an ENITEC Group Initiative. *Clin Cancer Res*. 2017;23(5):1274-85.
- Brewer Savannah KJ, Demicco EG, Lusby K, et al. Dual targeting of mTOR and aurora-A kinase for the treatment of uterine Leiomyosarcoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(17):4633-45. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0436
- Dobashi Y, Suzuki S, Sato E, et al. EGFR-dependent and independent activation of Akt/mTOR cascade in bone and soft tissue tumors. *Mod Pathol*. 2009;22(10):1328-40.
- Setu N, Yamamoto H, Kohashi K, et al. The Akt/mammalian target of rapamycin pathway is activated and associated with adverse prognosis in soft tissue leiomyosarcomas. *Cancer*. 2012;118(6):1637-48.
- Gibault L, Ferreira C, Pérot G, et al. From PTEN loss of expression to RICTOR role in smooth muscle differentiation: complex involvement of the mTOR pathway in leiomyosarcomas and pleomorphic sarcomas. *Mod Pathol*. 2012;25(2):197-211.
- Hernando E, Charytonowicz E, Dudas ME, et al. The AKT-mTOR pathway plays a critical role in the development of leiomyosarcomas. *Nat Med*. 2007;13(6):748-53.
- Italiano A, Kind M, Stoeckle E, et al. Temsirolimus in advanced leiomyosarcomas: patterns of response and correlation with the activation of the mammalian target of rapamycin pathway. *Anticancer Drugs*. 2011;22(5):463-7. DOI:10.1097/CAD.0b013e3283442074
- Yoo C, Lee J, Rha SY, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with metastatic or recurrent bone and soft-tissue sarcomas after failure of anthracycline and ifosfamide. *Invest New Drugs*. 2013;31(6):1602-8. DOI:10.1007/s10637-013-0028-7
- Demetri GD, Chawla SP, Ray-Coquard I, et al. Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus versus placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2485-92.

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Влияние ретроэлементов на онкогены и онкосупрессоры в канцерогенезе

Р.Н. Мустафин✉

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

Аннотация

Анализ данных научной литературы показал, что ретротранспозоны при активации участвуют в канцерогенезе различными путями. Во-первых, они могут кодировать собственно онкогены. Примером является белок Np9, синтезируемый эндогенным ретровирусом HERV-K. Во-вторых, ретроэлементы (РЭ) используются в качестве альтернативных промоторов протоонкогенов. Соответственно, их активация способствует усиленной экспрессии онкогенов. Примерами являются гены *CSF1R*, *IRF5*, *MET*, *RAB3IP*, *CHRM3*. В-третьих, транспозоны располагаются в интронах некоторых генов и при активации образуют химерные транскрипты, такие как *LTR2-FABP7*, *LTR-ALK*, *LTR-ERBB4*, *LINE1-MET*, обладающие выраженной онкогенной активностью. В-четвертых, РЭ перемещаются в гены онкосупрессоров и инактивируют их, что связано с наличием в них горячих точек инсерционного мутагенеза. Данная особенность доказана в отношении известных онкосупрессорных генов (ОСГ) *APC*, *NF1*, *MSH2*, *PTEN*, *RB1*, *TSC2*, *STK11*, *VHL*. В результате стимулируются рост опухолей и выживаемость их клеток. Важно отметить, что белковые продукты таких ОСГ, как *TP53*, *RB1*, *VHL*, *BRCA1*, *ATM*, обладают способностью ингибировать активность РЭ. Соответственно, при инактивации даже одного ОСГ может срабатывать своеобразный «порочный круг», когда ослабляется контроль экспрессии РЭ. Последние в свою очередь инактивируют другие онкосупрессоры, содержащие горячие точки инсерционного мутагенеза. Этот процесс стимулирует новые пути канцерогенеза и выработку онкогенов, связанных с транспозонами. Таким образом, можно по-новому объяснить механизмы образования опухолей при наследственном опухолевом синдроме, поскольку ослабления функции онкосупрессора при герминативной гетерозиготной мутации может быть достаточно для запуска «порочного круга» с участием РЭ, онкогенов и других онкосупрессоров. Сходные механизмы вероятны для спорадического канцерогенеза. Однако инициирующим событием может стать непосредственная активация транспозонов под действием стрессоров, химических и физических канцерогенов. Помимо описанных событий активация РЭ вызывает геномную нестабильность, способствующую комплексным геномным перестройкам, часто наблюдаемым в злокачественных опухолях. Важную роль в эволюции опухолей играют также микроРНК и длинные некодирующие РНК, источниками которых являются РЭ. Их изучение перспективно для разработки таргетной терапии неоплазм.

Ключевые слова: вирусы, длинные некодирующие РНК, канцерогенез, микроРНК, онкогены, онкосупрессоры, ретроэлементы
Для цитирования: Мустафин Р.Н. Влияние ретроэлементов на онкогены и онкосупрессоры в канцерогенезе. Современная Онкология. 2021;23(4):666–673. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201199

REVIEW

Influence of retroelements on oncogenes and tumor suppressors in carcinogenesis: A review

Rustam N. Mustafin✉

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Analysis of scientific literature data has revealed several ways in which retrotransposons, when activated, are involved in carcinogenesis. First, retroelements can encode oncogenic proteins. For example, the Np9 protein is translated from HERV-K endogenous retrovirus transcript. Second, retroelements are used as alternative promoters of protooncogenes. Accordingly, their activation contributes to the enhanced expression of oncogenes (e.g. *CSF1R*, *IRF5*, *MET*, *RAB3IP*, *CHRM3*). Third, retroelements are located in the introns of some genes, and upon their activation, they form chimeric transcripts, such as *LTR2-FABP7*, *LTR-ALK*, *LTR-ERBB4*, *LINE1-MET*, which have pronounced oncogenic activity. Fourth, retroelements are transposed into tumor suppressor genes (e.g. *APC*, *NF1*, *MSH2*, *PTEN*, *RB1*, *TSC2*, *STK11*, *VHL*) and inactivate them, which is associated with the presence of hot spots of insertional mutagenesis in them. As a result, the growth of tumors and the survival of their cells are stimulated. It is important to note that protein products of tumor suppressor genes, such as *TP53*, *RB1*, *VHL*, *BRCA1*, *ATM*, are characterized by the ability to inhibit the activity of retroelements. Accordingly, when even one oncosuppressive gene is inactivated, a kind of "vicious circle" can be triggered when the control of expression of retroelements is weakened. The latter, in turn, inactivate other tumor suppressors containing hot spots of insertional mutagenesis. This stimulates new pathways of carcinogenesis and the production of oncogenes associated with transposons. Thus, it is possible to explain in a new way the mechanisms of tumor formation in hereditary tumor syndromes. This is due to the fact that the weakening of the function of an oncosuppressor in a germinal heterozygous mutation may be sufficient to trigger a "vicious circle" involving retroelements, oncogenes and other oncosuppressors. Similar mechanisms are likely for sporadic malignant tumors. However, the initiating event in them can be the direct activation of transposons under the influence of stressors, chemical and physical carcinogens. In addition to the events described, activation of retroelements causes genomic instability, which contributes to complex genomic rearrangements often observed in malignant tumors. MicroRNAs and long noncoding RNAs, the sources of which are retroelements, also play an important role in the evolution of tumors. Their study is promising for the development of targeted therapy for neoplasms.

Keywords: viruses, long noncoding RNAs, carcinogenesis, microRNAs, oncogenes, oncosuppressors, retroelements

For citation: Mustafin RN. Influence of retroelements on oncogenes and tumor suppressors in carcinogenesis: A review. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):666–673. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201199

Информация об авторе / Information about the author

✉ Мустафин Рустам Наилевич – канд. биол. наук, доц. каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ruji79@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4091-382X; SPIN-код: 4810-2535

✉ Rustam N. Mustafin – Cand. Sci. (Biol.), Bashkir State Medical University. E-mail: ruji79@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4091-382X; SPIN code: 4810-2535

Введение

Мобильные генетические элементы (МГЭ) составляют значительную долю геномов всех эукариот и представляют собой повторяющиеся участки ДНК, способные к перемещениям в геноме под влиянием различных внешнесредовых факторов. В связи с этим МГЭ служат сенсорами стрессоров, к которым относятся химические соединения (тяжелые металлы, канцерогены, лекарственные препараты), физические воздействия (ионизирующее и неионизирующее излучение), эмпирические факторы (социальная изоляция, материнская забота, физические упражнения) [1]. Активация МГЭ может инициировать возникновение ряда злокачественных новообразований (ЗНО) человека и способствовать их прогрессии. Это обусловлено ролью МГЭ в качестве драйверов геномной нестабильности при раке. В результате стимулируются рекомбинации, способствующие характерным для ЗНО хромосомным аномалиям, таким как транслокации, делеции, инверсии, амплификации, анеуплоидии [2]. Более того, специфическими особенностями МГЭ при канцерогенезе являются активация онкогенов [3–5] и инактивация генов-онкосупрессоров [6–10]. Данные изменения носят взаиморегуляторный характер, поскольку герминативная инактивация аллеля онкосупрессорного гена (ОСГ) при наследственном опухолевом синдроме (НОС) может служить пусковым механизмом повышенной экспрессии МГЭ [11–15], ведущей впоследствии к потере гетерозиготности в результате геномной нестабильности. В связи с этим можно пересмотреть двухударную гипотезу Кнудсона, поскольку первичными драйверами канцерогенеза как при НОС, так и при спорадических ЗНО являются активированные МГЭ, а инактивация второго аллеля онкосупрессора – вторичное явление, которое наряду с активациями онкогенов поддерживает клональную экспансию опухолевых клеток. В статье приводятся накопленные в научной литературе данные в поддержку предложенного механизма развития ЗНО. Новый взгляд на патогенез злокачественных опухолей перспективен для разработки эффективной таргетной терапии, так как специфические МГЭ в каждом типе ЗНО участвуют в обратимых эпигенетических изменениях генома [16].

МГЭ подразделяются на ретроэлементы (РЭ), транспозиция которых происходит путем «копирования и вставки» с образованием промежуточных РНК-продуктов, и ДНК-транспозоны (перемещаются по механизму «вырезания и вставки»). РЭ классифицируются на содержащие и не содержащие длинные концевые повторы (LTR – long terminal repeats) – LTR-РЭ и non-LTR-РЭ [17], к которым относятся автономные – LINE (long interspersed elements) и неавтономные – SINE (short interspersed elements) элементы. В геноме человека около 100 тыс. копий LINE1, однако только около 100 из них имеют полную длину [6 тыс. пар нуклеотидов (п.н.)] и способны к ретротранспозициям [18]. К элементам SINE относятся Alu, длина которых 300 п.н., занимающие 11% всего генома человека и представленные более чем 1 млн копий. Около 0,2% последовательностей ДНК состоят из комплексных РЭ, названных SVA (SINE-R, VNTR, Alu), средняя длина которых составляет 2000 п.н., а количество копий – 2700 [19]. К LTR-РЭ относятся эндогенные ретровирусы человека (HERV – Human Endogenous RetroVirus) [20], филогенетически близкие к гепаднавирусам и каулимовирусам и, вероятно, эволюционно произошедшие от экзогенных ретровирусов [21]. Значительная доля МГЭ в геноме человека представляет собой потенциальную угрозу целостности генома, поскольку неконтролируемые транспозиции могут привести к нарушению экспрессии генов. Кроме того, наличие большого количества копий РЭ может стать основой соматических рекомбинаций при их активации [2].

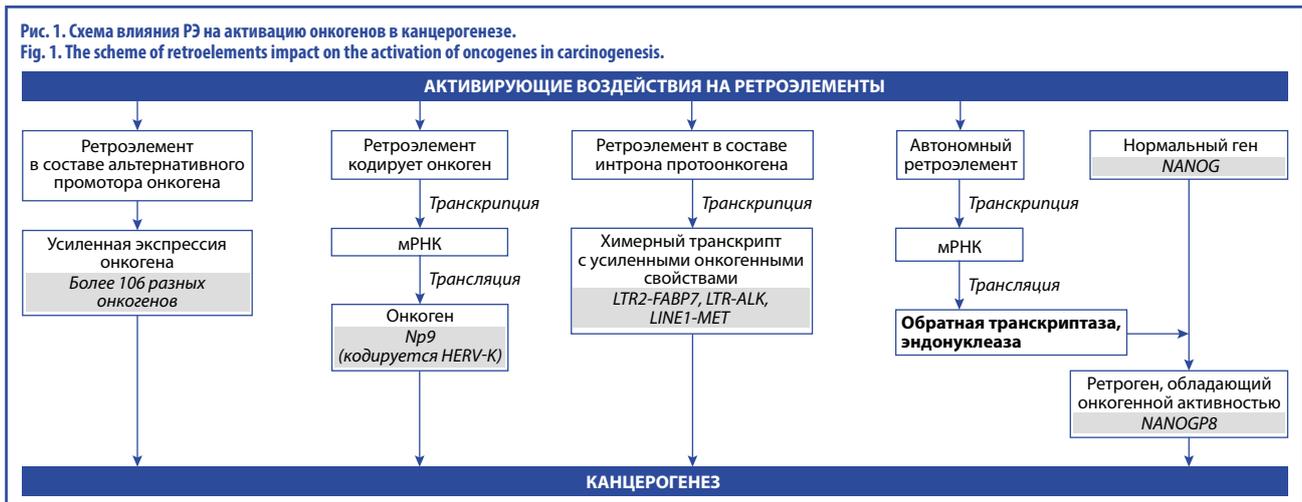
Несмотря на потенциальную опасность, эволюционное сохранение МГЭ в геномах эукариот может быть связано с их использованием для адаптивных нужд хозяев. Действительно, доказано регуляторное влияние LTR-РЭ на формирование глобальных систем в организме, таких как интерфероновый ответ [22], регуляция плюрипотентности в

стволовых клетках [23–26], тканеспецифический паттерн экспрессии генов [27], р53-опосредованная регуляция [11]. В недавних исследованиях было обнаружено, что ERV влияют на видоспецифические транскриптомы. У самцов мышей после мейоза определенные ERV функционируют в качестве активных энхансеров – драйверов для генов половых клеток (в том числе характерного для мыши набора генов) и ключевых регуляторов сперматогенеза (таких как A-MYB). Те же особенности отмечены и у других млекопитающих, в том числе человека [20]. Это свидетельствует о ключевой роли МГЭ в системе геномной регуляции на всех этапах онтогенеза и даже в контроле образования половых клеток. Однако при физиологическом старении организма происходит дисрегуляция РЭ [19], что может служить причиной увеличения частоты ЗНО с возрастом, поскольку для канцерогенеза также характерен дисбаланс в регуляции МГЭ [28]. Активация РЭ в неоплазме ведет к геномной нестабильности вследствие нарушения контроля экспрессии множества генов, включая инактивацию онкосупрессоров и повышение экспрессии онкогенов. При этом наиболее часто наблюдается изменение активности LINE1 [29] и HERV, выступающих в качестве драйверов эпигенетических перестроек, ведущих к опухолевой прогрессии [28, 30]. Для понимания механизмов участия МГЭ в канцерогенезе необходимо более подробно рассмотреть их влияние на протоонкогены, усиление активности которых и трансформация в онкогены играют важную роль в инициации и поддержании роста опухоли.

Активация онкогенов под действием РЭ

Активация РЭ под действием эпигенетических и других факторов способствует канцерогенезу за счет усиления экспрессии онкогенов. Это связано с тем, что РЭ формируют альтернативные промоторы. Данное явление, обнаруживаемое приблизительно в половине всех ЗНО (варьирует от 12 до 87% в зависимости от типа рака), названо термином «онкоэкзаптация». Так, при исследовании 7769 злокачественных опухолей в 3864 образцах выявлено 129 специфических событий активации латентных промоторов РЭ, которые активировали экспрессию 106 различных онкогенов [31]. Другим механизмом, инициирующим и поддерживающим развитие ЗНО под влиянием РЭ, является непосредственный синтез онкогенов самими транспозонами. Получены доказательства того, что белки, кодируемые относительно молодыми в эволюционном отношении РЭ, HERV-K (HML-2), обладают онкогенными свойствами. К ним относится онкоген Np9, который служит коактиватором бета-катенина, ERK, Akt и Notch, вызывая тем самым пролиферацию стволовых клеток при лейкозе у человека [32]. Этот факт позволяет предположить, что в процессе эволюции многие онкогены могли произойти от РЭ, филогенетически тесно связанных с вирусами [21, 33, 34]. В свою очередь экзогенные вирусы характеризуются кодированием белков [35] и микроРНК [36, 37], обладающих выраженными онкогенными свойствами и стимулирующих канцерогенез.

В ряде оригинальных публикаций представлены доказательства онкоэкзаптации промоторов РЭ в качестве альтернативных промоторов для онкогенов. Последовательности LTR по своей природе являются транскрипционными промоторами, энхансерами и донорными сайтами сплайсинга, что необходимо для автономной экспрессии ERV. Эти свойства лежат в основе их активного одомашнивания геномами хозяев в эволюции для управления онтогенетическим развитием. Например, LTR-РЭ перестроили регуляторную сеть эмбриональных стволовых клеток человека [38, 39], что говорит об их участии в контроле активно пролиферирующих тканей. Влияние РЭ на экспрессию онкогенов возможно при их расположении на 5'-конце генов и использовании в качестве альтернативных промоторов без нарушения открытой рамки считывания (ORF – open reading frame). Другой механизм связан с активацией находящихся в интронах протоонкогенов TE с образованием химерных транскриптов, белковые продукты которых



обладают онкогенной активностью, инициируя или усиливая опухолевый рост. Например, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме была выявлена экспрессия химерного транскрипта *LTR2-FABP7* с использованием промотора *LTR-РЭ* семейства *LTR2* для протоонкогена *FABP7* (fatty acid-binding protein). В норме белковый продукт *FABP7* образуется в головном мозге, однако в клеточной линии лимфомы экспрессия химерного варианта *LTR2-FABP7* вызвала усиленную пролиферацию. В отличие от нормальной экспрессии гена *FABP7*, химерный транскрипт *LTR2-FABP7* пропускает нормальный стартовый кодон *ATG* и сплайсируется непосредственно во второй экзон [17]. В интроне 19 протоонкогена *ALK* (anaplastic lymphoma kinase) содержится *LTR-РЭ*, а в интроне 18 – *LINE*. Оба РЭ участвуют в регуляции транскрипции *ALK*, при этом *LTR* служит в качестве промотора гена (*LTR-ALK*). Наблюдаемая при меланоме активация *ALK* может быть обусловлена гипометилированием данного РЭ [40]. *ALK* играет важную роль в патогенезе анапластической крупноклеточной лимфомы *ALK*-позитивных типов, в то время как для *ALK*-негативных типов данного ЗНО характерна ectopическая экспрессия протоонкогена *ERBB4*, вызванная активацией находящегося в его интроне *LTR-РЭ* [41]. Экспрессия химерного *LINE1-MET* обнаружена в первичном очаге колоректального рака. Выявлено 988 генов человека, содержащих *LINE1*, что позволяет этим РЭ влиять на транскрипцию генов с помощью обычных и антисмысловых промоторов. Гипометилирование последних обнаруживается во всех изученных ЗНО [18]. Это свидетельствует о грандиозных потенциалах РЭ в образовании химерных транскриптов при их активации, что является основой для клональной эволюции опухолей и прогрессии канцерогенеза в ходе развития ЗНО.

Имеется ряд примеров онкоэкзптации РЭ за счет использования их регуляторных областей в качестве альтернативных промоторов. При этом гипометилирование *LINE1*, характерное для ЗНО человека, приводит к активации ниже лежащих протоонкогенов, которые в норме метилированы. При метастазах колоректального рака было обнаружено гипометилирование *LINE1*, которое ведет к активации протоонкогенов *MET, RAB3IP* и *CHRM3* [4]. Распространенной особенностью клеток лимфомы Ходжкина является дерепрессия подсемейства *THE1 LTR-РЭ* *MaLR*, которые служат драйверами экспрессии протоонкогена *CSF1R* (colony-stimulating factor 1 receptor), вовлеченного в патогенез данного ЗНО [3]. Регуляторные последовательности эндогенного ретровируса *LOR1a* оказались причиной активации другого онкогена – *IRF5* (interferon regulatory factor 5) при лимфоме Ходжкина [5]. Помимо активации протоонкогенов за счет образования ectopических промоторов и формирования химерных онкогенов РЭ могут вызывать возникновение ретрогенов, обладающих онкогенной активностью. Примером является *NANOGP8* в геноме человека, экспрессирующийся преимущественно в злокачественных клетках и образованный в эволюции пу-

тем ретротранспозиции родительского гена *NANOG* около 0,9–2,5 млн лет назад. Продукт гена *NANOG* синтезируется в основном в эмбриональных стволовых клетках при нормальном развитии человека [42]. Таким образом, анализ научной литературы позволил сделать вывод, что канцерогенез стимулируется РЭ за счет взаимодействия с онкогенами четырьмя различными механизмами (рис. 1):

- 1) образованием химерных транскриптов, обладающих усиленными онкогенными свойствами (при расположении РЭ в интронах);
- 2) активацией альтернативных промоторов онкогенов (при расположении РЭ на 5'-конце гена);
- 3) непосредственным образованием онкогенных белков при трансляции РЭ;
- 4) образованием с помощью ферментов РЭ (обратной транскриптазы, эндонуклеазы) ретрогенов, обладающих онкогенными свойствами.

В канцерогенезе важное значение имеет инактивация онкосупрессоров, контролирующих пролиферацию клеток и апоптоз. Ключевую роль играют также РЭ, которые находятся под негативным контролем онкосупрессоров, но обладают способностью к частым транспозициям в их гены, содержащие горячие точки инсерционного мутагенеза.

Взаимосвязь транспозонов с онкосупрессорами

Активация РЭ может служить драйверным событием при инициации образования опухоли при НОС и в спорадических ЗНО. При этом РЭ не только вызывают геномную нестабильность вследствие соматических рекомбинаций, но и способствуют прогрессированию рака за счет специфических инсерций в гены онкосупрессоров. Так, соматические инсерции *LINE1* в ген *APC* (Adenomatous Polyposis Coli), содержащий горячую точку для транспозиции данного РЭ в своем составе, инициируют развитие колоректального рака. Мутации *APC* обнаруживаются в 85% всех случаев колоректального рака, поэтому роль активации РЭ для данного ЗНО может быть ключевой [43]. Инсерции в данном случае служат драйверами канцерогенеза [44]. К тому же ранним событием при эндометриальном раке яичника являются инсерции *LINE1* в область *PTEN* (Phosphatase and TENSin homolog), которые служат драйверными мутациями в 20% случаях этого ЗНО [45]. Таким образом, обнаружение активации *LINE1-РЭ*, которые служат источниками драйверных мутаций в спорадических ЗНО, может стать основой таргетной терапии, направленной на непосредственные механизмы возникновения опухолей на генетическом уровне. Наиболее перспективным методом воздействия может стать использование микроРНК, способных специфически взаимодействовать с вирусными последовательностями [37].

Герминативные мутации в области ОСГ являются основой развития НОС. Нужно отметить, что для ряда из них

Таблица 1. Горячие точки инсерционного мутагенеза в развитии спорадических опухолей и наследственных опухолевых синдромов

Table 1. The insertional mutagenesis hotspots in the development of sporadic cancer and hereditary cancer syndromes

Онкосупрессорный ген	Ретроэлемент	Спорадическая опухоль/ наследственный опухолевый синдром
<i>APC</i>	LINE1	Колоректальный рак
<i>PTEN</i>	LINE1	Эндометриоидный рак яичника
	Alu	Синдром Коудена
<i>STK11</i>	Alu	Синдром Пейтца–Йегерса
<i>RB1</i>	LINE1	Наследственная ретинобластома
<i>NF1</i>	LINE1	Нейрофиброматоз 1-го типа
<i>TSC2</i>	Alu	Туберозный склероз
<i>VHL</i>	Alu	Синдром Гиппеля–Линдау

активные транспозиции РЭ в горячие точки мутагенеза онкосупрессорных клеток в половых клетках часто становятся причинами заболевания. Около 20–30% семейных случаев синдрома Гиппеля–Линдау обусловлены крупными делециями гена *VHL* (Von Hippel–Lindau), до 90% точек разрывов которых локализованы внутри Alu [7]. При туберозном склерозе описаны герминативные делеции гена *TSC2* (Tuberous Sclerosis Complex 2), связанные с гомологичной рекомбинацией Alu-элементов, расположенных в интронах гена [6]. Обнаружено также, что вызывающий развитие нейрофиброматоза 1-го типа ОСГ *NF1* содержит горячие точки инсерционного мутагенеза, обусловленные воздействием эндонуклеазы LINE1 [9]. При синдроме Линча инактивация гена *MSH2*, отвечающего за репарацию ошибочного спаривания, в 10–20% случаев происходит из-за гомологичных рекомбинаций между Alu [8]. Для семейной ретинобластомы описаны случаи герминативных мутаций в ОСГ *RB1* вследствие инсерций LINE1 в интрон 14. В результате появился неканонический акцепторный сайт сплайсинга с образованием измененной матричной РНК (мРНК) и, соответственно, дефектного белка [46]. Горячая точка мутагенеза для инсерций Alu выявлена в экзоне 5 ОСГ *PTEN* при синдроме Коудена [10]. При синдроме Пейтца–Йегерса обнаруживаются герминативные мутации в гене *STK11*, обусловленные вариациями числа копий (CNV), вызванных Alu в горячих точках мутагенеза [47]. Наличием горячих точек мутагенеза в ОСГ (табл. 1) можно объяснить их инактивацию в канцерогенезе не только как первичное событие в половых клетках, вызывающее НОС, но и как вторичное событие, вызывающее инактивацию второго аллеля гена. Данное событие, согласно двухударной гипотезе Кнудсона, способствует развитию опухолей при НОС. Однако механизм развития множества неоплазм при НОС можно объяснить именно активацией РЭ, поскольку онкосупрессоры играют важную роль в подавлении активности транспозонов, что более подробно описано далее.

Можно предположить, что наличие специфических последовательностей, комплементарных РЭ и ведущих к возникновению горячих точек мутагенеза вследствие инсерций, обусловлено ролью РЭ в регуляции экспрессии генов при дифференцировке клеток во время развития организма [39, 48]. То есть транспозиции РЭ в области ОСГ являются побочным эффектом процесса управления дифференцировкой клеток при развитии целостного организма с формированием специфических тканей и органов. В то же время свидетельство об инсерциях РЭ в области этих генов в качестве драйверов спорадических ЗНО [43–45] и НОС [6–10] говорят о наличии взаимосвязи онкосупрессоров с регуляторной сетью, сформированной РЭ. Типичным примером являются результаты исследования эпигенетического контроля

дифференцировки клеток почки посредством LINE1-элементов, которые служат драйверами контроля морфогенеза почек с вовлечением ОСГ *WT1*. Герминативные мутации в *WT1* вызывают наследственную опухоль Вильямса. Экспрессия LINE1 в пролиферирующих клетках вызывает снижение уровней белка WT1, который является транскрипционным регулятором многих генов, вовлеченных в дифференцировку клеток почки, включая *Bmp7*, *Pax2*, *Egfr*, *Sall1* [49]. Регуляторное влияние РЭ на ОСГ возможно также на посттранскрипционном уровне. Так, некодирующая РНК (нкРНК) транскрипта РЭ *VL30-1*, связываясь с РНК-связывающими доменами онкосупрессорного белка PSF, приводит к стимулированию экспрессии многих генов, находящихся под регуляторным контролем *PSF* [50]. Таким образом, взаимосвязь онкосупрессоров с РЭ может быть связана не только с транспозициями, но и с непосредственным регуляторным контролем РЭ активности ОСГ как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях.

Сохранение транспозиций МГЭ в регуляторные области [3–5] и интроны протоонкогенов [17, 18, 40, 41] в эволюции обусловлено их адаптивной ролью в управлении развитием организма. Сходным образом инсерции МГЭ в локусы ОСГ могли быть сохранены и вовлечены в регуляторные генетические сети, находящиеся под управлением МГЭ. Примером является влияние LINE1 на *WT1* [49]. Это свидетельствует о роли МГЭ в возникновении многоклеточных животных [51] в связи с ключевой ролью транспозонов в управлении дифференцировкой клеток в последовательных клеточных делениях за счет управления экспрессией онкогенов и ОСГ. Обусловленное регуляторными инсерциями сохранение гомологичных последовательностей в области интронов ОСГ может объяснить наличие в них горячих точек мутагенеза при развитии спорадического рака [43–45] и НОС [6–10]. Можно предположить, что многие онкосупрессоры, содержащие ДНК- и РНК-связывающие домены, в эволюции возникли путем одомашнивания генов РЭ «хозяевами». Подобное явление обнаружено для многих генов транскрипционных факторов, возникших от МГЭ [52, 53]. От РЭ произойти как интроны ОСГ [54], так и их отдельные последовательности [55, 56], сохранение которых в ряду поколений могло быть связано с адаптивной ролью при вовлечении в регуляторные сети с участием МГЭ. Этим можно объяснить наличие горячих точек мутагенеза в интронах ОСГ [6–10].

Помимо влияния РЭ на функционирование ОСГ сами онкосупрессоры участвуют в контроле транскрипции транспозонов. Так, белок RB связывается с транскрипционным фактором E2F, рекрутируя его в область промоторов LINE1-элементов, вызывая их подавление путем модификаций ДНК и гистонов. Соответственно, инактивация RB может вызывать повышение экспрессии и транспозиций LINE1 с последующей геномной нестабильностью, характерной для ЗНО [13]. То есть существует взаиморегуляция РЭ с онкосупрессорами, которые влияют на активность специфических РЭ. Это позволяет по-новому взглянуть на двухударную модель Кнудсона при НОС, согласно которой ЗНО развивается вследствие двух мутационных событий. Мутация одного аллеля ОСГ наследуется через половые клетки, а изменение второго аллеля происходит в соматических клетках. Вследствие этого происходит полная инактивация онкосупрессорной функции, что приводит к злокачественному росту [57]. Однако вероятность инактивации второго аллеля мала, и даже при ее возникновении данного события недостаточно для канцерогенеза, так как существует множество ОСГ, препятствующих злокачественной трансформации. Для развития ЗНО необходимо не менее 5–9 мутаций в разных ОСГ и онкогенах [58].

Взаимосвязь ОСГ с РЭ (табл. 2) наиболее подходит для объяснения механизма развития множества опухолей и ЗНО при НОС, поскольку возникает своеобразный «порочный круг», когда дефицит онкосупрессора вызывает усиление экспрессии РЭ. Активированные РЭ в свою очередь вызывают инактивацию других ОСГ, содержащих горячие точки инсерционного мутагенеза, а также стимуляцию множества онкогенов,

с которыми они связаны. Наиболее часто в спорадических ЗНО наблюдаются мутации в ОСГ *TP53*. В геноме человека ERV непосредственно вовлечены в транскрипционную сеть белка p53. Обнаружено 1509 LTR, содержащих почти идеальные сайты связывания с p53. Особенно обогащены такими областями специфичные для приматов LTR10 и MER61 [11]. Кроме того p53 подавляет LINE1 человека путем воздействия на 5'UTR данного РЭ и стимулирования образования репрессивных гистоновых меток [15]. Для большинства образцов карциномы почки характерна селективная экспрессия HERV-E, антигены которого обладают иммуногенностью, стимулируя цитотоксические Т-лимфоциты к уничтожению раковых клеток. Транскрипция HERV-E ограничена светлоклеточным подтипом карциномы почки, в которой инактивирован ОСГ *VHL*, с последующей стабилизацией индуцируемых гипоксией транскрипционных факторов HIF-1 α и HIF-2 α . Транфекция нормального *VHL* подавляет экспрессию HERV-E [12]. В клетках с мутациями ОСГ *ATM* (Ataxia Telangiectasia Mutated) активируются ретротранспозиции LINE1, а в посмертной ткани головного мозга больных атаксией-телеангиэктазией наблюдается повышенное количество копий LINE1, что говорит о регуляторной роли белка ATM в управлении экспрессией LINE1 [59]. BRCA1 контролируют трансляцию белка ORF2 LINE1 посредством связывания с их мРНК. Поэтому дефицит BRCA1 может привести к патологической активации LINE1 [14]. BRCA1 связывается также с LTR ВИЧ, участвуя в его активации во время инфекции [60]. Онкосупрессор Smad-4 подавляет транскрипцию ВИЧ за счет воздействия на Smad-3 и C/EBPbeta (CCAAT box/enhancer binding protein beta), которые являются активаторами LTR [61]. Smad являются также активаторами экспрессии LINE1 при раке молочной железы [62]. Поскольку экзогенные ретровирусы эволюционно взаимосвязаны с LTR-РЭ [21], можно предположить влияние BRCA1 на ERV. Для понимания данных механизмов необходимо более подробно рассмотреть взаимосвязь РЭ с вирусами и вырабатываемыми ими онкогенами.

Онкогены вирусов и РЭ

В эволюции для транспозонов описаны волны всплесков событий горизонтального переноса [63, 64] даже между филогенетически отдаленными таксонами [65, 66]. Разработана международная база данных Horizontal Transposon Transfer DataBase (HTT-DB) [67], содержащая сведения о горизонтальном переносе МГЭ. Возможны взаимопревращения вирусов и транспозонов. Некоторые LTR-РЭ формируют вирусоподобные частицы, обладающие инфекционной активностью [68]. Полинтоны объединяют свойства транспозонов и вирусов. Филогенетические исследования показали их роль в возникновении аденовирусов и мегавирусов [34]. Экзогенные ретровирусы, вероятно, произошли от LTR-РЭ Ту3/Гурзу [33]. Ввиду тесной эволюционной и функциональной взаимосвязи вирусов с МГЭ исследование роли вирусов в образовании онкогенов может стать основой для понимания возникновения механизмов влияния транспозонов на канцерогенез, а также потенциальных свойств РЭ в кодировании онкогенных микроРНК или белков.

Вирусные инфекции способствуют возникновению 12–15% всех ЗНО человека, поскольку вызывают геномную нестабильность, хроническое воспаление и кодируют онкогены [35, 69]. Такие же свойства характерны для РЭ, которые служат драйверами геномной нестабильности в канцерогенезе [2, 28–30], вызывают хроническое воспаление за счет активации интерфероновой реакции [22] и кодируют онкогены [32]. Папилломавирусы вырабатывают онкогены E2, E5, E6, E7; вирус Эпштейна–Барр – EBNA1, EBNA3s, LMP1, LMP2; герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, – LANA, Kaposin, v-cyclin, vFLIP, vGPCR, K1, K15, vIL-6; вирус гепатита В – HBx; вирус гепатита С – Core, NS3/4, NS5; Т-лимфотропный вирус человека – Tax, HBZ; полиомавирусы – малый Т-антиген [35]. Вирусы экспрессируют также онкогенные нкРНК [36, 37] и взаимодействуют с микроРНК хозяев (в возникновении которых ключевую

Таблица 2. Роль онкосупрессорных белков в регуляции активности РЭ
Table 2. The role of the tumor suppressor proteins in the regulation of retroelement activity

Онкосупрессорный белок	Ретроэлементы	Механизм влияния
RB	LINE1	Сайленсинг промотора LINE1
p53	ERV, LINE1	Ингибирующее воздействие на сайты связывания с транскрипционным фактором генов <i>ERV</i> и <i>LINE1</i>
pVHL	HERV-E	Сайленсинг LTR
ATM	LINE1	Сайленсинг промотора LINE1
BRCA	LINE1	Связывается с мРНК ORF2

роль играют РЭ [70, 71]). Влияние микроРНК на экзогенные вирусы может быть связано с эволюционной взаимосвязью вирусов с МГЭ и их взаиморегуляцией. Например, miR-21 участвует в развитии онкогенных вирусных инфекций, а также отвечает за регуляцию внутриклеточных сигнальных путей при инфицировании вирусами [69]. Онкогенная miR-27a активируется при индуцированной вирусным гепатитом В гепатоцеллюлярной карциноме [72]. Дисрегуляция miR-155, участвующей в формировании иммунного ответа, способствует развитию индуцированной вирусом Эпштейна–Барр клеточной трансформации. Онкогенные вирусы MDV, ALV, REV, вызывающие более 90% ЗНО у птиц, активируют miR-155 при канцерогенезе. MDV кодирует микроРНК – mdv1-miR-M4, индуцирующую образование лимфомы [36]. Поскольку РЭ характеризуются взаиморегуляцией с ОСГ, филогенетическое родство транспозонов с вирусами позволяет предположить кодирование вирусами онкосупрессорных молекул. Действительно, герпесвирус Эпштейна–Барр, вызывающий ЗНО человека, кодирует 44 зрелых микроРНК, большинство из которых проявляют онкогенные свойства и способствуют прогрессированию рака. Однако EBV-miR-BART6-3p действует как онкосупрессор за счет взаимодействия с длинной нкРНК *LOC553103* [37]. Сходные свойства обнаружены и у ассоциированного с саркомой Капоши онкогенного герпесвируса, который кодирует miR-K6-5p, гомологичную онкосупрессорной клеточной miR-15/16 [73]. Таким образом, можно сделать вывод, что взаимосвязь РЭ с онкогенами и онкосупрессорами формировалась на протяжении всей эволюции эукариот и связана с происхождением РЭ от экзогенных вирусов, которые также оказывают влияние на развитие ЗНО. Вирусы сами кодируют онкогенные белки и микроРНК, а также онкосупрессорные нкРНК. Данные молекулы перспективны для разработки методов терапии ЗНО, особенно связанных с активацией РЭ.

Онкогенные некодирующие РНК и РЭ

РЭ, подобно вирусам, играют роль в развитии ЗНО за счет тесной взаимосвязи с нкРНК, многие из которых обладают свойствами онкогенов или онкосупрессоров [74]. Исследование данных особенностей РЭ перспективно для разработки таргетной противоопухолевой терапии, направленной на драйверные мутации, вызванные РЭ. В этом отношении перспективно нахождение происходящих от транспозонов микроРНК, обладающих, подобно вирусным нкРНК [37, 73], онкосупрессорными свойствами. Более 75% генома человека транскрибируется с образованием большого количества нкРНК путем процессинга [75]. нкРНК подразделяются на малые (к ним относятся микроРНК, siРНК, piРНК) и длинные (размером более 200 нуклеотидов) [76]. Многие микроРНК человека происходят от РЭ как в эволюции, так и при непо-



средственном процессинге транскриптов РЭ [70, 71]. Создана база данных MDNT (miRNAs derived from TEs), в которой представлено 410 микроРНК человека, непосредственно возникших из МГЭ [77]. Вероятно, экспрессия подобных микроРНК при ЗНО снижается. В связи с этим при исследовании биоинформационного ресурса OncomiR, содержащего сведения об изменениях регуляции микроРНК при ЗНО [74], мы провели анализ данных нкРНК на предмет происхождения от МГЭ в базе данных MDTE (miRNAs derived from TEs) [77]. В результате была обнаружена дисрегуляция 94 микроРНК в различных неоплазмах. При этом уровни идентичных нкРНК могут снижаться при одних типах ЗНО и повышаться – при других. Пониженный уровень экспрессии в канцерогенезе определен для 54 микроРНК [74].

Анализ представленных в PubMed публикаций в отношении 94 микроРНК, уровень которых повышается при различных ЗНО [74], показал, что некоторые из них обладают онкогенными свойствами. Произшедшая от LINE1 miR-644a [77] подавляет экспрессию драйверов микроокружения (с-Мус, AR, Bcl-x), резистентного к кастрации рака простаты [78]. От LINE1 возникла также miR-450b, уровень которой значительно повышается при колоректальном раке [79]. От LINE2a произошли онкогенная miR-31 (сверхэкспрессируется при плоскоклеточном раке пищевода [80]) и miR-31 (онкоген для рака поджелудочной железы и колоректального рака) [81]. Для miR-335, которая усиливает выработку MT1-MMP (membrane-type 1 matrix METalloproteinase) в клетках фибросаркомы и глиобластомы [82], показано происхождение от SINE (MIR) [77]. Онкогенная miR-378a также возникла от SINE [83]. Наиболее перспективен поиск онкогенных микроРНК, экспрессия которых при ЗНО служит драйвером канцерогенеза. Подобные данные найдены в отношении тесно связанных с МГЭ длинных нкРНК [76]. Благодаря выраженной тканеспецифичности и обратимости вызываемых ими эпигенетических событий они являются перспективными объектами для таргетной терапии ЗНО. Согласно проекту ENCODE в геноме человека закодировано не менее 28 тыс. длинных нкРНК [75]. Помимо регуляции экспрессии генов они участвуют в иммунной регуляции [84]. Большинство длинных нкРНК имеет эволюционное происхождение от РЭ. На основании анализа базы данных GENCODE и секвенирования РНК было показано, что 41% всех нуклеотидов длинных нкРНК произошли от РЭ. Большинство (83%) всех известных зрелых длинных нкРНК содержит не менее одного фрагмента транспозонов [23]. Транскрипты LINE могут непосредственно служить длинными нкРНК, оказывая воздействие на экспрессию специфических генов и участков хроматина [85]. HERVH могут служить генами длинных нкРНК, необходимых для поддержания идентичности эмбриональных стволовых клеток [24]. РЭ формируют для генов длинных нкРНК регуляторные элементы, которые специфически активируются в онтогенезе [76]. Соответственно, дисрегуляция РЭ при развитии ЗНО отражается на экспрессии длинных нкРНК, играющих роль в канцерогенезе [86]. Так, РЭ VL30 у мыши транскрибируется в длинную нкРНК VL30-1, эпигенетически переключающую транскрипцию протоонкогенов и OCG [50]. Драйвером гепатоцеллюляр-

ной карциномы является длинная нкРНК HULC (highly up-regulated in liver cancer), сходная с LTR-1A РЭ [87]. LTR1A2 регулирует длинную нкРНК SAMMSON, которая совместно с онкогеном MITF индуцирует развитие меланомы. Нокдаун SAMMSON резко снижает жизнеспособность клеток меланомы [88]. Для рака яичника характерны высокие уровни экспрессии длинной нкРНК HOST2, регулируемой промотором LTR2B РЭ ERV1. HOST2 служит драйвером канцерогенеза рака яичника и влияет на онкосупрессорную микроРНК let-7b [89]. Таким образом, исследование активности микроРНК и длинных нкРНК может стать основой для выявления механизмов влияния РЭ на развитие специфических типов опухолей и их клональной эволюции при развитии и прогрессировании. Полученные данные могли бы стать основой для разработки стратегии таргетного воздействия с использованием в качестве мишеней молекул нкРНК.

Помимо влияния на строго специфические ЗНО описаны регулируемые транспозонами длинные нкРНК, которые служат драйверами для широкого ряда неоплазм. Эти молекулы РНК перспективны для разработки противоопухолевых препаратов с широким спектром действия. Так, экспрессию онкогенной длинной нкРНК UCA1 в различных неоплазмах регулирует LTR7C эндогенного ретровируса ERV1. UCA1 является потенциальным биомаркером и терапевтической мишенью для различных ЗНО [90]. Длинная нкРНК AFAP1-AS1, контролируемая ERVL-MaLR, характеризуется повышенной экспрессией при раке пищевода [91] и легкого [92]. Сайленсинг AFAP1-AS1 с помощью siРНК подавляет пролиферацию и способность к миграции и образованию колоний раковых клеток, а также индуцирует их апоптоз [91]. Промотор LTR7 РЭ ERV1 регулирует онкогенную длинную нкРНК ROR, которая активирует промотор гена *TESC*, удаляя гистоновую метилтрансферазу G9A из данной области. Ингибирование ROR в разных ЗНО вызывает сайленсинг экспрессии *TESC* и восстановление метилирования гистона H3K9 в промоторе этого гена, что подавляет развитие и метастазирование ЗНО [93]. Характерной эпигенетической чертой ЗНО является гипометилирование РЭ как в тканях опухолей, так и в образцах крови больных [94], что говорит о глобальной регуляторной перестройке всего организма, а значит, и о потенциальной эффективности системной терапии, направленной на восстановление паттерна метилирования ДНК. Кроме того, активацию РЭ, которая ведет к геномной нестабильности, нужно учитывать при эпигенетической терапии новообразований. Так, для реактивации OCG в новообразованиях применяются ингибиторы ДНК-метилтрансферазы 5-азацитидин и 5-аза-2'-деоксицитидин. В эксперименте на клеточной линии HCT116 карциномы ободочной кишки и в клетках миелолейкоза было обнаружено, что эти препараты индуцируют экспрессию протоонкогена *cMET* вследствие активации находящегося в интроне данного гена LINE1-элемента [16]. То есть в разработке методов противоопухолевой терапии большое значение имеют как возможность таргетного воздействия на РЭ, являющиеся драйверами канцерогенеза, так и исследование особенностей реагирования РЭ на применяемые препараты в связи с высокой чувствительностью транспозонов на воздействие эпигенетических факторов.

Заключение

Анализ научной литературы позволил получить инновационные данные о патогенезе sporadических ЗНО и НОС. Ключевыми участниками в этих процессах являются РЭ, активация которых служит причиной не только геномной нестабильности, способствующей канцерогенезу, но и изменения активности онкогенов и онкосупрессоров. Было доказано, что онкосупрессорные белки обладают способностью подавлять экспрессию РЭ. Поэтому при НОС герминативные мутации в ОСГ вызывают активацию РЭ. Этот механизм может объяснить развитие множества опухолей у больных с НОС, поскольку активированные транспозоны вызывают соматические мутации в других ОСГ, для которых характерны горячие точки для инсерций. Возникает своеобразный порочный круг (рис. 2), способствующий накоплению в каждом клеточном делении мутаций, стимулирующих канцерогенез. Более того, активированные РЭ стимулируют выработку онкогенов несколькими путями: за счет индукции альтернативных промоторов, образования

химерных транскриптов (обладающих большей онкогенной активностью), трансляции онкогенов из собственных транскриптов и образования онкогенных псевдогенов. Дополнительным механизмом, с помощью которого РЭ участвуют в канцерогенезе, является процессинг их транскриптов в длинные нкРНК и микроРНК, которые обладают функциями онкогенов. Изучение этих свойств РЭ наиболее перспективно в связи с возможностью таргетного воздействия на них для лечения как ЗНО, так и НОС.

Раскрытие информации. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

Compliance with ethical standards. This article does not describe any studies involving humans or animals as objects.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Re BD, Giorgi G. Long Interspersed element-1 mobility as a sensor of environmental stresses. *Environ Mol Mutagen.* 2020;61:465-93.
- Romanish MT, Cohen CJ, Mager DL. Potential mechanisms of endogenous retroviral-mediated genomic instability in human cancer. *Semin Cancer Biol.* 2010;20:246-53.
- Lamprecht B, Walter K, Kreher S, et al. Derepression of an endogenous long terminal repeat activates the CSF1R proto-oncogene in human lymphoma. *Nat Med.* 2010;16:571-9.
- Hur K, Cejas P, Feliu J, et al. Hypomethylation of long interspersed nuclear element-1 (LINE-1) leads to activation of proto-oncogenes in human colorectal cancer metastasis. *Gut.* 2014;63:635-46.
- Babaian A, Romanish MT, Gagnier L, et al. Onco-exaptation of an endogenous retroviral LTR drives IRF5 expression in Hodgkin lymphoma. *Oncogene.* 2016;35:2542-6.
- Dabora SL, Nieto AA, Franz D, et al. Characterisation of six large deletions in TSC2 identified using long range PCR suggests diverse mechanisms including Alu mediated recombination. *J Med Genet.* 2000;37:877-83.
- Franke G, Bausch B, Hoffmann MM, et al. Alu-Alu recombination underlies the vast majority of large VHL germline deletions: Molecular characterization and genotype-phenotype correlation in VHL patients. *Hum Mutat.* 2009;30:776-86.
- Hitchins MP, Burn J. Alu in Lynch syndrome: a danger SINE. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4:1527-30.
- Wimmer K, Callens T, Wernstedt A, Messiaen L. The NF1 gene contains hotspots for L1 endonuclease-dependent de novo insertion. *PLoS Genet.* 2011;7:e1002371.
- Crivelli L, Bubien V, Jones N, et al. Insertion of Alu elements at a PTEN hotspot in Cowden syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2017;25:1087-91.
- Wang T, Zeng J, Lowe CB, et al. Species-specific endogenous retroviruses shape the transcriptional network of the human tumor suppressor protein p53. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104:18613-8.
- Cherkasova E, Malinzak E, Rao S, et al. Inactivation of the von Hippel-Lindau tumor suppressor leads to selective expression of a human endogenous retrovirus in kidney cancer. *Oncogene.* 2011;30:4697-706.
- Montoya-Durango DE, Ramos KS. Retinoblastoma family of proteins and chromatin epigenetics: a repetitive story in a few LINEs. *Biomol Concepts.* 2011;2:233-45.
- Mita P, Sun X, Fenyo D, et al. BRCA1 and S phase DNA repair pathways restrict LINE-1 retrotransposition in human cells. *Nat Struct Mol Biol.* 2020;27:179-91.
- Tiwari B, Jones AE, Caillet CJ, et al. P53 directly repress human LINE1 transposons. *Genes Dev.* 2020;34:1439-51.
- Weber B, Kimhi S, Howard G, et al. Demethylation of a LINE-1 antisense promoter in the cMet locus impairs Met signalling through induction of illegitimate transcription. *Oncogene.* 2010;29:5775-84.
- Lock FE, Rebollo R, Miceli-Royer K, et al. Distinct isoform of FABP7 revealed by screening for retroelement-activated genes in diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111:E3534-43.
- Cervantes-Ayalá A, Esparza-Garrido RR, Velázquez-Flores MA. Long Interspersed Nuclear Elements 1 (LINE1): The chimeric transcript L1-MET and its involvement in cancer. *Cancer Genet.* 2020;241:1-11.
- Cardelli M. The epigenetic alterations of endogenous retroelements in aging. *Mech Ageing Dev.* 2018;174:30-46.
- Sakashita A, Maezawa S, Takahashi K, et al. Endogenous retroviruses drive species-specific germline transcriptomes in mammals. *Nat Struct Mol Biol.* 2020;27:967-77.
- Sotero-Caio CG, Platt RN, Suh A, Ray DA. Evolution and Diversity of Transposable Elements in Vertebrate Genomes. *Genome Biol Evol.* 2017;9:161-77.
- Chuong EB, Elde NC, Feschotte C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science.* 2016;351:1083-7.
- Kelley D, Rinn J. Transposable elements reveal a stem cell specific class of long noncoding RNAs. *Genome Biol.* 2012;13:R107.
- Lu X, Sachs F, Ramsay L, et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat Struct Mol Biol.* 2014;21:423-5.
- Wang J, Xie G, Singh M, et al. Primate-specific endogenous retrovirus-driven transcription defines naive-like stem cells. *Nature.* 2014;516:405-9.
- Izsvák Z, Wang J, Singh M, et al. Pluripotency and the endogenous retrovirus HERVH: Conflict or serendipity. *BioEssays.* 2016;38:109-17.
- Xie M, Hong C, Zhang B, et al. DNA hypomethylation within specific transposable element families associates with tissue-specific enhancer landscape. *Nat Genet.* 2014;45:836-41.
- Anwar SL, Wulaningsih W, Lehmann U. Transposable Elements in Human Cancer: Causes and Consequences of Derepression. *Int J Mol Sci.* 2017;18:974.
- Rodriguez-Martin B, Alvarez EG, Baez-Ortega A, et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet.* 2020;52:306-19.
- Bermejo AV, Ragonnaud E, Daradoumis J, Holst P. Cancer Associated Endogenous Retroviruses: Ideal Immune Target for Adenovirus-Based Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21:4843.
- Jang HS, Shah NM, Du AY, et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nat Genet.* 2019;51:611-7.
- Chen T, Meng Z, Gan Y, et al. The viral oncogene Np9 acts as a critical molecular switch for co-activating beta-catenin, ERK, Akt and Notch1 and promoting the growth of human leukemia stem/progenitor cells. *Leukemia.* 2013;27:1469-78.
- Skalka AM. Retroviral DNA Transposition: Themes and Variations. *Microbiol Spectr.* 2014;2:MDNA300052014.
- Krupovic M, Koonin EV. Polintons: A Hotbed of Eukaryotic Virus, Transposon and Plasmid Evolution. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13:105-15.
- Gaglia MM, Munger K. More than just oncogenes: mechanisms of tumorigenesis by human viruses. *Curr Opin Virol.* 2018;32:48-59.
- Bondada MS, Yao Y, Nair V. Multifunctional miR-155 Pathway in Avian Oncogenic Virus-Induced Neoplastic Diseases. *Noncoding RNA.* 2019;5:24.
- Wang D, Zeng Z, Zhang S, et al. Epstein-Barr virus-encoded miR-BART6-3p inhibits cancer cell proliferation through the LOC553103-STMN1 axis. *FASEB J.* 2020;34:8012-27.
- Kunarsko G, Chia N, Jeyakani J, et al. Transposable elements have rewired the core regulatory network of human embryonic stem cells. *Nat Genet.* 2010;42:631-4.
- Gerdes P, Richardson SR, Mager DL, Faulkner GJ. Transposable elements in the mammalian embryo: pioneers surviving through stealth and service. *Genome Biol.* 2016;17:100-16.
- Wiesner T, Lee W, Obenauf AC, et al. Alternative transcription initiation leads to expression of a novel ALK isoform in cancer. *Nature.* 2015;526:453-7.
- Scarfo I, Pellegrino E, Mereu E, et al. Identification of a new subclass of ALK-negative ALCL expressing aberrant levels of ERBB4 transcripts. *Blood.* 2016;127:221-32.

42. Fairbanks DJ, Fairbanks AD, Ogden TH, et al. NANOGP8: evolution of a human-specific retro-oncogene. *G3 (Bethesda)*. 2012;2:1447-57.
43. Scott EC, Gardner EJ, Masood A, et al. A hot L1 retrotransposon evades somatic repression and initiates human colorectal cancer. *Genome Res*. 2016;26:745-55.
44. Cajuso T, Sulop P, Tanskanen T, et al. Retrotransposon insertions can initiate colorectal cancer and are associated with poor survival. *Nat Commun*. 2019;10:4022.
45. Xia Z, Cochrane DR, Anglesio MS, et al. LINE-1 retrotransposon-mediated DNA transductions in endometriosis associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;147:642-7.
46. Rodriguez-Martín C, Cidre F, Fernandez-Teijeiro A, et al. Familial retinoblastoma due to intronic LINE-1 insertion causes aberrant and noncanonical mRNA splicing of the RB1 gene. *J Hum Genet*. 2016;61:463-6.
47. Borun P, De Rosa M, Nedoszytko B, et al. Specific Alu elements involved in a significant percentage of copy number variations of the STK11 gene in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer*. 2015;14:455-61.
48. Мустафин Р.Н. Роль транспозонов в дифференцировке стволовых клеток. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2019;37:51-7 [Mustafin RN. The role of transposable elements in the differentiation of stem cells. *Молекулярная Генетика, Микробиология и Вирусология (Molecular Genetics, Microbiology and Virology)*. 2019;37(2):51-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/molgen20193702151
49. Ramos KS, Montoya-Durango DE, Teneng I, et al. Epigenetic control of embryonic renal cell differentiation by L1 retrotransposon. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91:693-702.
50. Garen A. From a retrovirus infection of mice to a long noncoding RNA that induces proto-oncogene transcription and oncogenesis via an epigenetic transcription switch. *Signal Transduct Target Ther*. 2016;1:16007.
51. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль транспозонов в возникновении многоклеточных животных. *Биохимия*. 2018;83:291-308 [Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Rol' transpozono v vzniknovenii mnogokletochnykh zhivotnykh. *Biokhimiya*. 2018;83:291-308 (in Russian)].
52. Feschotte C. Transposable elements and the evolution of regulatory networks. *Nat Rev Genet*. 2008;9:397-405.
53. Alzohairy AM, Gyulai G, Jansen RK, Bahieldin A. Transposable elements domesticated and neofunctionalized by eukaryotic genomes. *Plasmid*. 2013;69:1-15.
54. Novikova O, Belfort M. Mobile Group II Introns as Ancestral Eukaryotic Elements. *Trends Genet*. 2017;33:773-83.
55. Wang D, Su Y, Wang X, et al. Transposon-Derived and Satellite-Derived Repetitive Sequences Play Distinct Functional Roles in Mammalian Intron Size Expansion. *Evol Bioinform Online*. 2012;8:301-19.
56. Yenerall P, Zhou L. Identifying the mechanisms of intron gain: progress and trends. *Biol Direct*. 2012;7:29.
57. Knudson Jr AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971;68:820-3.
58. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная генетика в клинической онкологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2004;2-3:40-7 [Imyanitov EN, Khanson KP. Molekulyarnaya genetika v klinicheskoi onkologii. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2004;2-3:40-7 (in Russian)].
59. Coufal NG, Garcia-Perez JL, Peng GE, et al. Ataxia telangiectasia mutated (ATM) modulates long interspersed element-1 (L1) retrotransposition in human neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:20382-7.
60. Guendel I, Meltzer BW, Baer A, et al. BRCA1 functions as a novel transcriptional cofactor in HIV-1 infection. *Virology*. 2015;12:40.
61. Coyle-Rink J, Sweet T, Abraham S, et al. Interaction between TGFbeta signaling proteins and C/EBP controls basal and Tat-mediated transcription of HIV-1 LTR in astrocytes. *Virology*. 2002;299:240-7.
62. Miret N, Zappia CD, Altamirano G, et al. AhR ligands reactivate LINE-1 retrotransposon in triple-negative breast cancer cells MDA-MB-231 and non-tumorigenic mammary epithelial cells NMuMG. *Biochem. Pharmacol*. 2020;175:113904.
63. Pace JK, Gilbert C, Clark MS, Feschotte C. Repeated horizontal transfer of a DNA transposon in mammals and other tetrapods. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:17023-8.
64. Zhang H, Feschotte C, Han M, Zhang Z. Recurrent Horizontal Transfers of Chapaev Transposons in Diverse Invertebrate and Vertebrate Animals. *Genome Biol Evol*. 2014;6:1375-86.
65. Gilbert C, Schaack S, Pace JK, et al. A role for host-parasite interactions in the horizontal transfer of transposons across phyla. *Nature*. 2010;464:1347-50.
66. Gao D, Chu Y, Xia H, et al. Horizontal Transfer of Non-LTR Retrotransposons from Arthropods to Flowering Plants. *Mol Biol Evol*. 2018;35:354-64.
67. Dotto BR, Carvalho EL, da Silva AF, et al. HTT-DB: new features and updates. Database (Oxford). 2018;bax102.
68. Chalvet F, Teyssset L, Terzian C, et al. Proviral amplification of the gypsy endogenous retrovirus of *Drosophila melanogaster* involves env-independent invasion of the female germline. *EMBO J*. 1999;18:2659-69.
69. He G, Ding J, Zhang Y, et al. MicroRNA-21: a key modulator in oncogenic viral infections. *RNA Biol*. 2021;22:1-9.
70. Yuan Z, Sun X, Liu H, Xie J. MicroRNA genes derived from repetitive elements and expanded by segmental duplication events in mammalian genomes. *PLoS One*. 2011;6:e17666.
71. Qin S, Jin P, Zhou X, et al. The Role of Transposable Elements in the Origin and Evolution of MicroRNAs in Human. *PLoS One*. 2015;10:e0131365.
72. Wu X, Li Y, Liu D, et al. miR-27a an oncogenic microRNA of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:885-9.
73. Morrison K, Manzano M, Chung K, et al. The Oncogenic Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Encodes a Mimic of the Tumor-Suppressive miR-15/16 miRNA Family. *Cell Rep*. 2019;29:2961-9.
74. Wong NW, Chen Y, Chen S, Wang X. OncomiR: and online resource for exploring pan-cancer microRNA dysregulation. *Bioinformatics*. 2018;34:713-5.
75. Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm. *Cancer Res*. 2017;77:3965-81.
76. Kapusta A, Kronenberg Z, Lynch VJ, et al. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genet*. 2018;9:e1003470.
77. Wei G, Qin S, Li W, et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from transposable element. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2016;13:1155-60.
78. Ebron JS, Shankar E, Singh J, et al. MiR-644a Disrupts Oncogenic Transformation and Warburg Effect by Direct Modulation of Multiple Genes of Tumor-Promoting Pathways. *Cancer Res*. 2019;79:1844-56.
79. Ye YP, Wu P, Gu CC, et al. MiR-450b-5p induced by oncogenic KRAS is required for colorectal cancer progression. *Oncotarget*. 2016;7:61312-24.
80. Fong LY, Taccioli C, Palamarchuk A, et al. Abrogation of esophageal carcinoma development in miR-31 knockout rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117:6075-85.
81. Yu T, Ma P, Wu D, et al. Functions and mechanisms of microRNA-31 in human cancers. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:1162-9.
82. Rojas F, Hernandez ME, Silva M, et al. The Oncogenic Response to MiR-335 Is Associated with Cell Surface Expression of Membrane-Type 1 Matrix Metalloproteinase (MT1-MMP) Activity. *PLoS One*. 2015;10:e0132026.
83. Kooistra SM, Norgaard LCR, Lees MJ, et al. A screen identifies the oncogenic microRNA miR-378a-5p as a negative regulator of oncogene-induced senescence. *PLoS One*. 2014;9:e91034.
84. Li Y, Jiang T, Zhou W, et al. Pan-cancer characterization of immune-related lncRNAs identifies potential oncogenic biomarkers. *Nat Commun*. 2020;11:100.
85. Honson DD, Macfarlan TS. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. *Dev Cell*. 2018;46:132-4.
86. Laurent GS, Shtokalo D, Dong B, et al. VlnRNAs controlled by retroviral elements are a hallmark of pluripotency and cancer. *Genome Biol*. 2013;14:R73.
87. Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, et al. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA. *Gastroenterology*. 2007;132:330-42.
88. Leucci E, Vendramin R, Spinazzi M, et al. Melanoma addiction to the long non-coding RNA SAMMSON. *Nature*. 2016;531:518-22.
89. Gao Y, Meng H, Liu S, et al. LncRNA-HOST2 regulates cell biological behaviors in epithelial ovarian cancer through a mechanism involving microRNA let-7b. *Hum Mol Genet*. 2015;24:841-52.
90. Xue M, Chen W, Li X. Urothelial cancer associated 1: a long noncoding RNA with a crucial role in cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142:1407-19.
91. Wu W, Bhagat TD, Yang X, et al. Hypomethylation of noncoding DNA regions and overexpression of the long noncoding RNA, AFAP1-AS1, in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013;144:956-66.
92. Zeng Z, Bo H, Gong Z, et al. AFAP1-AS1, a long noncoding RNA upregulated in lung cancer and promotes invasion and metastasis. *Tumor Biol*. 2016;37:729-37.
93. Fan J, Xing Y, Wen X, et al. Long non-coding RNA ROR decoys gene-specific histone methylation to promote tumorigenesis. *Genome Biol*. 2015;16:139.
94. Barchitta M, Quattrocchi A, Maueri A, et al. LINE-1 Hypomethylation in Blood and Tissue Samples as an Epigenetic Marker for Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9:e109478.

Предварительная оценка возможности использования урокиназы uPA и рецептора урокиназы uPAR как универсальных диагностических критериев у пациентов с аденокарциномой желудка и толстой кишки

П.С. Климович¹, К.А. Рубина¹, Н.А. Миронов¹, В.В. Какоткин¹, Н.А. Олейникова¹, П.Г. Мальков¹, В.А. Кубышкин¹, Э.А. Галлямов², М.А. Агапов¹, Е.В. Семина^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

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

Аннотация

Обоснование. Отсутствие универсальных диагностических параметров, позволяющих точно идентифицировать наличие злокачественного образования, эффективность противоопухолевых препаратов или развитие метастазов, в том числе dormantных, а также выявить в ранние сроки прогрессирование или рецидив заболевания, ставит на первое место исследования по выявлению таких маркеров. Повышенная секреция активатора плазминогена урокиназного типа (урокиназа – uPA) и рецептора урокиназы (uPAR) сопровождает многие типы злокачественных новообразований, способствует их прогрессии и метастазированию, а также появлению химиорезистентности, и на сегодняшний день эти белки являются перспективными мишенями в фундаментальной и клинической онкологии.

Цель. Изучить диагностическую значимость уровней экспрессии урокиназы uPA и рецептора урокиназы uPAR в сыворотке больных аденокарциномой желудка и толстой кишки, а также проанализировать распределение их экспрессии в образцах, полученных из первичного опухолевого узла для оценки возможности использования в качестве универсальных диагностических показателей у онкопациентов на этапе первичного обращения.

Материалы и методы. В исследование включены 50 пациентов, имеющих в анамнезе диагноз аденокарциномы желудка или толстой кишки, и 25 здоровых добровольцев. Содержание uPA и uPAR в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа, уровень экспрессии исследуемых белков в ткани опухоли оценивали при помощи иммуногистохимического окрашивания антителами к uPA и uPAR.

Результаты. Обнаружено, что по сравнению со здоровыми донорами у пациентов с аденокарциномой желудка и толстой кишки сывороточная концентрация uPA достоверно выше у всех больных вне зависимости от пола, а содержание uPAR в сыворотке крови достоверно выше у женщин. Данные иммуногистохимического окрашивания показали, что экспрессия этих двух белков в ткани опухоли значительно превышает их экспрессию в нормальной ткани.

Заключение. На основании полученных данных показана возможность использования uPA в сыворотке крови как универсального диагностического критерия у пациентов с аденокарциномой желудка и толстой кишки вне зависимости от пола, а uPAR – у пациентов женского пола.

Ключевые слова: диагностические маркеры онкогенеза, урокиназа uPA, урокиназный рецептор uPAR, аденокарцинома желудочно-кишечного тракта, толстая кишка, желудок

Для цитирования: Климович П.С., Рубина К.А., Миронов Н.А., Какоткин В.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г., Кубышкин В.А., Галлямов Э.А., Агапов М.А., Семина Е.В. Предварительная оценка возможности использования урокиназы uPA и рецептора урокиназы uPAR как универсальных диагностических критериев у пациентов с аденокарциномой желудка и толстой кишки. Современная Онкология. 2021;23(4):674–679. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201246

Информация об авторах / Information about the authors

✉Семина Екатерина Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. генных и клеточных технологий фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: e-semina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3927-9286

Климович Полина Сергеевна – канд. биол. наук, лаборант-исследователь лаб. генных и клеточных технологий фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: lex2050@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8260-5542

Рубина Ксения Андреевна – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. морфогенеза и репарации тканей фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: rkseiniya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7166-7406

Миронов Никита Андреевич – клин. ординатор каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: nikimir29@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6729-4371

Какоткин Виктор Викторович – врач-хирург университетской клиники ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: axtroz4894@gmail.com; ORCID 0000-0003-0352-2317

Олейникова Нина Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: ale_x_05@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8564-8874

✉Ekaterina V. Semina – Cand. Sci. (Biol.), Lomonosov Moscow State University. E-mail: e-semina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3927-9286

Polina S. Klimovich – Cand. Sci. (Biol.), Lomonosov Moscow State University. E-mail: lex2050@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8260-5542

Ksenia A. Rubina – D. Sci. (Biol.), Lomonosov Moscow State University. E-mail: rkseiniya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7166-7406

Nikita A. Mironov – Clinical Resident, Lomonosov Moscow State University. E-mail: nikimir29@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6729-4371

Viktor V. Kakotkin – surgeon, Lomonosov Moscow State University. E-mail: axtroz4894@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0352-2317

Nina A. Oleynikova – Cand. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University. E-mail: ale_x_05@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8564-8874

Preliminary assessment of the possibility of using urokinase uPA and urokinase receptor uPAR as universal diagnostic criteria in patients with colorectal and gastric adenocarcinoma

Polina S. Klimovich¹, Ksenia A. Rubina¹, Nikita A. Mironov¹, Viktor V. Kakotkin¹, Nina A. Oleynikova¹, Pavel G. Mal'kov¹, Valery A. Kubyshevskiy¹, Eduard A. Galliamov², Mikhail A. Agapov¹, Ekaterina V. Semina^{✉1}

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

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

Abstract

Background. Lack of universal diagnostic parameters that can accurately and reliably diagnose presence of a malignant neoplasm, anticancer drug effectiveness or metastasis development including dormant ones and also to detect the progression or relapse of the disease at an early stage put on the first place studies related to the identification of such markers. Increased secretion and activity of the urokinase type plasminogen activator (uPA), its receptor (uPAR) accompany many types of malignant neoplasms, contributing their progression and metastasis, as well as the emergence of chemoresistance. So today these proteins are promising diagnostic targets in oncology.

Aim. To evaluate the diagnostic significance of the expression levels of uPA and uPAR in blood serum of patients with colorectal and gastric adenocarcinoma and uPA/uPAR distribution in samples obtained from the primary tumor node, to assess the possibility of their use as universal diagnostic indicators in cancer patients at the stage of primary treatment.

Materials and methods. The study included patients with colorectal and gastric adenocarcinoma in the amount of 50 people and 25 healthy volunteers. The content of uPA and uPAR in blood serum was assessed by enzyme-linked immunosorbent assay, the level of expression of the studied proteins in tumor tissue was assessed using immunohistochemical staining with antibodies to uPA and uPAR.

Results. It was found that in comparison with healthy donors uPA serum concentration was significantly higher in all patients with adenocarcinoma, regardless of gender, and the uPAR content in the blood serum was significantly higher in women. Immunohistochemical staining data showed that the expression of these two proteins in tumor tissue significantly exceeds their expression in normal tissue.

Conclusion. Based on the obtained data the possibility of using uPA in blood serum as a universal diagnostic criterion in patients with colorectal and gastric adenocarcinoma regardless of gender was shown and uPAR in female patients.

Keywords: prognostic oncogenesis markers, urokinase uPA, urokinase receptor uPAR, gastrointestinal adenocarcinoma, colon, stomach

For citation: Klimovich PS, Rubina KA, Mironov NA, Kakotkin VV, Oleynikova NA, Mal'kov PV, Kubyshevskiy VA, Galliamov EA, Agapov MA, Semina EV. Preliminary assessment of the possibility of using urokinase uPA and urokinase receptor uPAR as universal diagnostic criteria in patients with colorectal and gastric adenocarcinoma. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):674–679. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201246

Введение

На сегодняшний день аденокарциномы толстой кишки и желудка занимают 3 и 4-е места соответственно в структуре смертности от злокачественных новообразований, что отражает актуальность своевременной и точной их диагностики и выбора оптимальной стратегии лечения этих типов рака [1, 2].

Одной из перспективных мишеней в онкологии является урокиназная система, состоящая из двух белков – урокиназы uPA и рецептора урокиназы uPAR и являющаяся ключевым участником ремоделирования внеклеточного матрикса (ВКМ) [3]. uPA представляет собой сериновую протеазу, которая активируется за счет связывания с uPAR и превращает

плазминоген в протеазу широкой субстратной специфичности – плазмин. В норме этот процесс направлен на поддержание гомеостаза и задействован в заживлении ран, воспалении и регенерации тканей [4]. Помимо этого, компоненты урокиназной системы участвуют в протеолитической активации ряда факторов роста и цитокинов, задепонированных в ВКМ, в числе которых, помимо самого плазмина, матриксные металлопротеиназы (ММП-2 и ММП-9) [5], фактор роста фибробластов (трансформирующий фактор роста β – TGF- β), интерлейкин-1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и др. [6]. Постоянная активность урокиназы и плазмина в ткани создает условия, поддерживающие промигративное и промигративное окружение клеток.

Информация об авторах / Information about the authors

Мальков Павел Георгиевич – д-р мед. наук, зав. отд. клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: malkovp@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5074-3513

Кубышевский Валерий Алексеевич – акад. РАН, д-р мед. наук, зав. каф. хирургии ФФМ ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: vkubyshevskiy@mc.msu.ru; ORCID: 0000-0003-2631-7631

Галлямов Эдуард Абдулхаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svgaliamova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6359-0998

Агапов Михаил Андреевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. хирургии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: getinfo911@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6569-7078

Pavel G. Mal'kov – D. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University. E-mail: malkovp@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5074-3513

Valery A. Kubyshevskiy – D. Sci. (Med.), Acad. RAS, Lomonosov Moscow State University. E-mail: vkubyshevskiy@mc.msu.ru; ORCID: 0000-0003-2631-7631

Eduard A. Galliamov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svgaliamova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6359-0998

Mikhail A. Agapov – D. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University. E-mail: getinfo911@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6569-7078

Рецептор урокиназы uPAR является мембранным белком, не имеющим цитоплазматического домена и закоренным на мембране через гликозилфосфатидилинозитольный якорь. Одной из уникальных особенностей uPAR является то, что он может иметь растворимую форму, образующуюся путем ограниченного протеолиза мембранного uPAR такими протеазами, как плазмин, ММП и в том числе сама урокиназа uPA [7]. После расщепления uPAR приобретает свойства лиганда, что позволяет ему регулировать миграцию клеток, в том числе опухолевых, за счет связывания с хемокиновыми рецепторами [4, 7].

Было показано, что uPA и uPAR секретируются в больших концентрациях различными опухолевыми клетками в сравнении со здоровыми [8]. Показано, что клетки опухоли экспрессируют урокиназу, которая, связываясь со своим рецептором, запускает сигнализацию, направленную на стимуляцию пролиферации опухолевых клеток [9, 10]. При этом компоненты урокиназной системы могут усиливать пролиферацию опухолевых клеток за счет протеолитической активации факторов роста, таких как эпидермальный фактор роста (EGF), VEGF, TGF- β , фактор роста фибробластов-2 (FGF-2) и др. [8, 11]. Помимо усиления пролиферации опухолевых клеток, секретируемые факторы роста стимулируют миграцию и инвазию эндотелиальных клеток. Как известно, в микроокружении опухоли вновь образованные кровеносные сосуды обеспечивают доставку кислорода и других веществ, способствующих росту опухолевых клеток, инвазии и метастазированию.

Большой объем клинических данных указывает на то, что высокие уровни uPA и uPAR коррелируют с неблагоприятным прогнозом у пациентов с солидными типами опухолей [12–14], в том числе при колоректальном раке [15]. Эти исследования, основанные на анализе паттерна экспрессии и прогностического значения uPAR, показывают, что высокие уровни белка uPAR и/или его матричной РНК связаны с активной инвазией клеток аденокарциномы [15]. Кроме того, было показано, что предоперационные уровни растворимого в плазме uPAR предсказывают выживаемость пациентов со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [16]. У пациентов с колоректальным раком повышенный предоперационный уровень циркулирующего uPAR в плазме продемонстрировал ассоциацию с меньшей 5-летней выживаемостью. Кроме того, уровни uPA и uPAR повышаются в крови и тканях пациентов с колоректальным раком, и было продемонстрировано, что циркулирующая uPA может иметь преимущество при использовании в качестве прогностического маркера в сравнении с обычно применяемыми маркерами колоректального рака – раковым эмбриональным антигеном (РЭА) и гликопротеиновым антигеном СА-19-9 [14]. Секреция uPA и uPAR также повышается при аденокарциноме желудка, а низкие уровни uPAR связаны с лучшей выживаемостью [17]. Высокие уровни uPA способствуют прогрессии аденокарциномы желудка за счет стимуляции инвазии и васкуляризации опухоли и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [18]. Более того, существуют данные в пользу значимого влияния рецептора урокиназы uPAR и uPAR-зависимой сигнализации на пролиферацию клеток опухоли, однако подавление экспрессии uPAR в опухолевых клетках может приводить к изменению их фенотипа и усиливать миграцию [19]. В этой связи актуальными являются не только классический подход к оценке экспрессии белков урокиназной системы, но и анализ взаимосвязи уровня экспрессии этих белков в ткани опухоли или их содержания в сыворотке онкобольных в качестве диагностических маркеров.

Таким образом, на сегодняшний день накоплен большой научный задел для создания методов диагностики аденокарцином ЖКТ, позволяющих количественно оценить сывороточные уровни uPA и uPAR. Создаются низкомолекулярные и пептидные ингибиторы, моноклональные антитела, направленные на подавление протеолитической активности урокиназы или блокирование на поверхности клеток опухо-

Таблица 1. Краткая характеристика онкопациентов, включенных в исследование
Table 1. Short characteristic of cancer patients included in the study

Параметр	Число пациентов (n=50)
Пол	
Муж.	27
Жен.	23
Возраст, лет	
≤60	22
>60	28
Локализация опухоли	
Желудок	16
Слепая кишка	2
Ободочная кишка	4
Сигмовидная кишка	14
Прямая кишка	24

ли рецептора урокиназы; анализируется возможность таргетного подавления экспрессии матричной РНК урокиназы и uPAR с помощью РНК-интерференции и технологии редактирования генома CRISPR в клетках опухоли. Однако, несмотря на привлекательность урокиназной системы как мишени в онкологии, на сегодняшний день недостаточно данных, чтобы прийти к однозначному выводу в отношении диагностики и прогнозирования.

Цель исследования – изучение диагностической значимости уровня экспрессии урокиназы uPA и ее рецептора uPAR в сыворотке больных аденокарциномой желудка и толстой кишки, а также анализ паттерна их экспрессии в образцах, полученных из первичного опухолевого узла, для оценки возможности применения uPA и uPAR как универсальных критериев, позволяющих выбрать оптимальный подход к ведению пациентов еще на этапе первичного обращения.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование образцов сыворотки крови 50 пациентов [мужчины и женщины в возрасте 30–85 лет с подтвержденным диагнозом аденокарциномы желудка (16) или толстой кишки (34) без отдаленных метастазов] и 25 здоровых доноров. Критериями исключения из исследования являлись следующие показатели: невозможность отслеживания состояния пациента в отсроченном периоде, тяжелые инфекционные заболевания (ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, прогрессирующее течение вирусных гепатитов В и С), добровольный отказ пациента от участия в исследовании, наличие в анамнезе ранее установленного злокачественного новообразования иных локализаций, наличие декомпенсированных хронических заболеваний (хроническая сердечная недостаточность IIА и выше, тяжелый сахарный диабет, тяжелая легочная гипертензия, рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии) или хронических заболеваний в стадии обострения (хроническая обструктивная болезнь легких), терминальное состояние, при котором предполагается исключительно паллиативное лечение.

По данным литературы, заболеваемость и смертность от колоректального рака выше среди женщин, чем среди мужчин [20]. При этом большая часть клинических исследований проводится с участием мужчин, что ограничивает данные о развитии заболевания и подходах к ранней диагностике колоректального рака у женщин и делает необходимыми исследования о влиянии пола в прогнозировании и диагностике колоректального рака. Все доноры подписали форму информированного согласия, утвержденную местным этическим комитетом МНОЦ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Сыворотку крови собирали утром натощак непосредственно перед хирургической операцией по резекции опухоли. Готовые образцы сыворотки аликвотили, маркировали и хранили при температуре -20°C. Клинико-патологические ха-

Рис. 1. Концентрация uPA в сыворотке здоровых добровольцев и больных аденокарциномой ЖКТ.

Fig. 1. uPAR serum concentrations of healthy volunteers and of patients with adenocarcinoma of the gastrointestinal tract.

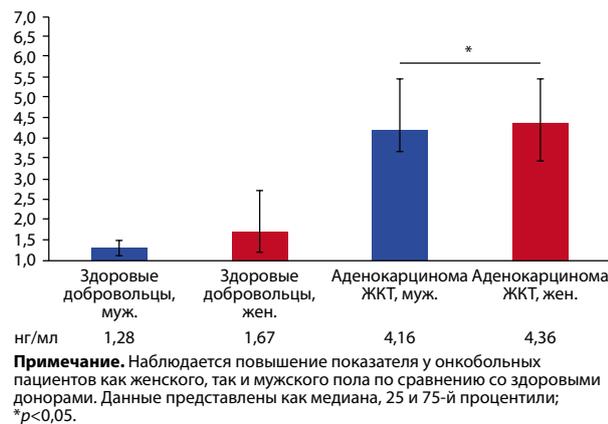
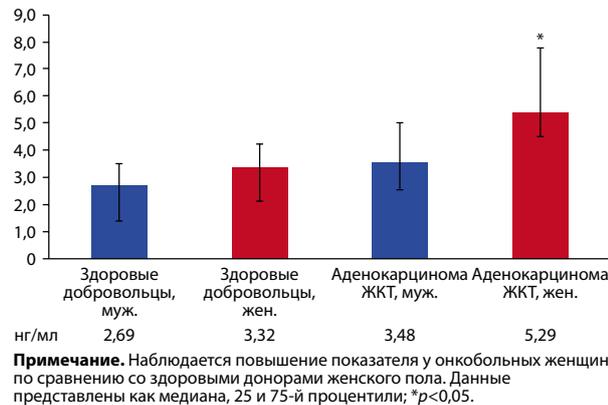


Рис. 2. Концентрация uPAR в сыворотке здоровых добровольцев и онкобольных мужчин и женщин.

Fig. 2. uPAR serum concentrations of healthy volunteers and of cancer men and women.



характеристики пациентов основной группы указаны в табл. 1. Сывороточные концентрации белков uPA и uPAR определяли, используя коммерческие наборы Human uPA/PLAU/URK PicoKine™ ELISA Kit (США) и Human uPAR/URKR/uPAR Receptor PicoKine™ ELISA Kit (США). После определения показателей оптической плотности в лунках с рекомбинантной урокиназой в известной концентрации был выстроен график зависимости концентрации от оптической плотности и определена формула для расчета показателей.

Для иммуногистохимического исследования использован операционный материал 10 аденокарцином желудка и толстой кишки. Иммуногистохимическое окрашивание проводили в автоматическом режиме с помощью автоматического стейнера Thermo Scientific Lab Vision Autostainer 480S (Thermo, Великобритания) с использованием первичных антител к uPA человека (Abcam, ab133563, Великобритания) и uPAR человека (Abcam, ab 103791, Великобритания). Реакции детектировали при помощи светового микроскопа Leica DM4000B/DFC495 (Германия) с 40-кратным увеличением.

Статистический анализ проводили с использованием программы SigmaPlot. Для сравнения изучаемых показателей проводили оценку нормальности распределений полученных данных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для межгрупповых сравнений данные с нормальным распределением анализировали с использованием ANOVA с критерием Тьюки. В других случаях применялся тест ANOVA on Ranks. Т-тест применялся для сравнения двух групп, если данные были нормально распре-

делены. В других случаях использовали тест Манна–Уитни. Различия считались значимыми, если значение p было меньше 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

Для определения сывороточных концентраций uPA/uPAR методом ELISA использовали образцы крови 75 доноров, включенных в исследование (25 – здоровых и 50 пациентов с подтвержденной аденокарциномой ЖКТ). Для сравнения уровней uPA и uPAR в сыворотках крови здоровых людей и пациентов с аденокарциномой проводили оценку статистически значимого различия в группах:

- здоровых добровольцев и онкобольных всей исследуемой популяции;
- здоровых мужчин-добровольцев и онкобольных мужчин по совокупным нозологиям;
- здоровых женщин-добровольцев и онкобольных женщин по совокупным нозологиям.

Содержание урокиназы uPA в сыворотке пациентов с аденокарциномой ЖКТ достоверно выше по сравнению с нормой

При оценке сывороточных концентраций uPA было обнаружено, что у здоровых доноров концентрация составляет 1,67 (0,58; 1,88) нг/мл у женщин и 1,28 (0,68; 1,65) нг/мл у мужчин соответственно. При этом концентрация uPA в сыворотке онкобольных женщин составила 4,36 (1,24; 7,35) нг/мл, онкобольных мужчин – 4,16 (2,12; 6,13) нг/мл. При анализе результатов всей исследуемой популяции было обнаружено, что концентрация uPA в сыворотке крови в среднем на 2,78 нг/мл выше в группе онкобольных по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,05$). Разделение значений по полу в группе больных показало, что концентрация uPA в сыворотке достоверно выше как у мужчин, так и женщин, при этом влияния пола на показатели концентрации uPA обнаружено не было (рис. 1).

Концентрация uPAR достоверно повышена у женщин с аденокарциномой ЖКТ

Сывороточная концентрация uPAR у здоровых добровольцев составила 3,32 (0,83; 5,4) нг/мл у женщин и 2,69 (0,9; 4,8) нг/мл у мужчин. Анализ данных концентрации uPAR в сыворотке крови во всей исследуемой популяции не показал значимого повышения показателя у онкобольных по сравнению со здоровыми добровольцами. При сравнении групп после разделения по полу было выявлено достоверное повышение показателя у онкобольных женщин – 5,29 (1,96; 7,2) нг/мл по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$); рис. 2. Стоит отметить, что влияния пола при сравнении здоровых добровольцев, мужчин и женщин, выявлено не было.

Анализ экспрессии урокиназы и рецептора урокиназы в образцах ткани первичного опухолевого узла

Образцы ткани первичного опухолевого узла сигмовидной кишки и желудка, а также здоровые ткани этих же пациентов были проанализированы на экспрессию в них урокиназы uPA и ее рецептора uPAR методом иммуногистохимического окрашивания. Полученные результаты показали, что экспрессия uPA и uPAR в ткани опухоли значительно повышена по сравнению с нормой (рис. 3, 4). В случае с uPA ее экспрессия оказалась значительно выше по сравнению с нормальной тканью. При этом изменилась и локализация uPA: если в норме uPA обнаруживается в цитоплазме клеток эпителия и стромы, то при наличии опухоли содержание uPA не только резко возрастает в цитоплазме клеток опухоли и стромы, но также обнаруживается в высокой концентрации в ядрах клеток опухоли (см. рис. 3).

При анализе экспрессии uPAR показано, что в нормальной ткани uPAR преимущественно обнаруживается на мембране эпителиальных клеток, тогда как в ткани опухоли большая его часть детектируется в клетках стромы (см. рис. 4).

Обсуждение

Урокиназная система относится к одной из наиболее активных протеолитических систем, действующих во внеклеточной среде. Входящие в состав этой системы uPA и uPAR активируют процессы внутриклеточной сигнализации, участвующие в дифференцировке клеток, влияют на клеточный цикл, опосредуют деградацию внеклеточного матрикса, облегчая миграцию клеток [21]. На сегодняшний день накоплен ряд данных об участии урокиназной системы в прогрессировании опухоли, эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП) и метастазировании [14, 16], а также есть предположения о том, что компоненты урокиназной системы могут быть маркерами в диагностических, прогностических и терапевтических целях ряда патологий, включая фиброз, воспаление и онкопатологию [12, 13, 22].

Актуальным для данного исследования стало определение концентрации компонентов урокиназной системы для оценки их пригодности в качестве оптимальных дифференциально-диагностических алгоритмов у пациентов с аденокарциномой толстой кишки и желудка. В связи с этим в работе были проанализированы содержание uPA и uPAR в сыворотке крови онкобольных аденокарциномой желудка и толстой кишки, а также полученные результаты сывороточных концентраций соотнесены с уровнем экспрессии этих белков в ткани первичного опухолевого узла.

При исследовании сывороточных концентраций uPA и uPAR оказалось, что концентрация uPA в сыворотке онкобольных достоверно выше во всех исследуемых группах. При сравнении здоровых и онкобольных мужчин и женщин по совокупным нозологиям не было выявлено влияния пола на содержание uPA. На основании этих данных нами высказано предположение о возможности использования uPA как универсального маркера онкогенеза в диагностических и прогностических целях.

Анализ сывороточных концентраций uPAR показал, что его содержание возрастает только у онкобольных женщин, но не у мужчин. При этом у здоровых добровольцев не обнаружено влияния пола на данный показатель. Свой вклад в вариативность результатов могут вносить и особенности тест-системы. Мультидоменная структура uPAR и различная экспрессия доменов при разных патологических состояниях могут объяснять различие в сывороточных концентрациях uPAR у пациентов – участников исследования. Тест-система для определения uPAR специфична к домену D1 рецептора, но не показывает уровни других доменов (например, D2 и D3), которые также могут высвобождаться из мембранно-связанной формы uPAR в результате его протеолиза, поэтому нужны дальнейшие исследования по индивидуальному определению сывороточных концентраций доменов D2 и D3 uPAR с целью поиска оптимального домена, который может быть использован в диагностике и прогнозе онкологических заболеваний ЖКТ как у мужчин, так и у женщин.

Полученные результаты окрашивания первичного опухолевого узла показали, что экспрессия uPA и uPAR повышена в ткани опухоли по сравнению с нормой, что свидетельствует об активном метаболическом состоянии опухолевого узла, в ходе которого наблюдаются рост и инвазия клеток опухоли за счет стимуляции внеклеточного протеолиза активными uPA и uPAR [3, 16].

Показано, что высокие уровни экспрессии uPA в опухолевой ткани помимо протеолиза ВКМ могут активировать факторы транскрипции и стимулировать пролиферацию клеток. Ранее нами была показана способность uPA проникать в ядра клеток нейробластомы и активировать в них ЭМП, сопровождающий метастазирование и химиорезистентность [19]. Возможно, что изменение локализации uPA с обнаружением ее в ядрах эпителиальных клеток в исследуемых образцах может также отражать активный ЭМП ткани опухоли, а высокая экспрессия uPAR при этом, характерная для клеток с активной миграцией, в свою очередь, поддерживает инвазию опухоли и ее метастазирование.

Рис. 3. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к урокиназе интактной слизистой оболочки желудка (a) и сигмовидной кишки (b) и аденокарциномы желудка (c) и сигмовидной кишки (d); $\times 400$.

Fig. 3. Immunohistochemical staining with urokinase antibodies of the intact mucous membrane layer of the stomach (a) and of the sigmoid colon (b) and gastric adenocarcinoma (c) and sigmoid colon adenocarcinoma (d); $\times 400$.

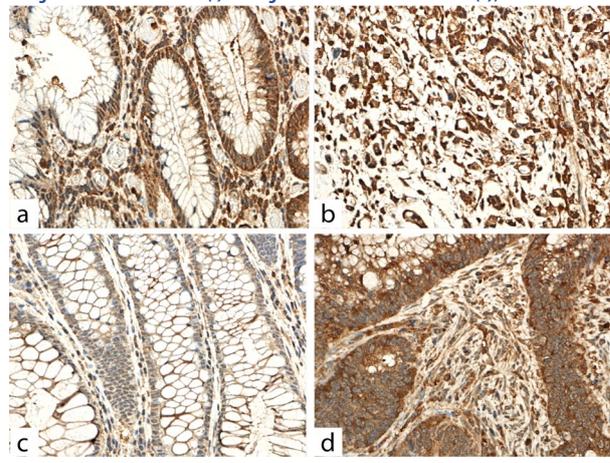
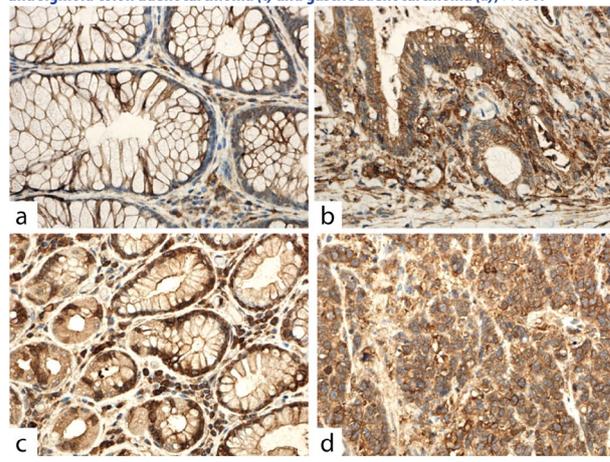


Рис. 4. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к урокиназному рецептору интактной слизистой оболочки сигмовидной кишки (a) и желудка (b) и аденокарциномы сигмовидной кишки (c) и желудка (d); $\times 400$.

Fig. 4. Immunohistochemical staining with antibodies to the urokinase receptor of the intact mucous membrane layer of the sigmoid colon (a) and the stomach (b) and sigmoid colon adenocarcinoma (c) and gastric adenocarcinoma (d); $\times 400$.



Заключение

Показано, что определение концентрации uPA в сыворотке крови может быть использовано в качестве универсального диагностического критерия у пациентов с аденокарциномой желудка и толстой кишки вне зависимости от пола, а uPAR – у пациентов женского пола. В ходе дальнейшего исследования планируется продолжить оценку возможности использования сывороточных концентраций uPA и uPAR на этапе первичного обращения пациента не только как маркеров онкогенеза, но и возможных предикторов неблагоприятного прогноза, таких как риск возникновения рецидива или отдаленных метастазов. Кроме того, оценка экспрессии uPA и uPAR в ткани опухоли и поиск взаимосвязи с экспрессией маркеров ЭМП позволят дополнительно разрабатывать дифференцированные подходы к стратификации и лечению пациентов возможных групп риска, в том числе с признаками метастазирования.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках выполнения НИР ГЗ «Поиск оптимальных дифференциально-диа-

гностических алгоритмов у пациентов с онкологическими заболеваниями ЖКТ с учетом молекулярных механизмов онкогенеза».

Financing. The work was carried out as part of the realization of the research and development "Search for optimal differential diagnostic algorithms in patients with oncological diseases of the gastrointestinal tract, taking into account the molecular mechanisms of oncogenesis".

Участие авторов. П.С. Климович – написание текста статьи, сбор и обработка материала; К.А. Рубина – концепция и дизайн исследования; Н.А. Миронов – обработка материала; В.В. Какоткин – сбор клинического материала, написание текста статьи; Н.А. Олейникова – проведение иммуногистохимического исследования, микрофото биопсийного и операционного материала; П.Г. Мальков – сбор материала; В.А. Кубышкин – утверждение окончательного материала статьи; Э.А. Галлямов – сбор клинического материала,

концепция и дизайн исследования; М.А. Агапов – сбор клинического материала, концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного материала статьи; Е.В. Семина – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного материала статьи.

Contribution. Polina S. Klimovich – data collecting and processing, text writing; Ksenia A. Rubina – concept and experimental design; Nikita A. Mironov – data processing; Viktor V. Kakotkin – data collecting, text writing; Nina A. Oleynikova – IHC staining, microphoto of biopsy and surgical material; Pavel G. Mal'kov – data collecting; Valery A. Kubyshkin – manuscript editing, approval of the final material of the article; Eduard A. Galliamov – data collecting, concept and experimental design; Mikhail A. Agapov – concept and experimental design, approval of the final material of the article; Ekaterina V. Semina – concept and experimental design, manuscript editing, approval of the final material of the article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(2):89-103. DOI:10.5114/pg.2018.81072
- Machlowska J, Baj J, Sitarz C, et al. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11). PMID: 32512697
- Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Current Pharmaceutical Design.* 2004;10(1):39-49. PMID: 147544044
- Mahmood N, Mihalciou C, Rabhani SA. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Front Oncol.* 2018;8:24. DOI:10.3389/fonc.2018.00024
- Zubkova ES, Men'shikov MY, Plekhanova OS, et al. Urokinase stimulates production of matrix metalloproteinase-9 in fibroblasts with involvement of reactive oxygen species. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(1):18-21. PMID: 24906961
- Leduc D, Beaufort N, de Bentzmann S, et al. The *Pseudomonas aeruginosa* LasB metalloproteinase regulates the human urokinase-type plasminogen activator receptor through domain-specific endoproteolysis. *Infect Immun.* 2007;75(8):3848-58. PMID: 17517866
- Mustjoki S, Sidenius N, Sier CF, et al. Soluble urokinase receptor levels correlate with number of circulating tumor cells in acute myeloid leukemia and decrease rapidly during chemotherapy. *Cancer Res.* 2000;60(24):7126-32. PMID: 11156421
- Su SC, Lin CW, Yang WE, et al. The urokinase-type plasminogen activator (uPA) system as a biomarker and therapeutic target in human malignancies. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(5):551-66. PMID: 6667094
- Rubina KA, Semina EV, Tkachuk VA. Guidance molecules and chemokines in angiogenesis and vascular remodeling. *J Evol Biochem Physiol.* 2017;53(5):349-67.
- Huebschman ML, Lane NL, Liu H, et al. Molecular heterogeneity in adjacent cells in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2015;7:231-7. PMID: 26316815
- Duffy MJ. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, as prognostic markers in breast cancer: from pilot to level 1 evidence studies. *Clin Chem.* 2002;48(8):1194-7. PMID: 12142372
- Dariusz S, Agnieszka M, Elzbieta R, et al. A potency of plasminogen activation system in long-term prognosis of endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163(2):193-9. DOI:10.1016/j.ejogrb.2012.03.031
- Chandran VI, Eppenberger-Castori S, Venkatesh T, et al. HER2 and uPAR cooperativity contribute to metastatic phenotype of HER2-positive breast cancer. *Oncoscience.* 2015;2(3):207-24. DOI:10.18632/oncoscience.146
- Baker EA, Leaper DJ, Hayter JP, et al. Plasminogen activator system in oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45(8):623-7. PMID: 17590247
- Yang JL, Seetoo DQ, Wang Y, et al. Urokinase-type plasminogen activator and its receptor in colorectal cancer: Independent prognostic factors of metastasis and cancer-specific survival and potential therapeutic targets. *Int J Cancer.* 2000;89(5):431-9. DOI:10.1002/1097-0215(20000920)89:5<431::AID-IJC6>3.0.CO;2-V
- Asuthkar S, Stepanova V, Lebedeva T, et al. Multifunctional roles of urokinase plasminogen activator (uPA) in cancer stemness and chemoresistance of pancreatic cancer. *Mol Biol Cell.* 2013;24(17):2620-32. DOI:10.1091/mbc.e12-04-0306
- Ding Y, Zhang H, Zhong M, et al. Clinical significance of the uPA system in gastric cancer with peritoneal metastasis. *Eur J Med Res.* 2013;18:28. PMID: 23985164
- Kaneko T, Konno H, Baba M, et al. Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer. *Cancer Sci.* 2003;94(1):43-9. DOI:10.1111/j.1349-7006.2003.tb01350.x
- Semina EV, Rubina KA, Shmakova AA, et al. Downregulation of uPAR promotes urokinase translocation into the nucleus and epithelial to mesenchymal transition in neuroblastoma. *J Cell Physiol.* 2020;235(9):6268-86. PMID: 31990070
- Kim SE, Paik HY, Yoon H, et al. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol.* 2015;21(17):5167-75. DOI:10.3748/wjg.v21.i17.5167
- Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11(1):23-36. DOI:10.1038/nrm2821
- Al-Janabi O, Taubert H, Lohse-Fischer A, et al. Association of tissue mRNA and serum antigen levels of members of the urokinase-type plasminogen activator system with clinical and prognostic parameters in prostate cancer. *Biomed Res Int.* 2014;2014:972587. DOI:10.1155/2014/972587

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021

Метастатическая гастроинтестинальная стромальная опухоль большого сальника. Клинический случай

В.В. Югай^{✉1}, М.П. Никулин^{1,2}, Н.Н. Мазуренко¹, В.В. Мочальникова¹, Д.А. Филоненко³, А.А. Мещеряков¹, В.Е. Бугаев¹, П.П. Архири^{1,4}, А.М. Строганова¹, И.С. Стилиди^{1,4,5}

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

⁵ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Наиболее распространенными мезенхимальными злокачественными новообразованиями являются гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), которые возникают в желудочно-кишечном тракте. ГИСО являются экстраорганными в 10% случаев, при этом ГИСО большого сальника составляют около 1% от общего числа стромальных опухолей. Более чем в 80% случаев в опухоли определяются мутации генов *c-KIT* и *PDGFRA*. Мы представляем случай успешного комбинированного лечения гигантской ГИСО большого сальника с мутацией в 11-м экзоне гена *c-KIT*. Пациентка 64 лет в ноябре 2005 г. поступила в отделение абдоминальной онкологии с жалобами на одышку и увеличение живота в объеме. При компьютерной томографии выявлена большая опухоль брюшной полости, размеры которой составили 54×34×22 см. Больная оперирована левосторонним торакоабдоминальным доступом. Было установлено, что опухоль исходит из большого сальника, на брюшине латерального канала определялись мелкие метастазы. Выполнены резекция большого сальника, атипичная резекция печени, спленэктомия. Иммуногистохимическое исследование показало, что в клетках опухоли определяется экспрессия CD117, CD34. Индекс пролиферации опухолевых клеток по экспрессии Ki-67 составил 12–15%. При генетическом исследовании выявлена мутация в 11-м экзоне гена *c-KIT*. Назначена терапия иматинибом 400 мг/сут. При контрольном обследовании через 12 лет после операции на фоне терапии иматинибом выявлен метастаз в передней брюшной стенке размерами 3,5×3×2,5 см. 09.11.2017 выполнено его удаление. Иммуногистохимическое исследование подтвердило метастаз ГИСО. Индекс пролиферации опухолевой активности Ki-67 составил 45%. В послеоперационном периоде больная продолжила принимать иматиниб в прежней дозировке – 400 мг/сут. При контрольном обследовании через 6 мес после повторной операции признаков прогрессирования не выявлено. Двенадцатилетний период без прогрессирования на фоне терапии иматинибом является уникальным в нашей практике. Резервом при прогрессировании у подобных больных являются таргетная терапия 2 и 3-й линии (сунитинибом и регорафенибом), а также повторное хирургическое лечение при локальном прогрессировании.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, экстраорганный гастроинтестинальный стромальный опухоль, большой сальник, GIST, EGIST

Для цитирования: Югай В.В., Никулин М.П., Мазуренко Н.Н., Мочальникова В.В., Филоненко Д.А., Мещеряков А.А., Бугаев В.Е., Архири П.П., Строганова А.М., Стилиди И.С. Метастатическая гастроинтестинальная стромальная опухоль большого сальника. Клинический случай. Современная Онкология. 2021;23(4):680–684. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201222

Информация об авторах / Information about the authors

✉Югай Владимир Викторович – врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: yugay_vladimir@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6169-2723; eLibrary SPIN: 2271-3639

Никулин Максим Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-9608-4696; eLibrary SPIN: 9455-5566

Мазуренко Наталья Николаевна – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. онкогенетики НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-4767-6983; eLibrary SPIN: 9169-8910

Мочальникова Валерия Васильевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-5275-7134; eLibrary SPIN: 7131-1273

Филоненко Дарья Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-7224-3111

Мещеряков Андрей Альбертович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-6009-653X; eLibrary SPIN: 3987-0910

Бугаев Владислав Евгеньевич – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения №11 (торакальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 000-0002-2410-7801; eLibrary SPIN: 7913-4919

✉Vladimir V. Yugay – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: yugay_vladimir@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6169-2723; eLibrary SPIN: 2271-3639

Maxim P. Nikulin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-9608-4696; eLibrary SPIN: 9455-5566

Natalya N. Mazurenko – D. Sci. (Biol.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4767-6983; eLibrary SPIN: 9169-8910

Valeriya V. Mochal'nikova – pathologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-5275-7134; eLibrary SPIN: 7131-1273

Dar'ya A. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-7224-3111

Andrey A. Meshherjakov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-6009-653X; eLibrary SPIN: 3987-0910

Vladislav E. Bugaev – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 000-0002-2410-7801; eLibrary SPIN: 7913-4919

Metastatic gastrointestinal stromal tumor of the greater omentum. Case report

Vladimir V. Yugay^{✉1}, Maxim P. Nikulin^{1,2}, Natalya N. Mazurenko¹, Valerija V. Mochal'nikova¹, Dar'ja A. Filonenko³, Andrey A. Meshherjakov¹, Vladislav E. Bugaev¹, Petr P. Arhiri^{1,4}, Anna M. Stroganova¹, Ivan S. Stilidi^{1,4,5}

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common type of mesenchymal malignancies of the gastrointestinal (GI) tract. Almost 10% of them are originated outside of the GI tract (extra-GIST), while GIST of the greater omentum constitutes about 1% among stromal tumors. More than 80% of GIST have mutations in *c-KIT* and *PDGFRA* genes. Herein we demonstrate the case of successful treatment of patient with giant omental GIST with *c-KIT* exon 11 mutation. 64-years-old woman, was admitted to the Department of abdominal oncology with complaints of shortness of breath and abdominal enlargement in volume. CT-scan revealed a large tumor in the abdominal cavity with tumor size of 54×34×22 cm. The patient underwent left thoraco-abdominal approach. It was found that the tumor was originated from the greater omentum with several metastases located on the peritoneum of the left lateral channel. Resection of the large omentum, splenectomy, liver resection and was done. Postoperative immunohistochemical study showed the expression of CD117, CD34 in tumor cells. Ki-67 index was 12–15%. Genetic study revealed *c-KIT* exon 11 mutation. Treatment with imatinib 400 mg per day was started. Patient has been treated with imatinib for 12 years. On control examination we have found a metastasis in the anterior abdominal wall 3,5×3×2,5 cm in diameter. Afterwards we performed resection of anterior abdominal wall with metastasis on 9 November 2017. Immunohistochemical study confirmed metastasis of GIST. The index of tumor proliferation activity (Ki-67) was 45%. Patient prolonged imatinib treatment at the dose of 400 mg per day after operation. No signs of progression have been revealed on control examination 72 months after the operation. 12-year progression-free survival during imatinib treatment is unique in our practice. Moreover, in the case of further progression, we have second and third-line targeted therapy (sunitinib and regorafenib) and surgery treatment in local progression.

Keywords: gastrointestinal stromal tumor, extragastrointestinal stromal tumor, greater omentum, GIST, EGIST

For citation: Yugay VV, Nikulin MP, Mazurenko NN, Mochal'nikova VV, Filonenko DA, Meshherjakov AA, Bugaev VE, Arhiri PP, Stroganova AM, Stilidi IS. Metastatic gastrointestinal stromal tumor of the greater omentum. Case report. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):680–684. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201222

Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) представляют собой особую группу мезенхимальных опухолей, развивающихся из интерстициальных клеток, вероятнее всего, клеток Кахала, которые отвечают за моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1].

Клетки опухоли экспрессируют ген *c-KIT*, суррогатным маркером для определения которого является иммуногистохимический маркер CD-117. Более 80% случаев ГИСО содержат мутации в генах *KIT* и *PDGFRA*. Остальные случаи, в том числе и у детей, часто не имеют этих мутаций и ранее обозначались как ГИСО дикого типа [2–5].

В настоящее время выяснено, что наиболее часто при ГИСО дикого типа выявляются мутации в гене сукцинатдегидрогеназы (SDH), поэтому вместо термина «дикий тип» в англоязычной литературе применяется определение «гастроинтестинальные опухоли, дефицитные по гену SDH» (SDH-deficient GIST) [6].

Наряду с «классическими» ГИСО выделена отдельная группа новообразований – экстраорганные гастроинтестинальные стромальные опухоли (ЭГИСО), развивающиеся вне пищеварительного тракта и составляющие менее 10% всех стромальных опухолей. Большая часть из них развивается из малого или большого сальника, брыжейки либо располагаются забрюшинно [7–9].

Частота встречаемости первичных ЭГИСО большого сальника не превышает 1% [5, 10, 11].

Сравнительная характеристика первичных ЭГИСО большого сальника и ГИСО имеет особый диагностический, гистогенетический и клинический интерес с учетом сходства этих опухолей с классическими ГИСО [9].

На сегодняшний день гистогенез ЭГИСО не ясен. Если сравнить гистологические и иммуногистохимические признаки ГИСО и ЭГИСО, данные опухоли идентичны. Обе опухоли экспрессируют ген *c-KIT* и также определяются

Информация об авторах / Information about the authors

Архире Петр Петрович – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6791-29-23; eLibrary SPIN: 6880-4902

Строганова Анна Михайловна – канд. мед. наук, зав. молекулярно-биологической лаб., ст. науч. сотр., врач лабораторный генетик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-7297-5240; eLibrary SPIN: 5295-3338

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, проф., д-р мед. наук, зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения №6, дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0493-1166

Petr P. Arhiri – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6791-29-23; eLibrary SPIN: 6880-4902

Anna M. Stroganova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7297-5240; eLibrary SPIN: 5295-3338

Ivan S. Stilidi – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0493-1166

Рис. 1. Гастроинтестинальная стромальная опухоль большого сальника. Петли кишечника, печень смещены вправо.
Fig. 1. Gastrointestinal stromal tumor of the large omentum. The loops of the intestine and the liver are shifted to the right.

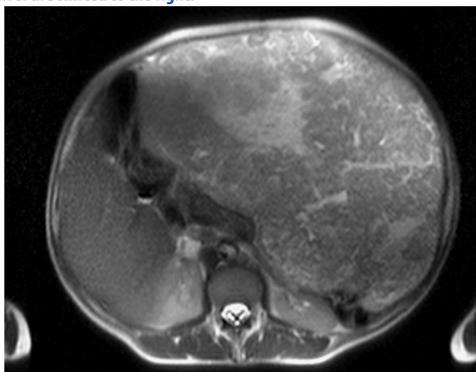


Рис. 2. Гастроинтестинальная стромальная опухоль большого сальника. Опухоль смещает купол диафрагмы вверх с компрессией левого легкого.
Fig. 2. Gastrointestinal stromal tumor of the large omentum. The tumor shifts the diaphragm upwards with compression of the left lung.

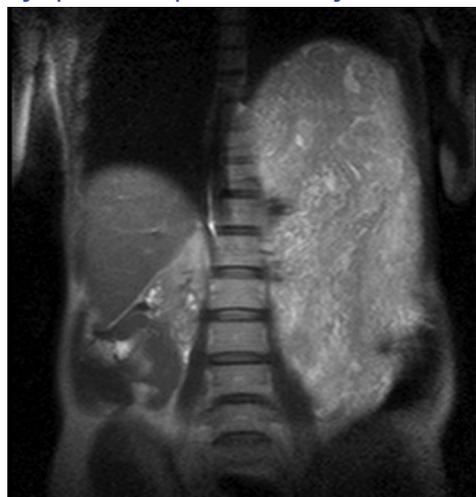


Рис. 3. Макропрепарат удаленной гастроинтестинальной стромальной опухоли большого сальника с резецированным участком левой доли печени и селезенкой.
Fig. 3. Removed gastrointestinal stromal tumor of the large omentum with a resected section of the left lobe of the liver and the spleen.

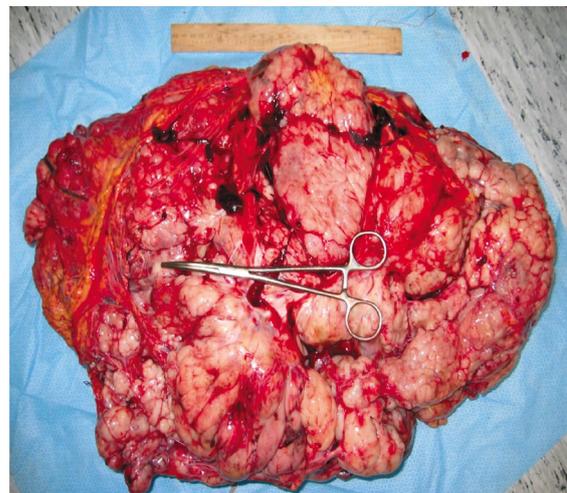
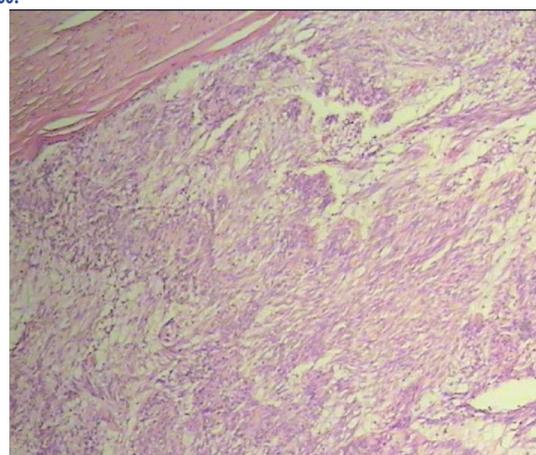


Рис. 4. Первичная ЭГИСО. Веретеновидные клетки с гиперхромными ядрами с высокой митотической активностью. Клетки формируют регулярные структуры типа «переплетающихся» пучков. Окраска гематоксилин-эозином, ×100.
Fig. 4. Primary EGIST. Spindle cells with hyperchromic nuclei with high mitotic rate. Cells form regular structures like "intertwining" bundles. Hematoxylin-eosin staining, ×100.



при помощи моноклональных антител CD-117, CD-34, которые присущи ГИСО [12].

Мы представляем редкий случай первичной гигантской метастатической ЭГИСО большого сальника с длительным сроком наблюдения на фоне таргетной терапии 1-й линии.

Клиническое наблюдение

Большая К. 1954 года рождения в ноябре 2005 г. поступила в отделение абдоминальной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в состоянии средней тяжести с жалобами на одышку и увеличение живота в объеме.

Из анамнеза было известно, что в мае 2005 г. по месту жительства больной была выполнена биопсия «неоперабельной» «забрюшинной» опухоли, рекомендована симптоматическая терапия. Пациентка самостоятельно обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

При осмотре обращали на себя внимание одышка, вызванная сдавлением левого легкого смещенным кверху левым куполом диафрагмы, и пальпируемая плотная опухоль, занимающая практически всю брюшную полость.

При пересмотре предоставленного биопсийного материала визуализированы мелкие веретеновидные мезенхимальные клетки. При иммуногистохимическом исследовании образование расценено как злокачественная опухоль из клеток оболочек периферических нервов.

По данным компьютерной томографии (КТ) брюшной полости определялось массивное образование размерами 54×34×22 см, относительно однородной структуры. Опухоль смещала левый купол диафрагмы с левым легким вверх

с уменьшением его объема наполовину. Петли кишечника, печень, аорта были смещены вправо. При ангиографии кровоснабжение опухоли осуществлялось за счет желудочно-сальниковых сосудов (рис. 1, 2).

21.12.2005 больная оперирована левосторонним торако-абдоминальным доступом. При ревизии практически всю брюшную полость занимала гигантская многоузловая опухоль, представляющая собой опухолово измененный большой сальник. От опухоли был свободен только правый латеральный канал, куда были смещены все петли тонкой и ободочной кишки. Нижний полюс опухоли располагался в малом тазу, верхний полюс опухоли прорастал диафрагму и смещал ее до уровня III ребра слева. Опухоль прорастала париетальную брюшину передней брюшной стенки, при этом медиальный край опухоли подрастал к левой доле печени. На серозной оболочке подвздошной кишки и брюшине правого латерального канала определялись множественные метастазы до 0,5 см. Больной выполнено удаление опухоли большого сальника с атипичной резекцией левой доли печени и спленэктомией. Вес удаленной опухоли составил 13 кг (рис. 3). Послеоперационный период протекал без осложнений.

При гистологическом исследовании опухолевый узел построен из веретенообразных клеток с гиперхромными ядра-

Рис. 5. Первичная ЭГИСО. Иммуногистохимическое исследование. Экспрессия CD117, $\times 100$.
Fig. 5. Primary EGIST. Immunohistochemical study. Expression of CD117, $\times 100$.

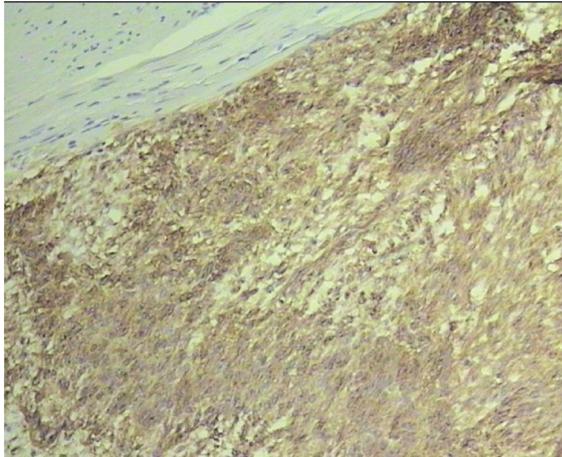


Рис. 7. Метастатическая ЭГИСО. Высокий митотический индекс. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$.
Fig. 7. Metastatic EGIST. High mitotic index. Staining with hematoxylin-eosin, $\times 200$.

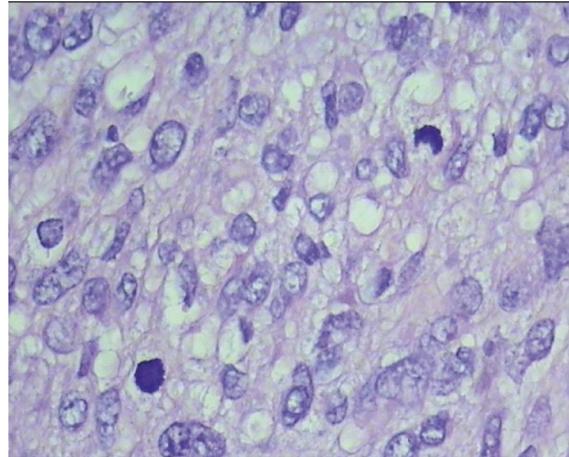
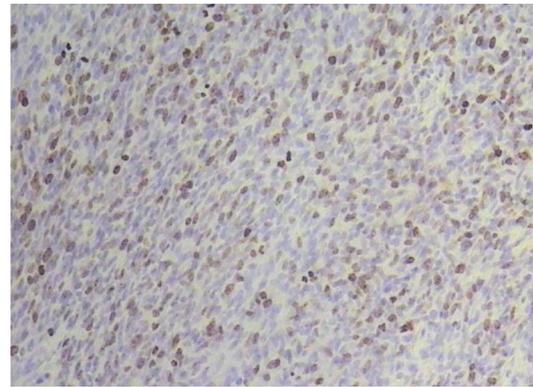


Рис. 6. Метастаз гастроинтестинальной стромальной опухоли большого сальника в передней брюшной стенке через 12 лет после операции.
Fig. 6. Metastasis of a gastrointestinal stromal tumor of the large omentum in the anterior abdominal wall 12 years after surgery.



Рис. 8. Метастатическая ГИСО. Иммуногистохимическое исследование. Индекс пролиферативной активности Ki67 45%, $\times 100$.
Fig. 8. Metastatic GIST. Immunohistochemical study. Ki67 proliferation index is 45%, $\times 100$.



ми с высокой митотической активностью (36 mf/10 HPF). Клетки опухоли формировали регулярные структуры типа «переплетающихся пучков». Дополнительно резецированные опухолевые узлы с париетальной брюшины были аналогичного строения (рис. 4).

При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли выявлена экспрессия виментина (+++), c-KIT (+++), CD34 (++), гладкомышечного актина (++), S100 (++); отсутствовала экспрессия десмина, CD57, GFAP. Индекс пролиферации опухолевых клеток по экспрессии Ki-67 составил 12–15% (рис. 5).

Таким образом, было установлено, что опухоль представляет собой экстраорганный гастроинтестинальный стромальный вариант строения, 3-й степени злокачественности (по системе FNCLCC).

При молекулярно-генетическом исследовании методом полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием обнаружена мутация в 11-м экзоне гена *c-KIT*, приводящая к делеции аминокислот p.W557_E561del15.

В послеоперационном периоде с февраля 2006 г. больная начала принимать ингибитор Vcr-Abl-тирозинкиназ – иматиниб по 400 мг/сут. При регулярных обследованиях в течение 12 лет признаков прогрессирования не выявлено. В 2017 г. при контрольном обследовании выявлен метастаз в передней брюшной стенке размером около 3,5 см (рис. 6).

09.11.2017 больной выполнено удаление метастаза передней брюшной стенки, который представлял собой узел размерами 3,5×3,0×2,5 см, окруженный капсулой до 1 мм без

признаков врастания в окружающие ткани. Иммуногистохимическое исследование подтвердило метастаз первичной опухоли (рис. 7). Индекс пролиферации опухолевой активности Ki67 составил 45% (рис. 8).

Выполнено молекулярно-генетическое исследование метастатического узла с последующим секвенированием по Сэнгеру с целью выявления вторичных мутаций. Обнаружена соматическая мутация в 11-м экзоне гена *c-KIT* p.W557_E561del15 и вторичная мутация в 17-м экзоне p.N822K.

В послеоперационном периоде больная продолжила принимать иматиниб в дозировке 400 мг/сут.

При контрольном обследовании через 72 мес после повторной операции признаков прогрессирования не выявлено.

Обсуждение

Экстраорганные стромальные опухоли большого сальника являются очень редкими опухолями. Несмотря на то что по гистологическим и иммуногистохимическим свойствам они схожи с обычными ГИСО, патогенез и прогноз их еще не определены полностью [9, 13].

Число случаев, по данным литературы, не превышает 1% всех ГИСО [5, 10, 11].

В основном ЭГИСО большого сальника экспрессируют CD117 и в меньшей степени CD34.

В исследованиях М.-Г. Gimoft и соавт. выявили различные картины с интенсивной экспрессией CD34 и умеренной экспрессией CD117, что служит поводом для обсуждения происхождения этих опухолей [14].

Некоторые авторы считают, что ЭГИСО могут возникнуть как первичные опухоли из мультипотентной мезен-

химальной стволовой клетки большого сальника, другие считают, что эти опухоли являются имплантационным метастазом опухолей ЖКТ [11, 15, 16].

А. Агайму и соавт. утверждали, что истинные экстраорганные стромальные опухоли крайне редки и встречаются значительно реже, чем указывают ряд авторов. Данные опухоли в большей степени, по мнению исследователей, являются метастатическими. В публикации подчеркивается важность оценки хирургом и морфологом адгезии к стенке ЖКТ [17].

ГИСО большого сальника чаще всего обладают низкой митотической активностью и представляют собой удлиненные веретеновидные клетки [18].

В нашем случае выявлена выраженная экспрессия виментина и CD117, а также CD34, гладкомышечного актина и умеренная экспрессия S100. Учитывая размеры опухоли, индекс пролиферации опухолевых клеток Ki67 (12–15%), наличие перитонеальной диссеминации, больная была включена в группу высокого риска прогрессирования, в связи с чем была назначена таргетная терапия иматинибом 400 мг/сут. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в 11-м экзоне гена *c-KIT*, что можно рассматривать как положительный фактор. Во-первых, это послужило дополнительной информацией в пользу того, что имеет место именно гастроинтестинальная стромальная опухоль; во-вторых, пациенты с мутацией в 11-м экзоне гена *c-KIT* лучше других отвечают на таргетную терапию. Медиана прогрессирования у больных с метастатическими ГИСО на фоне таргетной терапии 1-й линии (иматинибом) составляет в среднем 2 года. У нашей же больной прогрессирование зафиксировано через 12 лет на фоне приема иматиниба в дозе 400 мг/сут, что является уникальным в нашей практике. Соматическая мутация в 11-м экзоне гена *c-KIT* p.W557_E561del15 и вторичная мутация в 17-м экзоне p.N822K привели ко вторичной лекарственной резистентности.

Более того, прогрессирование в виде единственного узла дало нам повод для повторного хирургического лечения с оставлением в резерве 2 последующих линий таргетной терапии.

Заключение

Нами продемонстрирован случай успешного длительного лечения метастатической ГИСО большого сальника. ГИСО являются редкими опухолями, а локализация в большом сальнике может еще больше запутать клиническую картину. По месту жительства пациентки гигантские размеры образования послужили поводом расценить опухоль как забрюшинную и неоперабельную. Даже пересмотр биопсийного материала в нашем центре не прояснил истинную картину. Можно считать счастливым стечением обстоятельств тот факт, что больная решила обратиться в специализированное учреждение. Активная хирургическая тактика позволила правильно установить локализацию процесса, удалить опухоль и избавить больную от тяжелого синдрома дыхательной недостаточности. Иммуногистохимический анализ выявил гастроинтестинальную стромальную опухоль, а молекулярно-генетический анализ подтвердил диагноз и обнадежил в плане эффективности таргетной терапии. Двенадцатилетний период без прогрессирования у больной с метастатической формой ГИСО на фоне терапии иматинибом является уникальным в нашей практике. Локальное прогрессирование на фоне стабилизации процесса может служить обоснованием для методов локального воздействия (хирургия, абляция) с продолжением той же линии терапии. Пациенты с редкими видами злокачественных опухолей должны проходить лечение в специализированных онкологических учреждениях.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without external funding.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient signed written informed consent to the publication of her data.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fletcher C, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459–65. DOI:10.1177/106689690201000201
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998;152(5):1259–69.
- Patil D, Rubin B. Genetics of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Heterogeneous Family of Tumors? *Surg Pathol Clin.* 2015;8(3):515–24. DOI:10.1016/j.path.2015.05.006
- Sakurai S, Fukasawa T, Chong J, et al. *C-KIT* Gene Abnormalities in Gastrointestinal Stromal Tumors (Tumors of Interstitial Cells of Cajal). *Japanese J Cancer Res.* 1999;90(12):1321–28. DOI:10.1111/j.1349-7006.1999.tb00715.x
- Mouaqit O, Jahid A, Ifrine L, et al. Primary omental gastrointestinal stromal tumors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35(8–9):590–3. DOI:10.1016/j.clinre.2010.11.012
- Mei L, Smith S, Faber A, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors: The GIST of Precision Medicine. *Trends Cancer.* 2018;4(1):74–91. DOI:10.1016/j.trecan.2017.11.006
- Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, et al. *C-KIT* and *PDGFRA* Mutations in Extragastric Stromal Tumor (Gastrointestinal Stromal Tumor of the Soft Tissue). *Am J Surg Pathol.* 2004;28(4):479–88. DOI:10.1097/0000478-200404000-00007
- Reith J, Goldblum J, Lyles R, et al. Extragastric (Soft Tissue) Stromal Tumors: An Analysis of 48 Cases with Emphasis on Histologic Predictors of Outcome. *Mod Pathol.* 2000;13(5):577–85. DOI:10.1038/modpathol.3880099
- Miettinen M, Monihan J, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors/Smooth Muscle Tumors (GISTs) Primary in the Omentum and Mesentery. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(9):1109. DOI:10.1097/0000478-199909000-00015
- Yi JH. Retrospective analysis of extra-gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2015;21(6):1845. DOI:10.3748/wjg.v21.i6.1845
- Li ZY, Huan XQ, Liang XJ, et al. Clinicopathological and immunohistochemical study of extra-gastrointestinal stromal tumors arising from the omentum and mesentery. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2005;34(1):11–4.
- Wong N. Gastrointestinal stromal tumours – an update for histopathologists. *Histopathology.* 2011;59(5):807–21. DOI:10.1111/j.1365-2559.2011.03812.x
- Gun B, Gun M, Karamanoglu Z. Primary Stromal Tumor of the Omentum: Report of a Case. *Surgery Today.* 2006;36(11):994–6. DOI:10.1007/s00595-004-3280-9
- Dimofte MG, Porumb V, Ferariu D, et al. EGIST of the greater omentum – case study and review of literature. *Rom J Morphol Embryol.* 2016;57(1):253–8.
- Sakurai S, Hishima T, Takazawa Y, et al. Gastrointestinal stromal tumors and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. *Pathol Intern.* 2001;51(7):524–31. DOI:10.1046/j.1440-1827.2001.01224.x
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Archiv.* 2001;438(1):1–12. DOI:10.1007/s004280000338
- Agaimy A, Wunsch P. Gastrointestinal stromal tumours: a regular origin in the muscularis propria, but an extremely diverse gross presentation. *Langenbeck's Arch Surg.* 2006;391(4):322–9. DOI:10.1007/s00423-005-0005-5
- Miettinen M, Sobin L, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical Spectrum of GISTs at Different Sites and Their Differential Diagnosis with a Reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol.* 2000;13(10):1134–42. DOI:10.1038/modpathol.3880210



Статья поступила в редакцию /
The article received: 27.07.2021

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 10.12.2021

OMNIDOCOR.RU

Таргетная терапия метастатического поражения головного мозга у пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого

Д.Д. Сакаева^{1,2}, И.С. Булавина³

¹ООО «МД Проект 2010», Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

³ООО «Ситидок-Урал», Екатеринбург, Россия

Аннотация

Данные последних лет говорят о неуклонном росте частоты встречаемости метастатического поражения головного мозга при многих локализациях злокачественных опухолей. Немелкоклеточный рак легкого (НМЛР) является наиболее частой причиной развития поражения центральной нервной системы (ЦНС). Изучение факторов прогноза при метастазах в головной мозг НМЛР, создание прогностических моделей, в том числе с учетом молекулярных изменений, помогают подойти к формированию тактики лечения данной категории пациентов. К основным факторам прогноза относятся возраст пациента, пол, статус Карновского/ECOG, локализация и количество метастатических очагов в головном мозге, наличие экстракраниальных метастазов, гистологический тип опухоли. Открытие драйверных мутаций и стратификация когорты пациентов с аденокарциномой легкого открывают новые возможности терапевтического воздействия, в том числе у данной группы пациентов, как с первичным поражением ЦНС, так и метастатическим поражением головного мозга, возникшем на фоне терапии. В статье помимо анализа литературных данных и представления результатов международных исследований в группе пациентов с ALK+ НМЛР с метастатическим поражением головного мозга освещены механизмы метастазирования рака легкого в ЦНС, строение гематоэнцефалического барьера. Подробно представлены сравнительный анализ лечения данной категории пациентов с использованием ALK-ингибиторов трех поколений (алектиниб, бригатиниб, лорлатиниб, кризотиниб), частота интракраниального ответа, возможный алгоритм принятия решения в реальной клинической практике.

Ключевые слова: метастатический немелкоклеточный рак легкого, метастазы в головной мозг, ALK, тирозинкиназные ингибиторы, алектиниб, бригатиниб, лорлатиниб, кризотиниб

Для цитирования: Сакаева Д.Д., Булавина И.С. Таргетная терапия метастатического поражения головного мозга у пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого. Современная Онкология. 2021;23(4):685–694.

DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201344

REVIEW

Targeted therapy of brain metastases in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: A review

Dina D. Sakaeva^{1,2}, Irina S. Bulavina³

¹MD Proekt 2010, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³Sitidok-Ural, Yekaterinburg, Russia

Abstract

The data of recent years indicate the steady increase in the frequency of incidence of brain metastases in many localizations of malignant tumors. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common cause, that can affect the central nervous system (CNS). The study of prognostic factors for NSCLC patients with brain metastases, the development of prognostic models, and taking into account the molecular changes can help to approach the development of treatment tactics for this category of patients. The main prognostic factors are age, gender, the Karnofsky/ECOG status, localization and the number of metastatic foci in the brain, the presence of extracranial metastases, and the histological type of tumor. The discovery of driver mutations and stratification of the cohort of patients with lung adenocarcinoma can open up new potential therapeutic effects in this group of patients, both with primary damage of the CNS and with brain metastases against the background of the therapy. The article deals with the analyzing the literature data and the results of international studies in a group of ALK+ NSCLC patients with brain metastases as well as the mechanisms of lung cancer metastases to the central nervous system and the structure of the blood-brain barrier. The comparative analysis of the treatment of this category of patients using third-generation ALK-inhibitors (alectinib, brigatinib, lorlatinib, crizotinib), the frequency of intracranial response and the possible decision-making algorithm in real clinical practice are presented in detail.

Keywords: metastatic non-small cell lung cancer, brain metastases, ALK, tyrosine kinase inhibitors, alectinib, brigatinib, lorlatinib, crizotinib

For citation: Sakaeva DD, Bulavina IS. Targeted therapy of brain metastases in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: A review. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):685–694. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201344

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сакаева Дина Дамировна – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по онкологии
ООО «МД Проект 2010», проф. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии
ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: d_sakaeva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4341-6017

✉ Dina D. Sakaeva – D. Sci. (Med.), Prof., MD Proekt 2010, Bashkir State Medical University.
E-mail: d_sakaeva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4341-6017

Булавина Ирина Сергеевна – зав. дневным стационаром для химиотерапии клиники
ООО «Ситидок-Урал»

Irina S. Bulavina – Head day hospital, Sitidok-Ural

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является первой и наиболее распространенной причиной метастазирования в центральную нервную систему (ЦНС)¹ [1]. Частота метастатического поражения головного мозга (ГМ) у мужчин составляет 50%, у женщин – 31,6% (рис. 1) [1].

Остаются неутешительными результаты общей выживаемости (ОВ) пациентов с НМРЛ при наличии метастазов в ГМ в зависимости от варианта лечения. В 2017 г. D. Christian Fenske и соавт. представили в работе результаты 243 исследований, в которых приняли участие 46 422 пациента с НМРЛ, из которых 27 907 имели подтвержденные метастазы в ГМ [2]. Авторы отмечают, что медиана ОВ, варианты лечения различаются как в странах Европейского союза, так и в США, и Японии (табл. 1). Результаты опубликованного метаанализа демонстрируют необходимость проведения системной лекарственной терапии, а также разработки и оптимизации комплексного подхода к лечению категории пациентов с наличием метастатического поражения ГМ.

Изучение факторов прогноза при метастазах в ГМ НМРЛ, создание прогностических моделей, в том числе с учетом молекулярных изменений, помогают подойти к формированию тактики лечения данной категории пациентов [3]. К основным факторам прогноза относятся возраст пациента, пол, статус Карновского/ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status – шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы), локализация и количество метастатических очагов в ГМ, наличие экстракраниальных метастазов, гистологический тип опухоли [3].

С открытием драйверных мутаций и улучшением показателей выживаемости больных НМРЛ с наличием EGFR (epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста) и мутаций ALK (anaplastic lymphoma kinase – киназа анапластической лимфомы) активно изучается роль прогностических моделей с использованием молекулярных маркеров, но практическая значимость, например шкалы LUNGmolGPA, как при синхронных, так и метакронных метастазах в ГМ не определена [4].

Основные принципы выбора у пациентов с метастатическим поражением ГМ основываются на следующих параметрах: количество метастатических очагов (солитарное поражение, олигометастатическое поражение – 2–4 очага, множественные метастазы), данные морфологического исследования, метод визуализации (магнитно-резонансная томография с обязательным внутривенным контрастированием) [3].

Метастазы рака легкого могут быть как лептоменингеальными (5%), так и мезенхимальными (20–40%) или имеется сочетание канцероматоза оболочек и поражения паренхимы ГМ (30–50%), что также влияет на выбор вариантов лечения.

Следует отметить, что если раньше определяющую роль играл гистологический тип опухоли, то на современном этапе кроме иммуногистохимического исследования выполнение молекулярно-генетического исследования и определение драйверных мутаций являются обязательными и уже рутинным диагностическим методом.

Самостоятельное противоопухолевое лекарственное лечение (таргетная терапия) может быть проведено у пациентов, имеющих молекулярно-генетические нарушения при наличии асимптомного поражения ГМ. В других случаях нужно обязательно рассматривать необходимость локальных методов лечения, как в самостоятельном плане, так и в программах комплексного подхода.

Именно революционные открытия молекулярно-генетических мишеней изменили парадигму лекарственного лечения НМРЛ, что и позволило превратить НМРЛ из фатального заболевания в неизлечимое хроническое заболевание с сохранением качества жизни.

Успехи лекарственной терапии невозможны без понимания механизма метастазирования рака легкого в ЦНС [5, 6]. Строение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), особенности первичной опухоли и самого ГМ являются важными условиями метастазирования рака легкого.

В своей работе о терапевтических перспективах в лечении НМРЛ S. Frega и соавт. [5] представили последовательные фазы метастазирования в ткань ГМ (рис. 2). Не все сложные шаги до конца изучены, однако уже сейчас можно говорить о следующем: под воздействием ростовых факторов стромальных клеток, микроокружения опухоли и механизмов «ухода» опухоли от иммунобиологического контроля происходит ее прогрессирование. С течением времени эта субпопуляция становится преобладающей, опухолевые клетки должны быть способны проникнуть как в кровеносное русло, так и через ГЭБ.

Через базальную мембрану клетки опухоли проникают в кровеносный или лимфатический сосуд, используя матричные металлопротеиназы (MMP) и эпителиально-мезенхимальный переход (EMT – epithelial-mesenchymal transition) в качестве кофакторов, т.е. происходит процесс интраваскуляции. Клетка фиксируется на базальной мембране и начинает экспрессировать стимулирующие астроциты цитокины, формируется метастаз.

Дальнейшее распространение опухолевых клеток и взаимодействие с сосудами возможны благодаря приобретенным резистентным свойствам с притяжением тромбоцитов, что предотвращает их уничтожение естественными киллерами – НК-клетками. Последующий процесс колонизации происходит благодаря неоангиогенезу и динамически регулируется иммунной системой в микроокружении опухоли. Именно микроокружение опухоли и взаимодействия между различными типами иммунных клеток, сосудами опухоли, потенциально индуцированными внешними

Рис. 1. Частота возникновения метастазов в ГМ.
Fig. 1. Frequency of brain metastases.



¹Globocan database of the International Agency for Research on Cancer. Available at: <http://globocan.iarc.fr/>

Таблица 1. Медиана ОБ (мес) у пациентов с метастатическим поражением ГМ в зависимости от варианта лечения
Table 1. Median overall survival, OS (months) of patients with brain metastases depending on the treatment option

Страна	Системная терапия	Лучевая терапия	Хирургическое лечение
Франция	7,4	7,4	13,2
Италия	10,0	10,5	8,5
Испания	4,65	4,65	5,0
Великобритания	5,9	5,9	6,05
Япония	13,1	13,4	9,0
США	11,8	10,0	8,5
Итого	9,15	10,0	8,5

ми стимулами, такими как лучевая терапия, делают связь более сложной.

Проницаемость ГЭБ различна для лекарственных препаратов и зависит от молекулярной массы и размеров молекул, липофильности вещества, наличия транспортной эффлюкс-системы для выведения молекул в качестве защитного насоса (табл. 2) [7, 8].

Общезвестно, что около 5% пациентов с НМРЛ имеют перестановку в гене *ALK*. Частота развития метастазов в ГМ у пациентов с *ALK+* НМРЛ колеблется от 20 до 30%. Кроме того, у тех, кто не получал *ALK*-ингибиторы, частота развития метастазов в ЦНС составляет примерно 45–70%.

По сравнению с более чем скромными результатами стандартной химиотерапии (ХТ) таргетная терапия высокоэффективна. Интересно, что перестройки гена *ALK* относительно неоднородны. Фактически в настоящее время описано по меньшей мере 27 вариантов слияния *ALK*, наиболее распространенным из которых является инверсия в коротком плече хромосомы 2, которая сопоставляет 5-конец белка *EML4* (echinoderm microtubule associated protein like 4), связанного с микротрубочками, с 3-концом гена *ALK*, что приводит к слиянию *EML4-ALK* тирозинкиназы. Однако в настоящее время неясно, существует ли различная чувствительность к *ALK* ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) в зависимости от конкретного варианта слияния *ALK*.

Таблица 2. Проницаемость ГЭБ для лекарственных препаратов
Table 2. The blood-brain barrier permeability of drugs

Низкая молекулярная масса и размеры молекул	Липофильность	Эффлюкс-система (активный транспорт)
Чем меньше вещество, тем легче оно диффундирует через клеточную мембрану/свободная диффузия	Липофильные структурные элементы клеточной мембраны, а также плотные межклеточные контакты снижают количество веществ, которые могут свободно диффундировать через ГЭБ. Чем липофильнее вещество, тем легче оно диффундирует через клеточную мембрану	Важная роль транспортной эффлюкс-системы (P-гликопротеины, ABCB1, ABCG2 и др.), способной уменьшать концентрацию лекарственных препаратов в ЦНС
Топотекан, темозоломид, лапатиниб, gefитиниб, эрлотиниб, афатиниб, вемурафениб, dabрафениб, сорафениб, pazопаниб	Липосомальный доксорубицин, производные нитрозомочевины, идарубицин, фторафур, капецитабин	

По данным исследования PROFILE 1007, метастатическое поражение ЦНС является относительно распространенным осложнением у пациентов с *ALK+* НМРЛ: примерно у 35% *ALK*-положительных пациентов на момент включения в исследование были зарегистрированы метастазы в ГМ. Кроме того, сообщалось о новых или прогрессирующих метастазах в ГМ у пациентов с аденокарциномой легких, получавших кризотиниб.

Эффективность ИТК разных поколений при метастатическом поражении ГМ при *ALK+* НМРЛ изучена в ряде клинических исследований (табл. 3).

Таргетная терапия *ALK+* НМРЛ имеет очень насыщенную историю.

В настоящее время в арсенале онкологов имеются *ALK*-ингибиторы 3 поколений:

- кризотиниб – I поколение;

Рис. 2. Фазы метастазирования в ГМ [5].
Fig. 2. The steps of brain metastases [5].

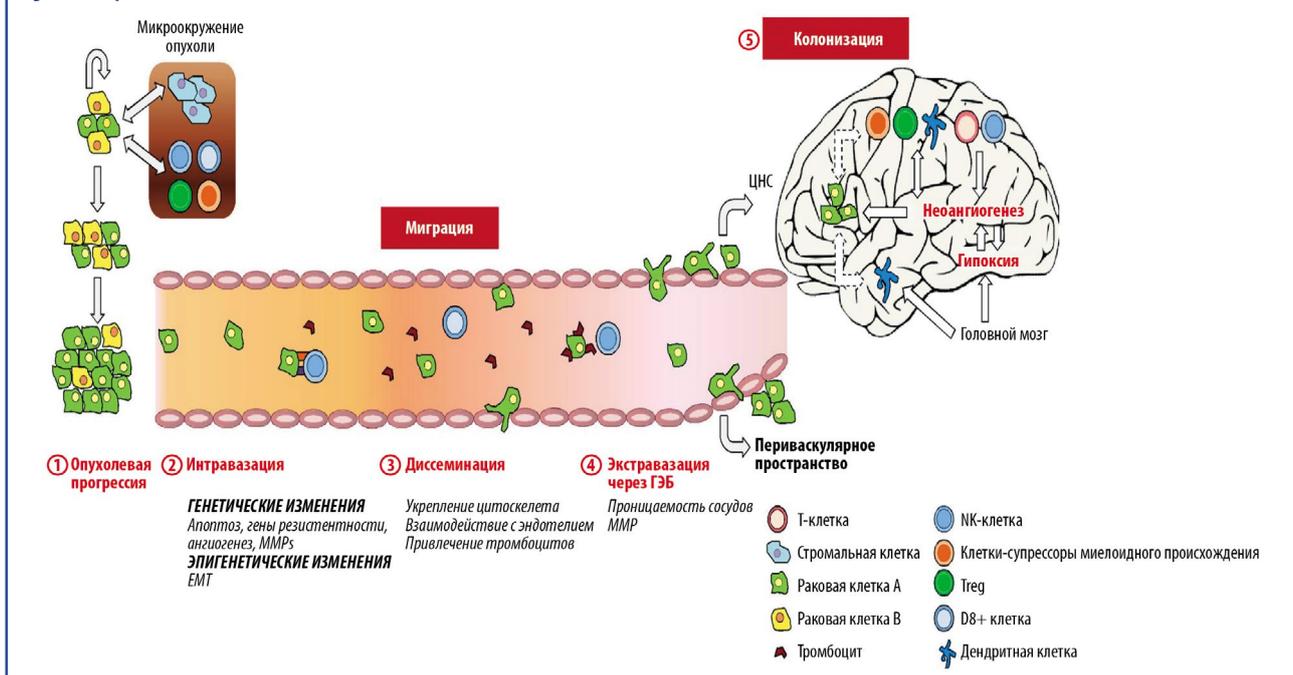
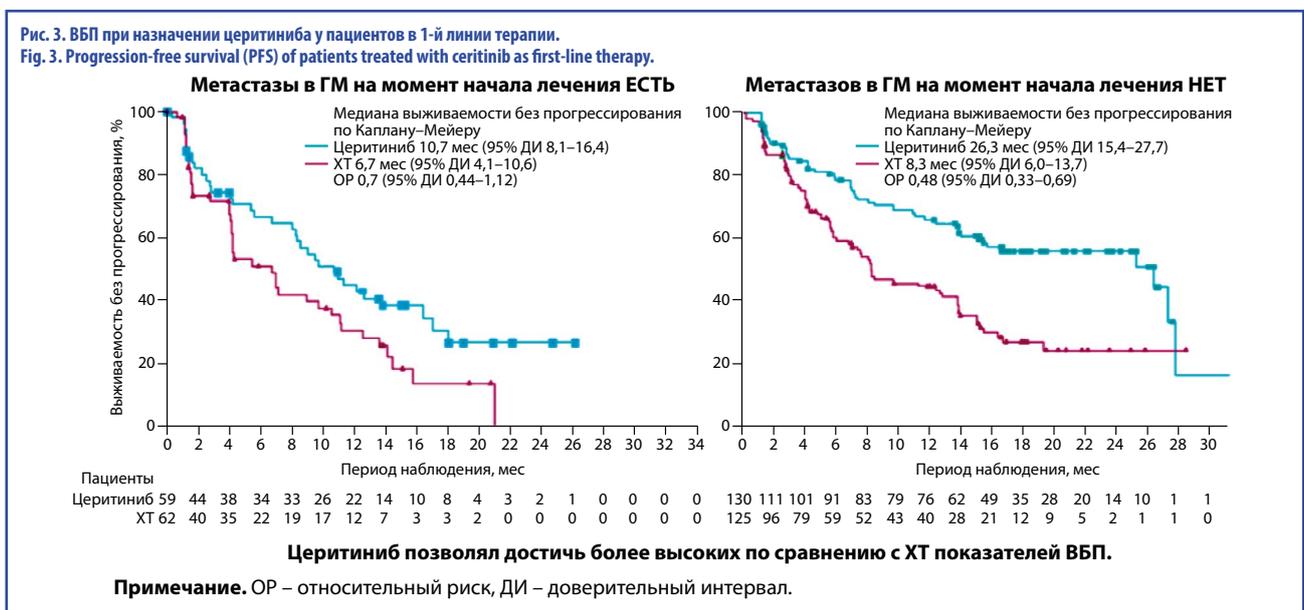


Таблица 3. ALK-ингибиторы при метастатическом поражении ГМ
Table 3. ALK inhibitors in brain metastases

Клиническое исследование	Фаза	N	Группа пациентов	Лечение	Медиана ВБП, мес	Медиана ОВ, мес
ASCEND-1 Kim и соавт.	I	94	ECOG 0–2 Предлеченные ХТ/ALK-ингибиторами (нелеченые и леченые мтс в ГМ)	Церитиниб	Неприменимо	Неприменимо
ASCEND-2 Felip и соавт.	I	49	ECOG 0–2 Предлеченные ХТ	Церитиниб 750 мг	10,8	Неприменимо
ASCEND-5 Shaw и соавт.	III	133	ECOG 0–2 Предлеченные ХТ и кризотинибом (нелеченые и леченые мтс в ГМ)	Церитиниб 750 мг/доцетаксел или пеметрексед	4,4/1,5	Неприменимо
ASCEND-4 Kim и соавт.	III	121	ECOG 0–2 Нелеченые	Церитиниб 750 мг/платина и пеметрексед	10,7/6,7	Неприменимо
PROFILE 1005 и 1007 Costa и соавт.	II/III	275	ECOG 0–2 Предлеченные ХТ (нелеченые и леченые мтс в ГМ)	Кризотиниб 250 мг 2 раза в сутки	5,9/6,0	Неприменимо
PROFILE 1014 Solomon и соавт.	III	79	ECOG 0–2 Нелеченые	Кризотиниб 250 мг 2 раза в сутки/платина и пеметрексед	9,0/4,0	Неприменимо
ALUR Novello и соавт.	III	76	ECOG 0–2 Предлеченные ХТ и кризотинибом (нелеченые и леченые мтс в ГМ)	Алектиниб 600 мг 2 раза в день/доцетаксел или пеметрексед	9,7/1,4	Неприменимо
NP28761 NP28673 Gandhi и соавт.	II	50	ECOG 0–2 Предлеченные кризотинибом	Алектиниб 600 мг 2 раза в день	10,8	Неприменимо
LORLATINIB Bauer и соавт.	II	165	ECOG 0–2 Предлеченные кризотинибом	Лорлатиниб	Неприменимо	Неприменимо
ALTA Huber и соавт.	II	153	ECOG 0–2 Предлеченные кризотинибом	Бригатиниб	Неприменимо	Неприменимо
ALEX Mok и соавт.	III	122	ECOG 0–2 Нелеченые	Алектиниб 600 мг 2 раза в сутки/кризотиниб 250 мг 2 раза в сутки	25,4/7,4	Неприменимо
ALTA-1L Camidge и соавт.	III	81	ECOG 0–2 Нелеченые/предлеченные ХТ	Бригатиниб 180 мг в течение 7 дней, затем 90 мг/кризотиниб 250 мг 2 раза в сутки	24,0/5,6	Неприменимо

Примечание: мтс – метастаз.



- алектиниб, церитиниб, бригатиниб – II поколение;
- лорлатиниб – III поколение.

В клиническую практику 10 лет назад вошел препарат кризотиниб – мультикиназный ингибитор ALK, ROS1 и MET. В ряде рандомизированных клинических исследований препарат продемонстрировал эффективность как у больных, не получавших ранее лечения, по сравнению со стандартной ХТ, так и у больных, получавших стандартную ХТ в 1-й линии.

Активность кризотиниба в отношении интракраниальных метастазов невысока. Ретроспективный анализ иссле-

дований PROFILE 1005 и 1007 оценивал эффективность препарата при стабильных метастазах в ГМ с предшествующим локальным лечением или без него. Интракраниальный ответ составил 18%, контроль заболевания на 12-й неделе наблюдался у 56% пациентов. В группе пациентов, которым до назначения кризотиниба проводили локальное лечение метастазов в ГМ, частота и длительность интракраниального ответа возрастала до 33%, а контроль заболевания на 12-й неделе был достигнут у 62% больных. Медиана времени до интракраниального прогрессиру-

Рис. 4. ВБП при назначении алектиниба в 1-й линии терапии.
Fig. 4. PFS of patients treated with alectinib as first-line therapy.

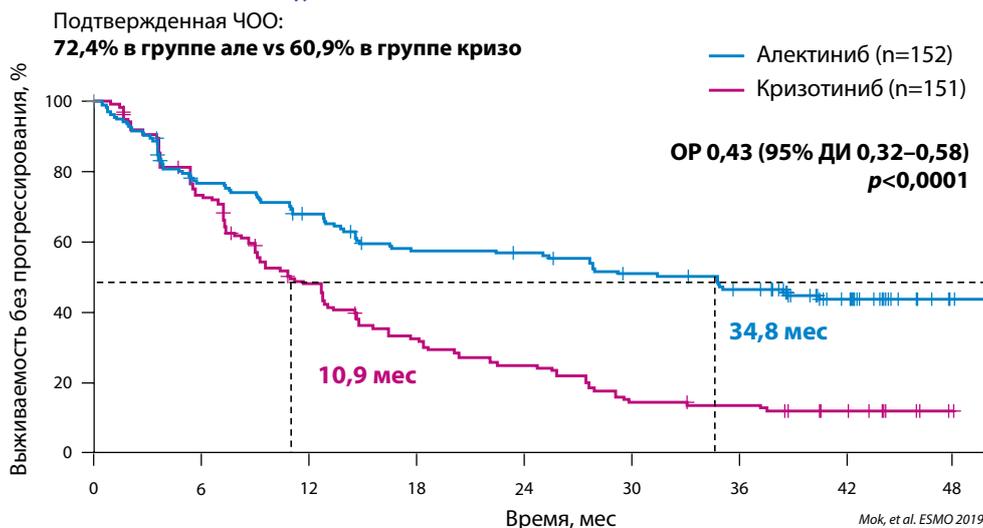


Рис. 5. Эффективность алектиниба при назначении в 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим поражением ГМ.
Fig. 5. The efficacy of alectinib in patients with brain metastases treated with the first-line therapy.

Пациенты с мтс в ЦНС	Алектиниб (n=64)	Кризотиниб (n=58)	Пациенты без мтс в ЦНС	Алектиниб (n=88)	Кризотиниб (n=93)
Медиана ВБП (95% ДИ)	25,4	7,4	Медиана ВБП (95% ДИ)	38,6	14,8
ОР (95% ДИ)	0,37 (0,23–0,58)		ОР (95% ДИ)	0,46 (0,31–0,68)	
Интракраниальная* ЧОО, n (%)	81%	50%	*У пациентов с измеримыми метастазами в ЦНС Дата среза данных: 30 ноября 2018 г.		

Mok et al. ESMO 2019

ния у пациентов с ранее не леченными метастазами составила 7 мес, а в группе с локальной терапией – 13,2 мес. Анализ показал, что у 70% пациентов без локального лечения и 72% в группе с локальным лечением наблюдается прогрессирование метастазов в ЦНС [9]. Медиана времени до интракраниального прогрессирования у пациентов, получавших кризотиниб, и в группе ХТ статистически не различалась [9].

Чем можно объяснить низкую эффективность ИТК I поколения кризотиниба в отношении метастазов в ЦНС? Низкая пассивная проницаемость препарата через ГЭБ и активное выведение препарата посредством Р-гликопротеина ведут к значительному снижению концентрации препарата в ликворе, которая в 4 раза ниже, чем в плазме.

Эффективность ALK-ингибиторов II поколения – алектиниба, церитиниба и бригагиниба изучена в ряде рандомизированных исследований.

Церитиниб более эффективен, чем ХТ, в отношении метастазов в ЦНС. Однако препарат в клинических исследованиях не сравнивался с кризотинибом и другими ИТК II поколения. Церитиниб является субстратом для Р-гликопротеина, его концентрация в ликворе ниже, чем в плазме. По данным исследования ASCEND-4, выживаемость без прогрессирования (ВБП) при назначении церитиниба в группе пациентов с метастазами в ГМ составила 10,7 мес против 6,7 мес при назначении ХТ. У пациентов без поражения ГМ медиана ВБП составила 26,3 мес в группе церитиниба, а в группе ХТ – 8,3 мес (рис. 3).

Частота общего внутричерепного ответа составила 72,7% в группе церитиниба и 27,3% в группе ХТ.

Алектиниб – еще один представитель II поколения ингибиторов ALK. In vitro препарат продемонстрировал активность в отношении устойчивых к кризотинибу клеточных линий, еще одна его особенность – чрезвычайно высокая эффективность при поражении ЦНС. Результаты исследования ALEX изменили стандарты 1-й линии терапии при ALK+ НМРЛ. В июне 2018 г. на конгрессе ASCO были опубликованы беспрецедентные данные: медиана времени до прогрессирования в группе больных, получавших алектиниб, составила 34,8 мес против 10,9 мес для кризотиниба (рис. 4) [10].

Алектиниб продемонстрировал в этом исследовании колоссальное преимущество и по показателю ОВ. При 5-летнем наблюдении в группе кризотиниба ОВ составила 57,4 мес, а в группе алектиниба она не была достигнута.

В настоящий момент это наилучшие результаты для 1-й линии таргетной терапии ALK+ НМРЛ. В современных рекомендациях алектиниб является предпочтительной опцией для пациентов с транслокацией ALK, ранее не получавших терапии.

Столь высокая эффективность алектиниба не влечет за собой возрастания токсичности. Нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени встречались у 52% пациентов в группе алектиниба и 56,7% – в группе кризотиниба. Наиболее частыми НЯ были повышение уровня трансаминаз (4,6% в группе алектиниба против 15,9% в группе кризотиниба), анемия (5,9% против 0,7%), пневмония (4,0% против 12%), инфекции мочевыводящих путей (3,9% против 0,7%). Несмотря на длительное использование алектиниба по сравнению с кризотинибом, никаких новых проявлений токсичности выявлено не было.

Рис. 6. Эффективность бригатиниба при назначении в 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим поражением ГМ.
Fig. 6. The efficacy of brigatinib in patients with brain metastases treated with the first-line therapy.

	Пациенты с мтс в ЦНС на этапе включения		Пациенты без мтс в ЦНС на этапе включения	
	Бригатиниб (n=40)	Кризотиниб (n=41)	Бригатиниб (n=97)	Кризотиниб (n=97)
Медиана ВБП, мес	24,0	5,6	24,0	13,0
ОР (95% ДИ)	0,25 (95% ДИ 0,14–0,46)		0,65 (95% ДИ 0,44–0,97)	
Интракраниальная* ЧОО, n (%)	78%	26%		

Дата прекращения сбора данных: 28 июня 2019 г. (по оценке BIRC)
BIRC – независимый наблюдательный комитет, не осведомленный о типе лечения. *Camidge, et al. J Clin Oncol 2020*

Таблица 4. НЯ при назначении бригатиниба
Table 4. Adverse events of brigatinib

НЯ, встречавшиеся с частотой более 20% в группе бригатиниба, %	Бригатиниб (n=136)		Кризотиниб (n=137)	
	Любой степени тяжести	Степень тяжести ≥3	Любой степени тяжести	Степень тяжести ≥3
Диарея	52	2	56	3
Повышенный уровень КФК в крови	46	24	17	1
Кашель	35	0	20	0
Артериальная гипертензия	32	12	8	3
Тошнота	30	2	58	3
Повышенный уровень АСТ	26	4	26	7
Повышенный уровень липазы	23	14	15	7
Повышенный уровень АЛТ	21	4	35	10
Рвота	21	1	44	2
Одышка	21	2	20	4

Наиболее распространенными НЯ степени тяжести ≥3 при приеме бригатиниба являются: повышенный уровень КФК в крови, повышенный уровень липазы и артериальная гипертензия

Дата прекращения сбора данных: 28 июня 2019 г.
Медиана продолжительности лечения: бригатиниб – 24,3 мес, кризотиниб – 8,4 мес

Camidge, et al. J Clin Oncol 2020

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза.

В отличие от кризотиниба и церитиниба алектиниб не является субстратом для Р-гликопротеина и не выводится из ЦНС, концентрация препарата в ликворе и плазме практически одинаковая.

Учитывая высокую эффективность препарата у пациентов с метастазами в ЦНС, практически во всех исследованиях проводился отдельный анализ эффективности препарата у таких пациентов. Так, в исследовании ALEX медиана ВБП у пациентов с метастатическим поражением ЦНС составила 25,4 мес в группе алектиниба против 7,4 мес в группе кризотиниба, а у пациентов без метастазов в ГМ – 38,6 мес против 14,8 мес соответственно (рис. 5) [10].

Интракраниальный ответ наблюдался у 81% пациентов, получавших алектиниб, и 50% пациентов в группе кризотиниба, длительность интракраниального контроля болезни составляла 17,3 мес против 5,5 мес. Алектиниб эффективно контролировал интракраниальное течение болезни, снижая риск прогрессирования в ЦНС более чем в 4 раза. Эти данные подтверждены в исследовании, проведенном на японской популяции J-ALEX, в него были включены 43 пациента с метастазами в ГМ.

Бригатиниб также показал статистически значимое преимущество по показателю ВБП по сравнению с кризотинибом при назначении в 1-й линии терапии. В исследовании ALTA-1L медиана ВБП в группе бригатиниба составила 24 мес, а в группе кризотиниба – 11 мес. У пациентов, имевших метастазы в ГМ на этапе включения в исследование, медиана ВБП составила 24 мес в группе бригатиниба против

5,6 мес в группе кризотиниба, у пациентов без метастазов в ГМ – 24 и 13 мес соответственно. Интракраниальный ответ наблюдался у 78% в группе бригатиниба против 26% в группе кризотиниба (рис. 6).

Препарат демонстрирует высокую эффективность, при этом токсичность также довольно высокая.

Снижение дозы в связи с развитием НЯ потребовалось у 38% пациентов, получавших бригатиниб, по сравнению с 25% в группе кризотиниба (табл. 4) [11]. Наиболее распространенными НЯ 3-й степени токсичности и выше при приеме бригатиниба являются: повышенный уровень креатинфосфокиназы (КФК) в крови, повышение уровня липазы и артериальная гипертензия.

Довольно тяжелое осложнение – пневмонит развился у 7 (5%) пациентов из 136 в группе бригатиниба по сравнению с 3 (3%) из 137 в группе кризотиниба. Обращало на себя внимание раннее развитие осложнения у пациентов в группе бригатиниба – уже в первые недели после начала приема препарата.

С целью снижения риска развития токсического воздействия препарата бригатиниб требуется поэтапное повышение дозы препарата: 7 дней вводного курса – в дозе 90 мг, с последующим повышением до 180 мг/сут. Требуется дополнительный мониторинг для управления рисками развития токсичности.

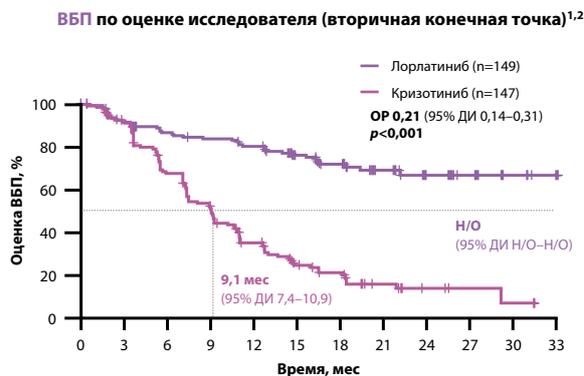
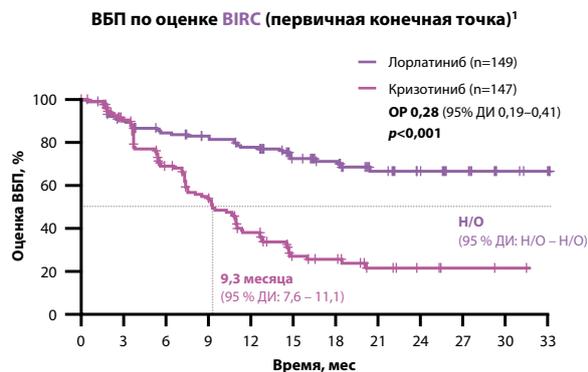
Лорлатиниб при назначении в 1-й линии терапии продемонстрировал статистически значимое улучшение медианы ВБП в сравнении с кризотинибом (рис. 7) [12].

Рис. 7. Эффективность лорлатиниба при назначении в 1-й линии терапии.
Fig. 7. The efficacy of lorlatinib in patients treated with the first-line therapy.

Подтвержденная ЧОО:

76% в группе лорлатиниба vs 58% в группе кризотиниба

Медиана длительности наблюдения в рукаве лорлатиниба: **18,3 мес**

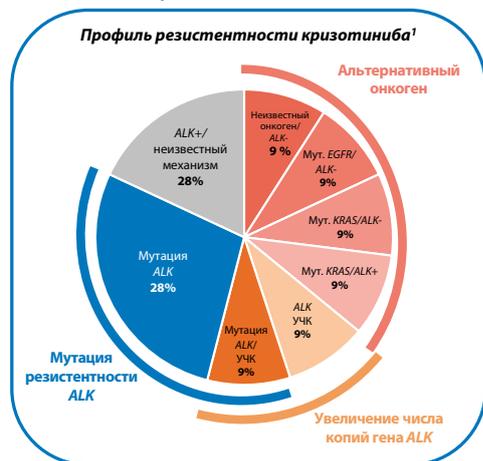


Дата прекращения сбора данных: 20 марта 2020 г.

Примечание. BIRC – независимый наблюдательный комитет, не осведомленный о типе лечения.

1. Shaw, et al. N Engl J Med 2020
2. Solomon, et al. ESMO 2020

Рис. 8. Профиль резистентности кризотиниба.
Fig. 8. Crizotinib resistance profile.



Средняя IC₅₀ ИТК ALK против ряда мутаций резистентности ALK²

Мутация ALK	Кризотиниб	Церитиниб	Алектиниб	Бригатиниб	Лорлатиниб
Первичная ВА/ГЗ	763,9	885,7	890,1	2774,0	11 293,8
V1	38,6	4,9	11,4	10,7	2,3
C1156Y	61,9	5,3	11,6	4,5	4,6
I1171N	130,1	8,2	397,7	26,1	49,0
I1171S	94,1	3,8	177,0	17,8	30,4
I1171T	51,4	1,7	33,6	6,1	11,5
F1174C	115,0	38,0	27,0	18,0	8,0
L1196M	339,0	9,3	117,6	26,5	34,0
L1198F	0,4	196,2	42,3	13,9	14,8
G1202R	381,6	124,4	706,6	129,5	49,9
G1202del	58,4	50,1	58,8	95,8	5,2
D1203N	116,3	35,3	27,9	34,6	11,1
E1210K	42,8	5,8	31,6	24,0	1,7
G1269A	117,0	0,4	25,0	Н/П	10,0

Мутации резистентности ALK развиваются у 20–30%^{1,3} пациентов с распространенным ALK+ НМРЛ при лечении кризотинибом. ИТК ALK нового поколения демонстрируют активность в отношении многих подобных мутаций резистентности²

Примечание. УЧК – увеличение числа копий, EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования, KRAS – онкоген крысиной саркомы Кирстена, Н/В – не выполнено.

1. Doebele, et al. Clin Cancer Res 2012
2. Shaw, et al. ASCO 2017
3. Lin, et al. Cancer Discov 2017

Подтвержденная частота объективного ответа (ЧОО) в группе лорлатиниба составила 86% против 58% в группе кризотиниба. Кроме того, лорлатиниб показал статистически значимую интракраниальную активность в сравнении с кризотинибом – 82% против 23%.

Следует отметить большую частоту встречаемости НЯ 3–4-й степени тяжести при приеме лорлатиниба по сравнению с кризотинибом (72% против 56%).

При назначении лорлатиниба наблюдались НЯ, не характерные для ИТК ALK, – гиперлипидемия, когнитивные нарушения, набор массы тела, периферическая нейропатия.

Важнейшей проблемой любого варианта лекарственной терапии является развитие резистентности. В настоящее время хорошо изучен профиль резистентности кризотиниба. ИТК ALK последующих поколений позволяют преодолевать вторичные мутации ALK, развивающиеся при приеме кризотиниба (рис. 8).

Профиль резистентности ALK нового поколения менее изучен. Ряд исследований показал, что у пациентов, про-

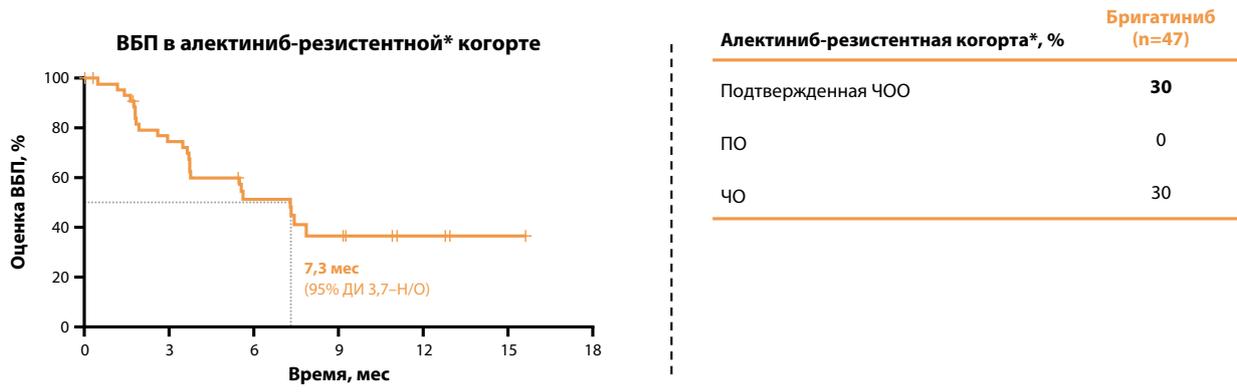
шедших терапию по крайней мере одним ИТК ALK нового поколения, наиболее частая мутация резистентности – 12R/del (она выявлялась в 55% образцов тканей) [13].

Бригатиниб продемонстрировал клиническую активность у пациентов с распространенным ALK+ НМРЛ, прогрессирующих при приеме кризотиниба. Медиана ОВ при приеме бригатиниба после терапии кризотинибом составила 34,1 мес.

Важной является возможность использования бригатиниба у пациентов с резистентностью к алектинибу с предшествующим кризотинибом или без него. Так, по результатам первичного анализа исследования J-ALTA медиана ВВП составила 7,3 мес при приеме бригатиниба после прогрессирования на фоне терапии алектинибом с предшествующим кризотинибом или без него (рис. 9).

Важен тот факт, что препарат проявил также и интракраниальную активность у пациентов с резистентностью к алектинибу. Медиана интракраниальной ВВП при приеме бригатиниба у пациентов с метастазами в ЦНС на этапе

Рис. 9. Эффективность бригатиниба в алектиниб-резистентной когорте пациентов.
Fig. 9. The efficacy of brigatinib in the alectinib-resistant cohort of patients.



По результатам первичного анализа исследования J-ALTA была отмечена клинически значимая медиана ВБП, составившая 7,3 мес, при приеме бригатиниба после прогрессирования на фоне терапии алектинибом с или без предшествующего кризотиниба

Дата прекращения сбора данных: 26 сентября 2019 г. По оценке ННК. Yoshida, et al. ASCO, 2020 г.

Примечание. ПО – полный ответ, ННК – независимый наблюдательный комитет, Н/О – не поддается оценке, ЧО – частичный ответ; *74% пациентов прошли предварительное лечение только алектинибом; 26% прошли предварительную терапию алектинибом и кризотинибом в любой последовательности.

Рис. 10. Выбор лечения для пациентов с НМРЛ-метастазами в ЦНС [3].
Fig. 10. The choice of treatment for patients with NSCLC metastases to the central nervous system [3].



Примечание. ЭКЗ – экстракраниальное заболевание, ИТ – иммунотерапия, СРХ – стереотаксическая радиохирургия, ЛТВГМ – лучевая терапия всего мозга, мтс – метастаз.

включения не поддавалась оценке. Подтвержденная интракраниальная ЧОО у пациентов с измеримыми метастазами в ЦНС на этапе включения составила 25%.

Лорлатиниб, ALK-ингибитор III поколения может применяться как в 1-й линии терапии ALK-мутированного НМРЛ, так и при развитии резистентности к ИТК I и II поколения.

Таким образом, терапия метастатического поражения ГМ у пациентов с драйверными мутациями зависит от ряда факторов, прежде всего количества метастатических очагов (рис. 10).

При опухолях, несущих драйверные мутации, если планируется применение ингибиторов ALK II поколения (алектиниб) в случае бессимптомных метастазов, радиотерапия может быть отложена до интракраниального прогрессирования.

Алектиниб является предпочтительной опцией у пациентов с ALK+ НМРЛ в 1-й линии как с поражением ГМ, так и без него.

Наличие симптомных метастазов является показанием к радиотерапии.

Если планируется применение ALK I поколения (кризотиниб) у пациентов с метастазами в ЦНС, необходимо рассмотреть возможность использования стереотаксической радиотерапии и стереотаксической радиохирургии до ИТК.

При наличии множественных мелких бессимптомных метастазов в ГМ облучение всего ГМ может быть отложено до прогрессирования только при тщательном мониторинге состояния пациента и течения его заболевания.

Следует избегать сочетание облучения всего ГМ и таргетной терапии из-за угрозы увеличения рисков нейрокогнитивных расстройств. Однако таргетная терапия должна начинаться в ближайшие 2–3 дня после хирургического удаления метастаза или завершения радиотерапии либо радиохирургии [9].

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Preusser M, Capper D, Ilhan-Mutlu A, et al. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies. *Acta Neuropathol.* 2012;123(2):205-22. DOI:10.1007/s00401-011-0933-9
2. Fenske DC, Price GL, Hess LM, et al. Systematic Review of Brain Metastases in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States, European Union, and Japan. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(6):607-14. DOI:10.1016/j.clcc.2017.04.011
3. Tsakonas G, De Petris L, Ekman S. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) – From local treatment to new systemic therapies. *Cancer Treat Rev.* 2017;54:122-131.
4. Rice SR, Bentzen SM, Hanna A, et al. Prognostic models for patients with brain metastases after stereotactic radiosurgery with or without whole brain radiotherapy: a validation study. *J Neurooncol.* 2018;140(2):341-9. DOI:10.1007/s11060-018-2958-6
5. Frega S, Bonanno L, Guarneri V, et al. Therapeutic perspectives for brain metastases in non-oncogene addicted non-small cell lung cancer (NSCLC): Towards a less dismal future? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;128:19-29. DOI:10.1016/j.critrevonc.2018.05.013
6. Popper HH. Progression and metastasis of lung cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35:75-91.
7. Bickel U. How to Measure Drug Transport across the Blood-Brain Barrier. *NeuroRx.* 2005;2(1):15-26.
8. Li J, Wu J, Bao X, et al. Quantitative and Mechanistic Understanding of AZD1775 Penetration across Human Blood-Brain Barrier in Glioblastoma Patients Using an IVIVE-PBPK Modeling Approach. *Clin Cancer Res.* 2017;23(24):7454-66. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0983
9. Смолин А.В., Крюкова Е.В. Принципы лечения метастатического поражения головного мозга при раке легкого. В кн.: Рак легкого. Под ред. К.К. Лактионова, В.В. Бредера. 2-е изд. М., 2020 [Smolin AV, Kriukova EV. Printsipy lecheniia metastaticheskogo porazheniia golovnogo mozga pri rake legkogo. V kn.: Rak legkogo. Pod red. KK Laktionova, VV Bredera. 2-e izd. Moscow, 2020 (in Russian)].
10. Mok TSK, Shaw AT, Camidge RD, et al. Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. Poster Discussion – NSCLC, metastatic. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl_5):v602-v660. DOI:10.1093/annonc/mdz260
11. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-Ju, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *Clin Oncol.* 2020;38(31):3592-603. DOI:10.1200/JCO.20.00505
12. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med.* 2020;383(2):109-19. DOI:10.1056/NEJMoa2003715
13. Shaw JA, Guttery DS, Hills A, et al. Mutation Analysis of Cell-Free DNA and Single Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer Patients with High Circulating Tumor Cell Counts. *Clin Cancer Res.* 2017;23(1):88-96. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0825.



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021

Многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата бевацизумаб (Авегра[®], БИОКАД) у пациентов с метастатическим колоректальным раком в рутинной клинической практике: АПОЛЛОН-11 и СОЮЗ-АПОЛЛОН

А.А. Трякин^{✉1}, М.Ю. Федянин¹, Ф.В. Моисеенко^{2,3}, О.В. Миронов⁴, Д.Л. Строяковский⁵, Н.Ю. Соколов⁶, С.А. Орлова⁷, Е.О. Манцырев⁸, А.В. Султанбаев⁹, А.А. Тетерич¹⁰, К.Г. Бабина¹¹, Д.Ю. Юкальчук¹², С.М. Борзняница¹³, А.З. Исянгулова¹⁴, А.Ф. Сайдуллаева¹⁵, Ю.А. Чернова¹⁶, Э.А. Боброва¹⁷, Н.В. Фадеева⁸, Д.Ю. Чобану¹⁸ от лица исследователей АПОЛЛОН-11 и СОЮЗ-АПОЛЛОН

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

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;

⁵ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷АУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;

⁸ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

⁹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

¹⁰ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», Белгород, Россия;

¹¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия;

¹²ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Ангарск, Россия;

¹³ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово, Россия;

¹⁴ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

¹⁵ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

¹⁶ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия;

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

¹⁸ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Трякин Алексей Александрович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: atryakin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2245-214X

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и гематологии ФНМО ФГАУ ВО РУДН. E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806

Моисеенко Федор Владимирович – д-р мед. наук, доц., зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ СПб КНЦСВМП(о). E-mail: moiseenkofv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2544-9042

Миронов Олег Вячеславович – зав. отд. химиотерапии ГБУЗ ТООКД, врач высшей квалификационной категории

Строяковский Даниил Львович – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ МГОБ №62. E-mail: d.stroiakovski@icloud.com; ORCID: 0000-0003-1973-1092

Соколов Николай Юрьевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием №15 противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Орлова Светлана Александровна – зав. отд-нием противоопухолевой терапии АУ РКЮД. E-mail: lana.orlova_84@mail.ru

Манцырев Евгений Олегович – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием абдоминальным, опухолей костей, кожи и мягких тканей ГБУЗ ЧОКЦОИЯМ

[✉]Alexey A. Tryakin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: atryakin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2245-214X

Mikhail Yu. Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, People's Friendship University of Russia. E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806

Fedor V. Moiseenko – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: moiseenkofv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2544-9042

Oleg V. Mironov – Department Head, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary

Daniil L. Stroyakovskiy – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital №62. E-mail: d.stroiakovski@icloud.com; ORCID: 0000-0003-1973-1092

Nikolai Iu. Sokolov – Cand. Sci. (Med.), Botkin Hospital

Svetlana A. Orlova – Department Head, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: lana.orlova_84@mail.ru

Evgenii O. Mantsyrev – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

Аннотация

Цель. Оценка безопасности и эффективности длительного непрерывного применения препарата Авегра® БИОКАД (международное непатентованное наименование – МНН: бевацизумаб), назначенного в качестве таргетной терапии больным с метастатическим колоректальным раком (мКРР) в рутинной клинической практике.

Материалы и методы. В работе представлены промежуточные результаты многоцентрового проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности применения препарата Авегра® БИОКАД (МНН: бевацизумаб) в комбинации с химиотерапией у пациентов с мКРР. Критерии включения: гистологически верифицированный диагноз – мКРР; назначение всем пациентам, включенным в исследование, препарата бевацизумаб (производства БИОКАД) в рамках рутинной клинической практики в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 нед или 7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед в комбинации со стандартными цитотоксическими режимами (FOLFOX 6, XELOX и др.). Основные критерии безопасности: частота нежелательных реакций на бевацизумаб; частота отмены лечения вследствие развития нежелательных реакций на бевацизумаб. Дополнительные критерии: частота объективного ответа (полный и частичный ответ на терапию); частота контроля над заболеванием (частота объективного ответа и стабилизация заболевания); частота прогрессирования заболевания.

Результаты. На момент промежуточного анализа в исследование включен 441 пациент с мКРР. Все больные находились на лечении в 28 исследовательских центрах Российской Федерации (Москвы, Санкт-Петербурга, региональных клиниках). Медиана возраста больных – 62 (28–87) года. Пациенты имели функциональный статус по шкале ECOG 0–1. Медиана наблюдения составила 7,3 мес. На фоне проведенной терапии частота контроля над заболеванием достигла значения 79,5%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 8 мес (95% доверительный интервал 7,04–9,00). Медиана общей выживаемости не достигнута. Токсичность, ассоциированная с применением бевацизумаба, в основном ограничивалась артериальной гипертензией (3%), диареей (1,1%) и астенией (0,9%). Также зарегистрировано 9 (2,1%) эпизодов серьезных нежелательных явлений, 3 (0,6%) из которых (COVID-19, непроходимость кишечника, полиорганная недостаточность) привели к летальному исходу. Полученные данные в полной мере соответствуют ранее известным характеристикам профиля безопасности бевацизумаба.

Заключение. Данные промежуточного анализа подтверждают благоприятный профиль безопасности и высокую эффективность препарата Авегра® БИОКАД (МНН: бевацизумаб) в комбинации со стандартными цитотоксическими режимами (FOLFOX, XELOX и др.) в 1-й линии терапии больных мКРР. Полученные данные реальной клинической практики по таким показателям, как частота объективного ответа и выживаемость без прогрессирования, сопоставимы с данными клинических исследований. На момент публикации промежуточного анализа исследование продолжается. Окончательные выводы о безопасности и эффективности препарата бевацизумаб (производства БИОКАД) будут сделаны после завершения исследования.

Ключевые слова: колоректальный рак, антиангиогенная терапия, бевацизумаб, Авегра

Для цитирования: Трякин А.А., Федянин М.Ю., Моисеенко Ф.В., Миронов О.В., Строяковский Д.Л., Соколов Н.Ю., Орлова С.А., Манцырев Е.О., Султанбаев А.В., Тетерич А.А., Бабина К.Г., Юкальчук Д.Ю., Борзняница С.М., Исянгулова А.З., Сайдullaева А.Ф., Чернова Ю.А., Боброва Э.А., Фадеева Н.В., Чобану Д.Ю. Многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата бевацизумаб (Авегра®, БИОКАД) у пациентов с метастатическим колоректальным раком в рутинной клинической практике: АПОЛЛОН-11 и СОЮЗ-АПОЛЛОН. Современная Онкология. 2021;23(4):695–702. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201307

Информация об авторах / Information about the authors

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Тетерич Антонина Анатольевна – зав. отд.-нием дневного стационара химиотерапии ОГБУЗ БОД, врач высшей квалификационной категории

Antonina A. Teterich – Department Head, Belgorod Oncological Dispensary

Бабина Ксения Геннадьевна – зав. отд. химиотерапии ГБУЗ ВОКОД

Kseniia G. Babina – Department Head, Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary

Юкальчук Денис Юрьевич – врач-онколог, зав. дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ООД

Denis Yu. Yukalchuk – oncologist, Regional Oncological Dispensary

Борзняница Станислав Михайлович – врач-онколог ГБУЗ «ККОД им. М.С. Раппопорта»

Stanislav M. Borznyiitsa – oncologist, Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary

Исянгулова Алина Зульфатовна – врач-онколог, химиотерапевт ГАУЗ РКОД

Alina Z. Isyngulova – oncologist, chemotherapist, Republican Clinical Oncological Dispensary

Сайдullaева Александра Федоровна – врач-онколог, зав. онкологическим отд.-нием №7 ГБУЗ ТОКОД

Aleksandra F. Saidullaeva – oncologist, Tver Regional Clinical Oncological Dispensary

Чернова Юлия Александровна – врач-онколог ОГБУЗ ТООД

Yuliia A. Chernova – oncologist, Tomsk Regional Oncological Dispensary

Боброва Эльвира Анатольевна – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: bobrovaelvira@yandex.ru

Elvira A. Bobrova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Research Center. E-mail: bobrovaelvira@yandex.ru

Фадеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ, гл. внештатный химиотерапевт Минздрава Челябинской области. E-mail: 89048082445@mail.ru

Natalia V. Fadeeva – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: 89048082445@mail.ru

Чобану Дмитрий Юрьевич – медицинский советник ЗАО «БИОКАД»

Dmitrii Yu. Chobanu – Medical Advisor, JSC "BIOCAD"

Multicenter prospective observational post-approval study of safety and efficacy of bevacizumab (Avegra[®], BIOCAD) in patients with metastatic colorectal cancer in real world practice: APOLLON-11 and SOYUZ-APOLLON

Alexey A. Tryakin^{✉1}, Mikhail Yu. Fedyanin¹, Fedor V. Moiseenko^{2,3}, Oleg V. Mironov⁴, Daniil L. Stroyakovskiy⁵, Nikolai Iu. Sokolov⁶, Svetlana A. Orlova⁷, Evgenii O. Mantsyrev⁸, Alexander V. Sultanbaev⁹, Antonina A. Teterich¹⁰, Kseniia G. Babina¹¹, Denis Yu. Iukalchuk¹², Stanislav M. Borzianitsa¹³, Alina Z. Isiangulova¹⁴, Aleksandra F. Saidullaeva¹⁵, Yuliia A. Chernova¹⁶, Elvira A. Bobrova¹⁷, Natalia V. Fadeeva⁸, Dmitrii Yu. Chobanu¹⁸ and other researchers of APOLLON-11 and SOYUZ-APOLLON

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), Saint Petersburg, Russia;

³Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;

⁵Moscow City Oncology Hospital №62, Moscow, Russia;

⁶Botkin Hospital, Moscow, Russia;

⁷Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia;

⁸Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

⁹Regional Oncological Clinical Dispensary, Ufa, Russia;

¹⁰Belgorod Oncological Dispensary, Belgorod, Russia;

¹¹Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia;

¹²Regional Oncological Dispensary, Angarsk, Russia;

¹³Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo, Russia;

¹⁴Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;

¹⁵Tver Regional Clinical Oncological Dispensary, Tver, Russia;

¹⁶Tomsk Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia;

¹⁷Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

¹⁸JSC "BIOCAD", Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the safety and efficacy of long-term continuous use of Avegra[®] BIOCAD (international nonproprietary name – INN: bevacizumab) as a targeted therapy in patients with metastatic colorectal cancer in real-world practice.

Materials and methods. The paper presents the interim results of a multicenter prospective observational post-approval study of the safety and efficacy of Avegra[®] BIOCAD (INN: bevacizumab) combined with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Inclusion criteria: histology verified diagnosis of metastatic colorectal cancer; therapy with bevacizumab (by JSC BIOCAD, Russia) to all patients included in the study, as part of real-world clinical practice, at a dose of 5 mg/kg every 2 weeks or 7.5 mg/kg every 3 weeks in combination with standard cytotoxic regimens (FOLFOX 6, XELOX, etc.). The main safety criteria are the incidence of adverse reactions to bevacizumab and the rate of treatment withdrawal due to the development of adverse reactions to bevacizumab. Additional criteria are objective response rate (complete and partial response to therapy), disease control rate (ORR and stable disease), and rate of disease progression.

Results. At the time of the interim analysis, 441 patients with metastatic colorectal cancer in 28 research centers of the Russian Federation (Moscow, Saint Petersburg and regional clinics) were included in the study. Median age of patients is 62 (28–87) years. Patients had an ECOG performance status of 0–1, with a median follow-up of 7.3 months. After the therapy, the disease control rate was 79.5%. The median PFS was 8 months (95% CI 7.04 to 9.00). The median OS was not reached. Toxicity associated with bevacizumab manifested predominantly as arterial hypertension (3%), diarrhea (1,1%) and asthenia (0.9%). Nine (2.1%) SARs were observed; three (0.6%) of them (COVID-19, intestinal obstruction, multiple organ failure) resulted in mortality. The obtained results are well consistent with the previously known bevacizumab safety profile characteristics.

Conclusion. The interim analysis results confirm the favorable safety profile and high efficacy of Avegra[®] BIOCAD (INN: bevacizumab) combined with standard cytotoxic regimens (FOLFOX, XELOX, etc.) as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer. The real-world data for ORR and PFS are comparable with clinical trials results. At the time of the interim analysis publication, the study is ongoing. Final conclusions on the safety and efficacy of bevacizumab (by JSC BIOCAD, Russia), will be made after the study is completed.

Keywords: colorectal cancer; antiangiogenic therapy, bevacizumab, Avegra

For citation: Tryakin AA, Fedyanin MYu, Moiseenko FV, Mironov OV, Stroyakovskiy DL, Sokolov NYu, Orlova SA, Mantsyrev EO, Sultanbaev AV, Teterich AA, Babina KG, Yukalchuk DYu, Borzianitsa SM, Isiangulova AZ, Saidullaeva AF, Chernova YuA, Bobrova EA, Fadeeva NV, Chobanu DYu, and other researchers of APOLLON-11 and SOYUZ-APOLLON. Multicenter prospective observational post-approval study of safety and efficacy of bevacizumab (Avegra[®], BIOCAD) in patients with metastatic colorectal cancer in real world practice: APOLLON-11 and SOYUZ-APOLLON. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):695–702.

DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201307

Введение

Колоректальный рак (КРР) – одно из самых распространенных злокачественных новообразований в мире. В 2020 г. в России выявлено 62 854 новых случая КРР.

Число пациентов с КРР, находящихся к концу учетного года на 100 тыс. населения в 2015 г., составило 235, а в 2020 г. – 282. На момент постановки диагноза 27,3 и 23% больных раком ободочной и прямой кишки соответственно имеют IV стадию заболевания. В первый год после постановки диагноза умирают 23,6 и 20,3% больных раком ободочной и прямой кишки соответственно [1]. Значимое влияние на улучшение результатов лечения метастатического КРР (мКРР) оказало развитие таргетной терапии [2]. Препараты этой группы воздействуют непосредственно на строго определенные рецепторы или сигнальные пути. Обобщенно таргетные препараты, применяемые в настоящее время для лечения больных с мКРР, можно разделить на две основные группы: ингибиторы неангиогенеза и моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста (МКА к EGFR).

Ингибиторы неангиогенеза могут быть использованы в комбинации с химиотерапией у пациентов с метастатическим раком толстой кишки независимо от локализации опухоли и молекулярного статуса генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*, а также статуса микросателлитной нестабильности, экспрессии HER2 [3–6].

Бевацизумаб – первый препарат из группы ингибиторов неангиогенеза, рекомендованный к применению при мКРР. Механизм его действия основан на блокировании сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), что приводит к снижению роста опухолевых кровеносных сосудов и угнетению роста опухоли.

Метаанализ исследований, посвященных применению бевацизумаба при метастатическом раке толстой кишки, показал снижение относительного риска (ОР) прогрессирования болезни на 34% (ОР 0,66, 95% доверительный интервал – ДИ 0,55–0,77; $p < 0,0001$), а ОР смерти – на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,77–0,92; $p = 0,0001$) при назначении бевацизумаба с химиотерапией в 1-й линии [7].

В 2015 г. ЗАО «БИОКАД» разработан препарат BCD-021 (Авегра®, бевацизумаб), являющийся биоаналогом препарата Авастин®. Комплекс доклинических исследований *in vitro* и *in vivo*, в том числе у приматов, показал его сопоставимость по физико-химическим, фармакокинетическим и токсикологическим свойствам оригинальному препарату Авастин® [8]. Основанием для регистрации послужило клиническое исследование, проведенное на базе 27 аккредитованных центров РФ, Украины и Беларуси. В него были включены 138 пациентов с впервые выявленным верифицированным диагнозом распространенного неоперабельного или метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого IIIb/IV стадии [8].

Важной составляющей применения любого инновационного препарата являются пострегистрационные наблюдательные исследования, позволяющие в условиях реальной клинической практики на большей популяции пациентов оценить его безопасность и переносимость. К настоящему времени препарат Авегра® стал основным бевацизумабом, используемым на территории России. Проведенные ранее наблюдательные исследования по применению препарата во 2-й линии терапии метастатического рака толстой кишки подтвердили его эффективность [9]. При этом полноценные пострегистрационные неинтервенционные исследования безопасности препарата бевацизумаб (производства БИОКАД) у пациентов с мКРР в 1-й линии терапии еще не проводились.

Материалы и методы

Данная программа по своему дизайну представляет собой многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности препарата Авегра® БИОКАД (международное непатентованное наименование – МНН: бевацизумаб) при мКРР.

Исследование проводится в соответствии с этическим кодексом Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинкская декларация), и было одобрено независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований, протокол №10 от 14.06.2019 и Протокол №17 от 08.11.2019. От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

В зависимости от географии проведения исследование было разделено на АПОЛЛИОН-11, проводимое в Москве, и СОЮЗ-АПОЛЛИОН, проводимое в 18 субъектах РФ. В настоящем промежуточном анализе приведены результаты объединенного анализа результатов данных исследований.

В исследование включались пациенты с мКРР, получавшие в качестве 1-й линии терапии препарат бевацизумаб (производства БИОКАД) в комбинации с химиотерапией, после подписания информированного согласия.

Любая предшествующая противоопухолевая химиотерапия по поводу мКРР являлась критерием невключения в исследование, однако в рамках текущей (1-й) линии терапии допускалось назначение не более двух циклов химиотерапии с последующим добавлением бевацизумаба; также допускалось проведение адьювантной/неоадьювантной химиотерапии по поводу более ранних стадий КРР, если прогрессирование наступило не ранее чем через 6 мес после завершения терапии.

Включенные в исследование пациенты продолжают участие в программе до тех пор, пока непрерывно получают препарат бевацизумаб (производства БИОКАД), включая 1-ю линию терапии, поддерживающую терапию (если лечащий врач решит продолжить терапию бевацизумабом) и 2-ю линию после прогрессирования заболевания.

В случае пропуска более двух введений бевацизумаба, возникновения необходимости проведения обширного оперативного вмешательства во время курса химиотерапии, смерти пациента по причине осложнений, возникших в результате оперативного лечения, появления противопоказаний к продолжению лечения пациент исключался из активной терапии и переходил на этап наблюдения.

Процедуры, исследования, введение препаратов и коррекция доз производятся в соответствии с рутинной практикой и инструкциями по медицинскому применению препаратов.

Данное исследование является наблюдательным, поэтому пациенты получают медицинскую помощь в соответствии с рутинной клинической практикой лечения КРР в РФ. Участие пациента в исследовании не должно влиять на характер и объем терапии.

Первичными конечными точками исследования являлись:

- частота нежелательных реакций – НР (СТСАЕ v5.0);
- частота отмены лечения вследствие развития НР.

Вторичными конечными точками выбраны:

- частота объективного ответа и контроля над заболеванием. Подгрупповой анализ в зависимости от наличия мутаций *BRAF*, *RAS* и статуса MSI; локализации первичной опухоли;
- 12-месячная общая выживаемость (ОВ), подгрупповой анализ в зависимости от: наличия мутаций *BRAF*, *RAS* и статуса MSI; локализации первичной опухоли; популяции пациентов, перенесших в процессе терапии оперативное вмешательство (циторедуктивное вмешательство и/или паллиативная хирургия);
- медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в 1 и 2-й линиях терапии, подгрупповой анализ в зависимости от наличия мутаций *BRAF*, *RAS* и статуса MSI; локализации первичной опухоли; популяции пациентов, перенесших в процессе терапии оперативное вмешательство (циторедукция и/или паллиативная хирургия).

Степень тяжести нежелательных явлений (НЯ) оценивалась в соответствии с общей терминологией критериев НЯ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v5.0, November 27, 2017) [10].

Степени причинно-следственной связи определялась врачом-исследователем. В рамках данного исследования ис-

Таблица 1. Характеристика пациентов Table 1. Patient characteristics			
Характеристика		Всего (n=441)	
		абс.	%
Возраст	Медиана (мин–макс)	62 (28–87) года	
Пол пациента	Женский	200	45,4
	Мужской	241	54,6
Оценка общего состояния здоровья по шкале ECOG на момент начала химиотерапии с бевацизумабом	0	167	37,9
	1	274	62,1
Стадия заболевания	I	1	0,2
	II	5	1,1
	III	9	2,0
	IV	426	96,6
Локализация первичной опухоли	Левосторонняя, включая прямую кишку	296	67,1
	Правосторонняя	145	32,9
Мутация в гене KRAS или NRAS	Да	101	22,9
	Неизвестно	232	52,6
	Нет	108	24,5
Мутация в гене BRAF	Да	12	2,7
	Неизвестно	264	59,9
	Нет	165	37,4
MSI	Да	1	0,2
	Неизвестно	302	68,5
	Нет	138	31,3
Наличие клинически выраженных сопутствующих заболеваний	Да	126	28,6
	Нет	315	71,4
Режимы 1-й линии терапии	FOLFOXIRI + бевацизумаб	15	3,4
	FOLFOX/FOLFOX 6 + бевацизумаб	251	56,9
	XELOX + бевацизумаб	114	25,8
	FLOX + бевацизумаб	3	0,7
	FOLFIRI + бевацизумаб	30	6,8
	XELIRI + бевацизумаб	9	2,0
	Инфузии 5-фторурацила/de Gramont/капецитабин + бевацизумаб	15	3,4
	Иринотекан + бевацизумаб	4	0,9

пользовалась шкала Национального института онкологии США, дополненная описанием степеней связи из критериев Всемирной организации здравоохранения. Согласно этой классификации выделяют 5 степеней достоверности связи. Считается, что НЯ относится к категории НР, т.е. связано с исследуемым препаратом, если существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи с ним, т.е. степень связи включает категории «определенная», «вероятная» и «возможная». В остальных случаях (связь «сомнительная» или «не связано») НЯ считается не связанным с исследуемым продуктом.

Оценка эффективности проводилась с помощью компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Ответ опухоли на лечение определялся локально, в соответствии с критериями RECIST 1.1. Централизованный пересмотр данных КТ, МРТ не проводился. Подтверждение объективного ответа являлось необязательным.

ВВП рассчитывалась по методу Каплана–Мейера. Время до события рассчитывалось как промежуток времени в месяцах от даты визита 0 до даты смерти или прогрессирования. Если событие (прогрессирование или смерть) не было зарегистрировано у пациента, применялось цензурирование датой последней имеющейся оценки эффективности проводимого лечения.

Исследование планировалось проводить на протяжении 12 мес, в течение которых должны быть задействованы 747 пациентов. Статистическая гипотеза не предполагалась. Статистический анализ в данном исследовании носит описательный характер, результаты интерпретированы с клинической точки зрения. Анализ выполнен с использованием программной среды SPSS, версия 26.

Промежуточный анализ был запланирован через 9 мес после включения последнего пациента. Цель промежуточного анализа – оценить данные по безопасности и эффективности применения препарата Авегра® БИОКАД (МНН: бевацизумаб), назначенного в качестве 1-й линии таргетной терапии больным мКРР в рутинной клинической практике. В промежуточный анализ вошли показатели: частота НР, частота отмены лечения вследствие развития НР, ВВП и ОВ. Подгрупповой анализ в рамках промежуточного отчета не проводился.

Результаты

На момент промежуточного анализа в исследование с октября 2019 по ноябрь 2020 г. был включен 441 (241 мужчина и 200 женщин) пациент в возрасте от 28 до 87 лет (медиана – 62 года), все пациенты находились на лечении в 28 клинических центрах РФ.

Таблица 2. НР, ассоциированные с применением бевацизумаба (CTCAE v5.0)
Table 2. Adverse events associated with bevacizumab (CTCAE v5.0)

НР	НР 1–2-й степени, n (%)	НР 3–5-й степени, n (%)
Перфорация ЖКТ		1 (0,2)
Кровотечение ЖКТ	2 (0,5)	1 (0,2)
Кровотечение со слизистых оболочек и кожи	2 (0,5)	
Носовое кровотечение	1 (0,2)	
Тромбоз глубоких вен	1 (0,2)	
Повышение АД	13 (3)	2 (0,5)
Протеинурия	1 (0,2)	
Диарея	4 (0,8)	1 (0,2)
Астения	4 (0,8)	

Таблица 3. Эффективность 1-й линии терапии
Table 3. Effectiveness of 1st line therapy

Наилучший ответ	Полный ответ	5	1,4%
	Частичный ответ	125	35,0%
	Стабилизация заболевания	154	43,1%
	Прогрессирование заболевания	55	15,4%
	Неизвестно	18	5,1%
	Всего	357	100,0%

На момент включения в исследование функциональный статус по шкале ECOG 0 был у 37,9%, а ECOG 1 – у 62,1% пациентов. Практически все включенные в исследование (96,6%) имели IV стадию заболевания. В 67,1% случаев (n=296) первичная опухоль локализована слева, в 32,9% (n=145) – справа. На момент включения пациентов в исследование мутационный статус по трем генам был известен у 175 (39,6%) пациентов, у 12 (2,7%) выявлена мутация гена *BRAF*, у 110 (25%) – мутация генов *KRAS/NRAS*, статус микросателлитной нестабильности (MSI) был известен у 142 (32,1%), наличие высокой микросателлитной нестабильности подтверждено у 1 (0,2%) пациента. В качестве 1-й линии чаще всего применялись режимы FOLFOX + бевацизумаб (56,9%) и XELOX + бевацизумаб (25,6%). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Анализ безопасности

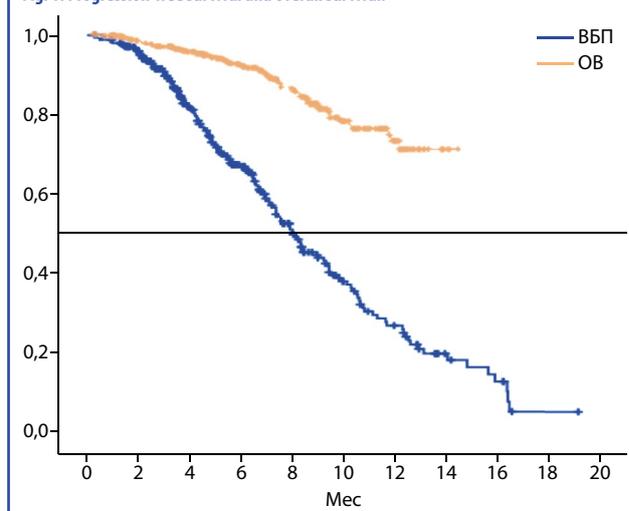
На момент промежуточного анализа медиана времени наблюдения составила 6,6 (0–20) мес. Медиана числа курсов терапии 1 и 2-й линии равнялась 7 (1–33). Медиана числа курсов терапии 1-й линии составила 7 (1–32), из них с бевацизумабом – 7 (0–32). Лечение бевацизумабом продолжают 109 пациентов, прекратили участие в исследовании 332 (75,3%). Основные причины исключения:

- отмена бевацизумаба по причине прогрессирования заболевания – 19 (4,3%) пациентов, смерти – 11 (2,5%);
- отмена бевацизумаба по причине токсичности, не ассоциированной с применением бевацизумаба (НЯ и серьезные НЯ – СНЯ), – 10 (2,3%), по причине токсичности, ассоциированной с применением бевацизумаба, – 3 (0,7%) пациента;
- потеря пациента для наблюдения – 79 (17,9%);
- отзыв пациентом информированного согласия – 9 (2%);
- появление противопоказаний к продолжению терапии – 11 (2,5%);
- пропуск пациентом более двух введений бевацизумаба – 59 (13,4%).

У 132 (30%) пациентов причины прекращения участия в исследовании не указаны.

Рис. 1. ВВП и ОВ.

Fig. 1. Progression-free survival and overall survival.



Вторую линию терапии получал 61 пациент, из которых 29 пациентов продолжили терапию препаратом бевацизумаб (производства БИОКАД).

В рамках исследования хотя бы одно НЯ зарегистрировано у 120 (27,3%) пациентов. Наиболее часто сообщалось о повышении артериального давления (АД) – 3,2% (1–3-й степени тяжести), астении – 4,8% (1–2-й степени тяжести), диареи – 3% (1–3-й степени тяжести).

Хотя бы одна НР зарегистрирована у 48 (10,9%) пациентов, наиболее часто сообщалось о повышении АД у 13 (3%), диареи – 5 (1,1%), астении – 4 (0,9%) человек (табл. 2).

В связи с развитием НЯ у 1 (0,2%) пациента был изменен режим дозирования бевацизумаба, у 12 (2,7%) препарат отменен. Основные причины отмены: кровотечение со слизистых оболочек и кожи, кровотечение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), боль в животе, анемия, непроходимость кишечника, в том числе обтурационная (связь с бевацизумабом определена исследователем как сомнительная), повышение АД, нейтропения, тромбоз глубоких вен. Всего на момент промежуточного анализа зафиксировано 9 эпизодов СНЯ, включавших: боль в животе, кровотечение ЖКТ, ладонно-подошвенный синдром, перфорацию ЖКТ, повышение АД, COVID-19, непроходимость кишечника, полиорганную недостаточность. Три эпизода СНЯ (COVID-19, непроходимость кишечника, полиорганная недостаточность) привели к летальному исходу.

Анализ эффективности

Эффективность терапии оценена у 357 пациентов. Частота объективного ответа на терапию 1-й линии составила 36,4% (95% ДИ 31,4–41,6%). У 5 (1,4%) пациентов зафиксирован полный ответ, у 125 (35%) – частичный. В 15,4% (55 пациентов) случаев отмечено прогрессирование заболевания (табл. 3). Медиана ВВП составила 8 мес (95% ДИ 7,04–9,00). Медиана ОВ не достигнута (рис. 1).

Обсуждение

В промежуточном анализе многоцентрового проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования АПОЛЛОН-11 и СОЮЗ-АПОЛЛОН представлены первые данные эффективности и безопасности применения лекарственного препарата Авегра® БИОКАД (МНН: бевацизумаб) в 1-й линии терапии пациентов с мКРП в рутинной клинической практике.

Одной из основных задач данного исследования являлась оценка профиля безопасности препарата Авегра®. Общеизвестно, что антиангиогенные средства имеют классоспецифический профиль токсичности, включающий артериальную гипертензию, тромбоз, артериальные тром-

боэмболические события, геморрагии, нарушения заживления ран, перфорации полых органов ЖКТ и протеинурию.

Данные промежуточного анализа демонстрируют, что препарат Авегра® обладает схожим профилем НР с оригинальным бевацизумабом, в то же время очевидны некоторые различия. Хотя бы одно НЯ зарегистрировано у 120 (27,3%) пациентов. Наиболее часто сообщалось о повышении АД – 3,2% (1–3-й степени тяжести); астении – 4,8% (1–2-й степени тяжести); диарее – 3% пациентов (1–3-й степени тяжести). Хотя бы одна НР зарегистрирована у 48 (10,9%) пациентов. Наиболее часто сообщалось о повышении АД у 13 (3%) пациентов, диарее – 5 (1,1%), астении – 4 (0,9%).

Доля пациентов с зарегистрированными НЯ 3–4-й степени тяжести в данном исследовании составила 7,9%. Хотя бы одно СНЯ зафиксировано у 9 (2,1%) пациентов. Назначение бевацизумаба по причине НЯ и СНЯ отменено у 10 (2,3%), у 3 (0,7%) пациентов бевацизумаб отменен по причине НР, еще у 1 (0,2%) доза бевацизумаба была снижена. Несмотря на развитие НР, связанных с применением бевацизумаба, у 97,3% пациентов это обстоятельство не привело к прерыванию проводимой терапии.

Данная частота НЯ, СНЯ и НР существенно ниже, чем общается в исследованиях с применением одной химиотерапии или ее комбинации с оригинальным бевацизумабом. По результатам рандомизированных исследований при использовании двойных комбинаций с оригинальным бевацизумабом частота НР, связанных с оригинальным бевацизумабом, достигает 58%, включая НР 3–4-й степени у 20% больных [11]. НР 3–4-й степени включают артериальную гипертензию (7,8%), артериальные тромбозы (0,7%), перфорации полых органов (1,1%), протеинурию (1,3%) [12, 13].

Если сопоставить полученные данные с результатами клинических исследований оригинального бевацизумаба, очевидно, что в рамках пострегистрационного исследования безопасности АПОЛЛОН-11 + СОЮЗ-АПОЛЛОН продемонстрирован более благоприятный профиль безопасности препарата Авегра®. Это прежде всего объясняется менее частым репортированием не отвечающим критериям серьезности НЯ/НР в рутинной клинической практике в РФ. Ранее в ретроспективном сравнении с оригинальным бевацизумабом во 2-й линии терапии в РФ не получено значимых различий в переносимости терапии [9].

На первый взгляд, результаты промежуточного анализа пока не позволяют сделать однозначный вывод о сопоставимой с препаратом Авегра® эффективности. Так, в исследованиях АПОЛЛОН-11 и СОЮЗ-АПОЛЛОН частота объективного ответа составила 36,4% (95% ДИ 31,4–41,6%), что несколько ниже, чем достигнуто в пяти рандомизированных исследованиях при использовании дуплетов с оригинальным бевацизумабом (54%) или в комбинации с режимами FOLFOX и XELOX в исследовании NO16966 (48%) [12].

Зарегистрированная в нашем исследовании медиана ВБП 8 мес (95% ДИ 7,04–9,00) также несколько уступает обычно достигаемым 9,4–10,8 мес, полученным в рандомизированных и наблюдательных исследованиях [12–15]. Выявленные различия могут быть объяснены рядом факторов. Пациенты, принимавшие участие в исследованиях АПОЛЛОН, имели худшие прогностические признаки. Во-первых, если в упомянутых исследованиях доля пациентов со статусом ECOG 0 варьировала от 50 до 77%, то в исследованиях АПОЛЛОН составляла лишь 37,9%. Во-вторых, очевидно менее строгий контроль при проведении наблюдательного исследования, большое число участвующих клинических центров, отсутствие централизованного пересмотра данных КТ и МРТ приводят к вариации в сроках выполнения и качестве оценки объективного ответа. В-третьих, малый срок наблюдения за пациентами, сравнимый пока с медианой ВБП, не позволяет в настоящее время делать определенные выводы о реальной ВБП.

Учитывая все вышеизложенные факторы, полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности бевацизумаба (производство БИОКАД) в реальной клинической практике с эффективностью оригинального бевацизумаба, демонстрируемой в рамках клинических исследований.

Заключение

Полученные результаты промежуточного анализа показывают, что препарат Авегра® БИОКАД (МНН: бевацизумаб) в 1-й линии терапии пациентов с мКРР в рутинной клинической практике имеет благоприятный профиль безопасности и эффективность, сопоставимую с ранее показанной в клинических исследованиях.

На момент публикации промежуточного анализа исследование продолжается. Окончательные выводы о безопасности и эффективности препарата Авегра® будут сделаны после завершения исследования.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ЗАО «БИОКАД». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by JSC "BIOCAD". During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2020 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
2. Ohhara Y, Fukuda N, Takeuchi S, et al. Role of targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(9):642-55. DOI:10.4251/wjgo.v8.i9.642
3. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2020;3s2 (том 10).22 [Fedyanin Mlu, Gladkov OA, Gordeev SS, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniu raka obodochnoi kishki i rektosigmoidnogo soedineniia. Zlokachestvennye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2020;3s2 (tom 10).22 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22
4. Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Ельснукеева Х.М., и др. Необходимо ли добавлять антиангиогенную терапию к химиотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене BRAF? Результаты систематического обзора и мета-анализа. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(2):36-44 [Fedyanin MYu, Polyanskaya EM, Elnukaeva HM, et al. Is it necessary to add anti-angiogenic therapy to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer and BRAF mutation? The systematic review and meta-analysis results. *Malignant tumours*. 2020;10(2):36-44 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-2-3
5. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С., и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(4):59-69 [Tryakin AA, Fedyanin MYu, Tsukanov AS, et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Malignant tumours*. 2019;9(4):59-69 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69
6. Fedyanin M, Tryakin A, Vybarava A, et al. Maintenance therapy following first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer: toxicity and efficacy-single-institution experience. *Med Oncol*. 2015;32(1):429. DOI:10.1007/s12032-014-0429-2

7. Jang HJ, Kim BJ, Kim JH, Kim Hsu. The addition of bevacizumab in the first-line treatment for metastatic colorectal cancer: an updated meta-analysis of randomized trials. *Oncotarget*. 2017; 8(42):73009-16.
8. Орлов С.В., Фогт С.Н., Шустова М.С. Успешная регистрация отечественного биоаналога бевацизумаба – новые возможности эффективной терапии больных неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого. *Исследования и практика в медицине*. 2015;2(4):132-6 [Orlov SV, Fogt SN, Shustova MS. Successful registration of domestic bioanalogue of bevacizumab – new opportunities for effective treatment of patients with non-squamous cell non-small cell lung cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2015;2(4):132-6 (in Russian)]. DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-4-132-136
9. Федянин М.Ю., Моисеенко Ф.В., Лядова М.А., и др. Независимое наблюдательное исследование по оценке токсичности и эффективности биоаналога бевацизумаба во 2-й линии лечения метастатического рака толстой кишки в рутинной клинической практике. *Тазовая хирургия и онкология*. 2021;11(1):11-20 [Fedyanin MYu, Moiseenko FV, Lyadova MA, et al. Toxicity and efficacy of biosimilar bevacizumab in the second-line therapy for metastatic colon cancer in routine clinical practice: results of an independent observational study. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology*. 2021;11(1):11-20 (in Russian)]. DOI:10.17650/2686-9594-2021-11-1-11-20
10. Common terminology criteria for adverse Events (CTCAE) v5.0 published: November 27, 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcaE_v5_Quick_reference_8.5x11.pdf. Accessed: 15.06.2021
11. Marmorino F, Rossini D, Lonardi S, et al. Impact of age and gender on the safety and efficacy of chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1969-77. DOI:10.1093/annonc/mdz403
12. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Individual patient data meta-analysis of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2020;JCO2001225. DOI:10.1200/JCO.20.01225
13. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2013-9. DOI:10.1200/JCO.2007.14.9930
14. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol*. 2009;20(11):1842-7. DOI:10.1093/annonc/mdp233
15. Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist*. 2012;17(12):1486-95. DOI:10.1634/theoncologist.2012-0190



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021