

№1

TOM.
VOL. 24

2022

Современная Онкология

| Journal of Modern
Oncology

| тема номера

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

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

Современная Онкология

modernonco.orscience.ru

Том 24, №1, 2022

«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, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

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

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

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

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

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: 7500 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

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

modernonco.orscience.ru

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

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

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

Все права защищены. 2022 г.

Издатель:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Наталья Лазарева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

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@omnidocor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор: Маргарита Капелович

Литературные редакторы-корректоры:

Полина Правдилова, Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Лариса Капырина

Типография: ООО «РПК «ЗЕТАПРИНТ»

115088, Москва, 2-й Южнопортовый пр.,
д. 26А, стр. 31



Journal of Modern Oncology

modernonco.orscience.ru

Vol. 24, No. 1, 2022

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, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vitalii V. Omel'ianovskii, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Research Financial Institute, Moscow, 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

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

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, 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

Founder: Meditsinskoe izdaniya

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

Circulation: 7500 copies.

Catalogue "Pressa Rossi" 45140.

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

Information for authors at modernonco.orscience.ru

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

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

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

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited

without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2022.

Publisher: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106

127055, Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Natalia Lazareva

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

n.lazareva@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor: Margarita Kapelovich

Literary Editors-proofreaders:

Polina Pravdikova, Mariia Manziuk

Design and layout: Larisa Kapyrina

Printing House: RPK ZETAPRINT

26A-31 Yuzhnoportovoy 2nd proezd,
Moscow, Russia



**CONSILIUM
MEDICUM**

OmniDoctor.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Обзор

Биобанк ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России как ресурс для проведения исследований в области персонифицированной медицины

О.И. Кит, С.В. Тимофеева, А.О. Ситковская, И.А. Новикова, Е.Н. Колесников

Оригинальная статья

Клинико-морфологические особенности опухолей молочной железы с мутациями *PIK3CA* у российских больных: наблюдательное исследование

Т.Н. Соколова, Т.И. Соловьева, С.Н. Алексахина, Г.А. Янус, А.Ю. Горяинова, М.И. Глузман, Р.В. Орлова, А.И. Стукань, Р.А. Зуков, А.В. Зюзюкина, Ю.Н. Мурунова, А.В. Султанбаев, Е.Н. Воробьева, Л.М. Михеевич, В.Н. Пылив, А.Н. Лысенко, З.К. Хачмамук, А.Е. Козлов, С.Ю. Бахарева, Ш.Г. Парсян, Е.И. Россоха, Л.Д. Осидзе, И.С. Шумская, А.В. Агаева, Т.А. Касмынина, В.В. Клименко, К.Т. Ахметгареева, А.А. Вахитова и др.

Новости

Ведение пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы: данные рандомизированных исследований и клинической практики

Эксперты: М.Б. Стенина, М.А. Фролова, Л.Г. Жукова

Оригинальная статья

Влияние препарата дурвалумаб на достижение целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» при распространенном мелкоклеточном раке легкого

В.В. Ряженев, С.В. Орлов, О.И. Ивахненко

Клиническое наблюдение

Осимертиниб и рутинная практика: опыт применения препарата в различных клинических ситуациях при метастатическом немелкоклеточном раке легкого с мутацией в гене *EGFR*

С.В. Орлов, П.Л. Балдин, Н.В. Дюжева, А.В. Кречетова, А.А. Мордовский, А.Н. Московченко, Н.Э. Мусаева, О.В. Романчук

Клиническое наблюдение

Атезолизумаб в 1-й линии метастатического немелкоклеточного рака легкого.

Клинический опыт применения

Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова

Оригинальная статья

Лапароскопические резекции печени и ободочной кишки при синхронных метастазах колоректального рака: серия наблюдений

В.К. Лядов, А.Н. Москаленко, Н.Н. Брицкая

Новости

Терапия лимфопролиферативных заболеваний в эру COVID-19: сложности и решения

Эксперты: Е.Н. Мисюрин, Е.А. Барях Е.А., L. Pagano

Оригинальная статья

Иммуно-морфологическая характеристика костного мозга у больных раком яичников

А.М. Кожоналиева, С.В. Чулкова, И.С. Стилиди, Е.В. Артамонова, И.В. Поддубная, О.П. Колбачкая, Н.А. Купрышина, А.В. Егорова, Н.Н. Тупицын

CLINICAL ONCOLOGY

6

Review

The biobank of the National Medical Research Centre for Oncology as a resource for research in the field of personalized medicine

Oleg I. Kit, Sofia V. Timofeeva, Anastasiya O. Sitkovskaya, Inna A. Novikova, Evgeniy N. Kolesnikov

12

Original Article

Clinical and morphological features of breast tumors with *PIK3CA* mutations in Russian patients: Observational study

Tatyana N. Sokolova, Tatyana I. Solov'eva, Svetlana N. Aleksakhina, Grigori A. Janus, Alla Yu. Goryainova, Mark I. Gluzman, Rashida V. Orlova, Anastasiya I. Stukan', Ruslan A. Zukov, Alena V. Zyuzukina, Yulia N. Murunova, Aleksandr V. Sultanbaev, Elena N. Vorobeva, Leonid M. Mikhaevich, Victoria N. Pyliv, Anna N. Lysenko, Zarema K. Khachmamuk, Andrey E. Kozlov, Sergey Yu. Bakharev, Shahen G. Parsyan, Elena I. Rossokha, Leri D. Osidze, Irina S. Shumskaya, Anna V. Agaeva, Tatiana A. Kasmynina, Veronika V. Klimenko, Kamila T. Akhmetgareeva, Almira A. Vakhitova et al.

24

News

Management of patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: data of randomized trials and real-world evidence

Experts: Marina B. Stenina, Mona A. Frolova, Liudmila G. Zhukova

30

Original Article

Assessment of the impact of the use of durvalumab for the treatment of advanced small cell lung cancer on the achievement of the target "reduction in mortality from neoplasms"

Vasilii V. Ryazhenov, Sergey V. Orlov, Oksana I. Ivakhnenko

41

Case Report

Osimertinib and routine practice: the experience of the drug application in different clinical situations in case of metastatic non-small cell lung cancer with an *EGFR* mutation

Sergey V. Orlov, Pavel L. Baldin, Natalia V. Diuzeva, Anastasia V. Kretcheta, Aleksey A. Mordovskiy, Aleksandr N. Moskovchenko, Natalia E. Musaeva, Olga V. Romanchuk

50

Case Report

Atezolizumab in the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer. Clinical experience of the drug application

Nikolai A. Ognerubov, Tatiana S. Antipova

61

Original Article

Laparoscopic resections of the liver and the colon in patients with synchronous colorectal metastases: a case series

Vladimir K. Lyadov, Aleksei N. Moskalenko, Natalia N. Britskaia

66

News

Therapy of lymphoproliferative diseases in the era of COVID-19: challenges and solutions

Experts: Elena N. Misyurina, Elena A. Baryakh, Livio Pagano

73

Original Article

Immuno-morphological characteristics of bone marrow in patients with ovarian cancer: Clinical trial

Aichurok M. Kozhonalieva, Svetlana V. Chulkova, Ivan S. Styliidi, Elena V. Artamonova, Irina V. Poddubnaya, Olga P. Kolbatskaya, Natalya A. Kupryshina, Angelina V. Egorova, Nikolai N. Tupitsyn

Оригинальная статья

Эффективность и безопасность применения препарата эмпегфилграстим (Экстимия®, БИОКАД) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты второго промежуточного анализа многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY

Е.С. Нестерова, А.Ф. Сайдуллаева, Д.Г. Шерстнев, Т.В. Шелехова, Т.Ю. Клиточенко, Г.Н. Хусаинова, И.Б. Лысенко, И.С. Лялина, М.В. Демченкова, С.А. Орлова, А.В. Пройдаков, М.В. Бетрозова, Н.В. Фадеева, А.А. Гофман, Я.М. Марченко, С.В. Волошин, Е.А. Пашнева, В.О. Саржевский, Д.Г. Ищанов, И.В. Поддубная

80

Original Article

Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases who receive cytotoxic therapy: results of LEGERITY, the second interim analysis of multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study

Ekaterina S. Nesterova, Aleksandra F. Saydullaeva, Dmitry G. Sherstnev, Tatiana V. Shelekhova, Tatiana Yu. Klitochenko, Gulnara N. Khusainova, Irina B. Lysenko, Irina S. Lyalina, Marina V. Demchenkova, Svetlana A. Orlova, Andrei V. Proydakov, Madina V. Betrozova, Natalia V. Fadeeva, Alina A. Gofman, Yana M. Marchenko, Sergey V. Voloshin, Elena A. Pashneva, Vladislav O. Sarzhevsky, Damir G. Ishchanov, Irina V. Poddubnaya

Обзор

Комплексная реабилитация онкологических пациентов

Е.В. Гамеева, А.М. Степанова, Г.А. Ткаченко, О.В. Гриднев, С.В. Свиридов, А.Е. Шестопалов

90

Review

Comprehensive rehabilitation of cancer patients: A review

Elena V. Gameeva, Aleksandra M. Stepanova, Galina A. Tkachenko, Oleg V. Gridnev, Sergey V. Sviridov, Aleksandr E. Shestopalov

Оригинальная статья

Факторы, ассоциированные со степенью накопления ^{99m}Tc-МИБИ при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ в опухолях околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе: одномоментное сравнительное исследование

К.Ю. Слащук, М.В. Дегтярев, П.О. Румянцев, О.Ю. Реброва, А.Р. Елфимова, Л.С. Селиванова, Н.Г. Мокрышева

98

Original Article

Factors associated with the degree of ^{99m}Tc-MIBI accumulation in parathyroid glands neoplasms during planar scintigraphy and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism: cross-sectional comparative study

Konstantin Yu. Slashchuk, Mikhail V. Degtyarev, Pavel O. Rumyantsev, Olga Yu. Rebrova, Alina R. Elfimova, Lilia S. Selivanova, Nataliya G. Mokrysheva

Оригинальная статья

Собственный опыт применения леватиниба у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в условиях реальной клинической практики на базе ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62»

М.В. Волконский, Р.С. Жихорев, Т.А. Макаркина, В.М. Филиппова, Ю.В. Васильева, А.А. Акопян, Т.А. Железкова

106

Original Article

Own Experience of Using Lenvatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice based on Moscow City Oncological Hospital №62

Mikhail V. Volkonsky, Roman S. Zhikhorev, Tatiana A. Makarkina, Viktoriia M. Filippova, Yuliya V. Vasileva, Arshak A. Akopyan, Tatyana A. Zhelezkova

Лекция

Современный подход к лечению онко-ассоциированных венозных тромбоэмболических осложнений

С.А. Федоров, Л.М. Целоусова, А.П. Медведев, Р.А. Дерябин, С.В. Гамаюнов

110

Lecture

A modern approach to the treatment of cancer-associated venous thromboembolic complications: a lecture

Sergey A. Fedorov, Lada M. Tselousova, Alexander P. Medvedev, Roman A. Deryabin, Sergey V. Gamayunov

Оригинальная статья

Качество и продолжительность жизни как основные приоритеты пациентов с распространенным раком молочной железы, получающих лекарственную терапию. Результаты социологического исследования

А.А. Коломейцева, С.Е. Бокова

115

Original Article

Quality of life and overall survival are primary priorities of patients with advanced breast cancer: results of sociological research

Alina A. Kolomeytseva, Svetlana E. Bokova

Оригинальная статья

NGAL и KIM-1 – ранние мочевые биомаркеры нефротоксичности, опосредованной цисплатином: обсервационное исследование

К.С. Гречухина, Н.В. Чеботарева, Л.Г. Жукова, А.С. Дорофеев, Т.Н. Краснова

119

Original Article

NGAL and KIM-1 – early urinary biomarkers of nephrotoxicity mediated by cisplatin: Observational study

Katerina S. Grechukhina, Natalia V. Chebotareva, Liudmila G. Zhukova, Alexey S. Dorofeev, Tatiana N. Krasnova

Оригинальная статья

Нутритивная поддержка на периоперационном этапе лечения пациентов онкологического профиля

Е.В. Гамеева, А.М. Степанова, В.Э. Хороненко, О.В. Гриднев, С.В. Свиридов, А.Е. Шестопалов

125

Original Article

Nutritional support in the perioperative period of treatment of cancer patients: Retrospective cohort study

Elena V. Gameeva, Aleksandra M. Stepanova, Victoria E. Khoronenko, Oleg V. Gridnev, Sergey V. Sviridov, Aleksandr E. Shestopalov

Сотрудничество

Страница Кокрейновской библиотеки

133

Collaboration

The Cochrane Library page

Юбилей

Биобанк ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России как ресурс для проведения исследований в области персонифицированной медицины

О.И. Кит, С.В. Тимофеева✉, А.О. Ситковская, И.А. Новикова, Е.Н. Колесников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Биобанки представляют собой платформу для инновационных биомедицинских исследований в области трансляционной и персонифицированной медицины. Важным аспектом для проведения широкомасштабных исследований в области геномики, транскриптомики, протеомики является наличие выборки задокументированных образцов высокой разрешающей способности. Биобанки решают проблему формирования групп пациентов различных нозологий в пределах интересующей популяции и предоставляют клиническую и лабораторную информацию по каждому образцу. Цель данной статьи – описать работу биобанка ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России в рамках существующих проектов и собранных коллекций. В обзоре рассмотрены основные этапы систематизированной работы биобанка, описаны методы пробоподготовки различных типов биологического материала, а также приведена статистика собранных коллекций. На сегодняшний день преобладающая часть депозитария состоит из образцов тканей пациентов с диагнозами злокачественных новообразований толстой кишки – 24% и желудка – 23% от общего количества образцов тканей, в то время как количество образцов тканей рака поджелудочной железы составляет 10%, а рака пищевода и рака молочной железы – по 22%. Помимо образцов тканей в биобанке ФГБУ «НМИЦ онкологии» хранятся 24 клеточные линии человеческого происхождения и коллекция из 200 образцов микробиоты, из них 100 – от пациентов с диагнозом рак легкого и 100 – от условно здоровых доноров. В настоящее время на биоматериале из собранных коллекций биобанка выполнены исследования по поиску прогностических биомаркеров и потенциальных мишеней для таргетной терапии методом высокопроизводительного секвенирования у пациентов с диагностированным раком поджелудочной железы и раком мозга. Таким образом, коллекции играют важную роль для исследований в области персонифицированной медицины, обеспечивая раннюю диагностику и эффективные методы лечения каждому пациенту.

Ключевые слова: биобанк, персонифицированная медицина, онкология, биомаркер

Для цитирования: Кит О.И., Тимофеева С.В., Ситковская А.О., Новикова И.А., Колесников Е.Н. Биобанк ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России как ресурс для проведения исследований в области персонифицированной медицины. Современная Онкология. 2022;24(1):6–11. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201384

Введение

В последние десятилетия ранняя диагностика рака стала одним из основных направлений исследований в онкологии [1]. Секвенирование генома человека в 2001 г. проложило новый путь для изучения рака с улучшенным молекулярным профилированием, геномными и протеомными исследованиями [2]. Данная технология позволила глубже исследовать механизмы рака, от клеточного до субклеточного и молекулярного уровней, дав начало персонифицированной медицине [3]. Крупномасштабные исследования в данной области требуют объемных выборок биоматериала и данных пациентов для статистических анализов и разработок новых гипотез. Однако довольно часто исследовательские группы сталкиваются с проблемой формирования групп пациентов по той или иной нозологии в пределах научных лабораторий, региона или страны. Биобанки, или биорепо- зитории, в свою очередь, являются надежным решением такой

проблемы, так как накопленные там образцы уже содержат клиническую и лабораторную информацию о пациентах, патологиях, типах собранных тканей, проверке качества биобразцов и температурных режимах криоконсервации [4].

На сегодняшний день в мировом сообществе создано множество биорепо- зиторий, в которых образцы разделяют по расе, популяции, типу, стадии и степени различных видов рака на основе клинических данных пациентов [5]. Помимо относительно небольших биобанков, созданных научными группами, существуют сети очень обширных и известных биобанков, часто финансируемых государством и доступных для исследовательских целей. Так, например, в России существует Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО), которая по информации на август 2021 г. насчитывает порядка 27 биобанков, в числе которых – биобанк ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (nasbio.ru). В Европе находится сеть биобанков

Информация об авторах / Information about the authors

✉Тимофеева Софья Владимировна – науч. сотр. лаб. клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: timofeeva.sophia@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5945-5961

Кит Олег Иванович – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, ген. дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: onko-sekretar@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3061-6108

Ситковская Анастасия Олеговна – зав. лаб. клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: grankina.anastasia@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6035-1756

Новикова Инна Арнольдовна – канд. мед. наук, зам. ген. дир. по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: novikovainna@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-6496-9641

Колесников Евгений Николаевич – канд. мед. наук, зав. отд.-нием абдоминальной онкологии № 1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии»

✉Sofia V. Timofeeva – Res. Officer, National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: timofeeva.sophia@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5945-5961

Oleg I. Kit – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: onko-sekretar@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3061-6108

Anastasiya O. Sitkovskaya – Head of Cell Technology Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: grankina.anastasia@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6035-1756

Inna A. Novikova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: novikovainna@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-6496-9641

Evgeniy N. Kolesnikov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology

The biobank of the National Medical Research Centre for Oncology as a resource for research in the field of personalized medicine: A review

Oleg I. Kit, Sofia V. Timofeeva✉, Anastasiya O. Sitkovskaya, Inna A. Novikova, Evgeniy N. Kolesnikov

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Biobanks are the platform for innovative biomedical research in the field of translational and personalized medicine. The important aspect for conducting large-scale research in the field of genomics, transcriptomics, proteomics is the availability of a sample information of the documented high-resolution samples. The biobanks solve the problem of forming groups of patients with different nosology within the population of interest and provide clinical and laboratory information on each sample. The aim of this article is to describe the Biobank processes of the National Medical Research Centre for Oncology within the framework of existing projects and build up collections. The review discusses the main stages of the systematized biobank process, describes the methods of sample preparation of different types of biological material, and also provides statistics of the build up collections. To this date, the predominant part of the depository consists of tissue samples of patients diagnosed with colorectal cancer 24% and stomach cancer 23% of the total number of tissue samples, while the number of tissue samples of pancreatic cancer is 10%, and esophageal cancer and breast cancer – 22%. In addition to tissue samples, the biobank of the National Medical Research Centre for Oncology stores 24 cell lines of a human origin and the collection of 200 microbiota samples: 100 are from patients diagnosed with lung cancer and 100 from conditional healthy donors. Currently, the studies have been performed on biomaterial from the biobank build up collections to search for prognostic biomarkers and potential targets for targeted therapy by using high-throughput sequencing in patients diagnosed with pancreatic cancer and brain cancer. Thus, the collections play an important role for research in the field of personalized medicine, providing early diagnosis and effective treatment for each patient.

Keywords: biobank, personalized medicine, oncology, biomarker, Russia

For citation: Kit OI, Timofeeva SV, Sitkovskaya AO, Novikova IA, Kolesnikov EN. The biobank of the National Medical Research Centre for Oncology as a resource for research in the field of personalized medicine: A review. Journal of Modern Oncology. 2021;24(1):6–11. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201384

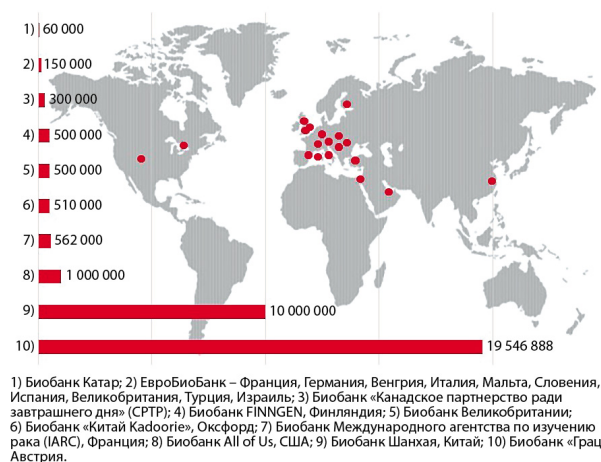
Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium (BBMRI-ERIC), которая объединяет 325 биобанков из 20 стран Европы, а также EuroBioBank (www.eurobiobank.org), который включает 22 биобанка. В Азии располагается Национальный биобанк Кореи (NBK), который интегрирован с 17 региональными корейскими биобанками. Однако больше всего биобанков находится в США. В 2017 г. сформировано 636 биорепоzitорийев на территории США [6]. Еще одной ведущей организацией в области биобанкирования в Европе является European Association for Predictive, Preventive & Personalised Medicine (EPMA), которая представлена в 54 странах мира, активно продвигая проекты по персонализированной медицине в биологических науках и практической медицине [7, 8].

В мае 2018 г. на сайте biobanking.com опубликован топ-лист 10 крупнейших биобанков мира (рис. 1).

Биобанк ФГБУ «НМИЦ онкологии» представляет собой отдельную инфраструктуру с большими сложными коллекциями биологических образцов, дополненными обширными и хорошо аннотированными клиническими и патологическими данными о пациентах, включая медицинские изображения, патологическую гистологию и молекулярный анализ [9].

Коллекции образцов криохранилища формировались в зависимости от задач и проектов ФГБУ «НМИЦ онкологии» с постоянным каталогизированием, включая штрихкодирование, ведение баз по клинической информации о пациентах от нескольких отделений и систематизированное заполнение Freezer Pro (база криостативов). Впоследствии информацию использовали для различных генетических и молекулярных исследований, включающих корреляции генотип-фенотип, перекрестные исследования, исследования «случай-контроль» и когортные исследования. Для обеспечения конфиденциальности и анонимности все образцы

Рис. 1. Крупнейшие биобанки мира по версии biobanking.com.
Fig. 1. The largest biobanks in the world according to biobanking.com.



коллекций были зашифрованы в соответствии с внутренней кодировкой проектов ФГБУ «НМИЦ онкологии». Также при сборе проб пациент всегда был проинформирован о целях исследования, важности его участия в исследованиях рака, потенциальных рисках и шансах отказа в любой момент в будущем.

Сбор, обработка и хранение биоматериала

Стабильность работы биобанка на сегодняшний день сохраняется благодаря разработанным алгоритмам действий подразделений исследовательских и клинических групп, включающих сбор клинической информации, биологического материала, пробоподготовку, контроль качества биообразцов,

Рис. 2. Схема работы Биобанка.
Fig. 2. The scheme of Biobank processes.



хранение, а также соблюдение правовых норм и правил, связанных с конфиденциальностью пациентов (рис. 2).

Кровь

Чтобы гарантировать как количество (например, выход ДНК), так и качество (например, неповрежденную ДНК) образца, мы учитывали этапы предварительной обработки исходного материала, такие как центрифугирование или добавление стабилизирующих агентов для ингибирования деградации ДНК в образце. Для сбора цельной крови на базе биобанка ФГБУ «НМИЦ онкологии» использовали пробирки с К2ЭДТА. Несмотря на то что гепариновые пробирки широко используются для определения уровней гормонов или холестерина в повседневной клинической практике, они не являются предпочтительными для молекулярных анализов. Раствор К2ЭДТА сохраняет клетки и ингибирует активность ДНКазы; его применение дает более высокие концентрации ДНК, сохраняя качество образцов [10]. Наряду с цельной кровью для молекулярных исследований используют сыворотку или плазму крови для анализов внеклеточной ДНК, белков или гормонов [11]. Транспортировку крови из отделений в криохранилище осуществляли в криоконтейнере с жидким азотом. Все образцы крови в ФГБУ «НМИЦ онкологии» хранятся при температуре от -80°C.

Примерами крупных биобанков с коллекциями образцов крови онкологических больных являются Биобанк Велико-

Рис. 3. Распределение основной группы пациентов по национальной принадлежности, n=100.
Fig. 3. Distribution of the main group of patients by nationality, n=100.

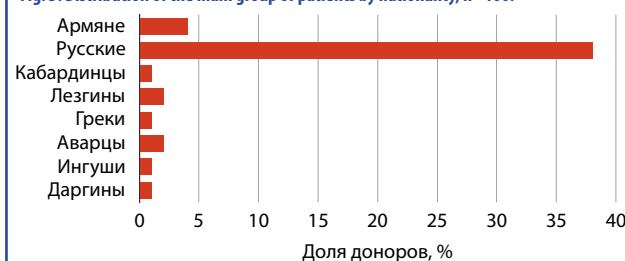
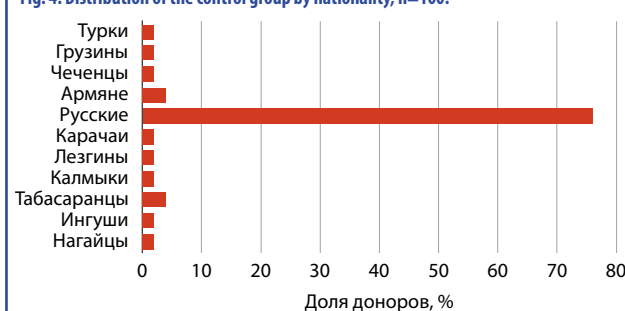


Рис. 4. Распределение контрольной группы по национальной принадлежности, n=100.
Fig. 4. Distribution of the control group by nationality, n=100.



британии [12], Биобанк Японии [13], Викторианский биобанк рака [14] и Канадская сеть репозитория опухолей [15].

Микробиота

Образцы микробиоты используют для исследований иммунного ответа, таргетной терапии, поиска биомаркеров, а также для трансплантации фекальной микробиоты, как было показано в работе E. Terveer и соавт. [16]. В основном микробиоту генотипируют методом секвенирования нового поколения (NGS), используя в качестве маркера 16S рРНК [17]. Ген 16S рРНК кодирует прокариотическую небольшую 30S субъединицу 70S рибосомного комплекса у большинства бактерий и архей. Последовательность гена состоит из высококонсервативных сайтов связывания праймера и 9 переменных областей (V_1-V_9). Большинство протоколов генотипирования на основе 16S рРНК используют V_5-V_6 , V_3-V_4 [18].

При отборе образцов важно минимизировать время забора биоматериала и использовать ресурсы асептической лаборатории, поскольку изменения температуры, влажности или других факторов могут загрязнить образцы [19, 20]. Состав микробов нестабилен с момента взятия пробы, поэтому немедленное замораживание считается обязательным [21]. В исследовании фекальной микробиоты человека было показано, что быстрое охлаждение при -80°C и добавление криоконсерванта сохраняют разнообразие микробиоты, которое значительно изменяется при хранении в сухом виде при 4°C [22, 23].

Так, на базе биобанка ФГБУ «НМИЦ онкологии» в рамках проекта «Создание банка биообразцов сыворотки крови и фекалий здоровых доноров и больных раком легкого с различным течением и определение в них содержания кинуренинов, адипокинов и цитокинов» сформирована коллекция из 200 образцов микробиоты, из них 100 – от пациентов с диагнозом рака легкого и 100 – от условно здоровых доноров. Биоматериал хранили при температуре +4°C после забора в течение 24 ч, далее замораживали при -80°C в криоконсерванте (25% раствор глицерина) для длительного хранения.

Согласно данным в выборках контрольной и основной групп подавляющим большинством были доноры русской национальности. На рис. 3, 4 представлено распределение по национальной принадлежности.

Рис. 5. Гендерный состав пациентов и доноров контрольной группы.
Fig. 5. Gender composition of patients and donors of the control group.

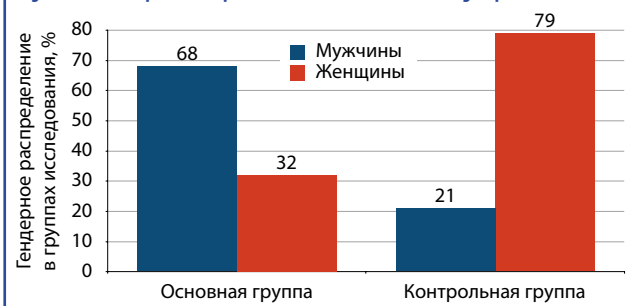
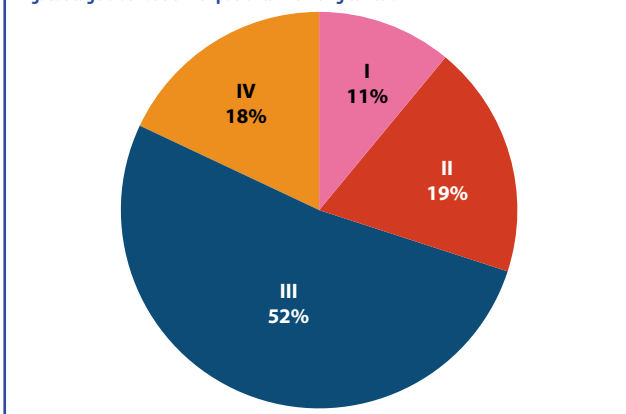


Рис. 6. Распределение пациентов по стадиям заболевания рака легкого.
Fig. 6. Stage distribution for patients with lung cancer.



Гендерно-возрастной состав пациентов и доноров контрольной группы, вошедших в исследование, представлен на рис. 5. Средний возраст пациентов составил 60,48 года с диапазоном вариации от 36 до 81 лет. Средний возраст условно здоровых доноров составил 31,92 года с диапазоном вариации от 23 до 62 лет.

В основной группе пациентов мужского пола было больше – 68% в отличие от контрольной группы, где число условно здоровых доноров женского пола составило 79%.

Распределение пациентов основной группы по стадиям заболевания рака легкого представлено на рис. 6.

В исследовании преобладали больные с III стадией рака легкого, на их долю приходилось 52% выборки. Доля пациентов на терминальной, IV стадии заболевания составила 18%, а доля пациентов со II стадией заболевания – 19%. В исследованной выборке уровень пациентов на ранней стадии I не превышал 11% (рис. 7).

Депонирование образцов свежемороженых опухолевых тканей

В ходе стандартной операционной процедуры по резекции органа врач-хирург передавал биоматериал на сухом льду в течение 10–20 мин в патологоанатомическое отделение в комплекте с информированным согласием от пациента и выпиской из истории болезни. Далее врач-патологоанатом вырезал 4 равных образца опухолевой ткани и 2 условно здоровой, находящихся на максимальном удалении от опухоли, размерами не менее 0,5×0,5×0,5 см. Одновременно производился зеркальный забор материала для стандартного гистологического исследования. Образцы ткани в криопробирках помещали в жидкий азот, а затем в криохранилище в пары жидкого азота на долгосрочное хранение при температуре хранения от -150 до -196°C.

Критерии включения материала в исследование: размер ткани не менее 0,5×0,5×0,5 см; доля опухолевых клеток в образце не менее 20%; соблюдение временного интервала заморозки образца в жидком азоте не более 20 мин с момента экстракции образца в операционной.

Рис. 7. Распределение пациентов основной группы по TNM классификации заболевания рака легкого.
Fig. 7. Distribution of patients of the main group according to the lung cancer TNM classification.

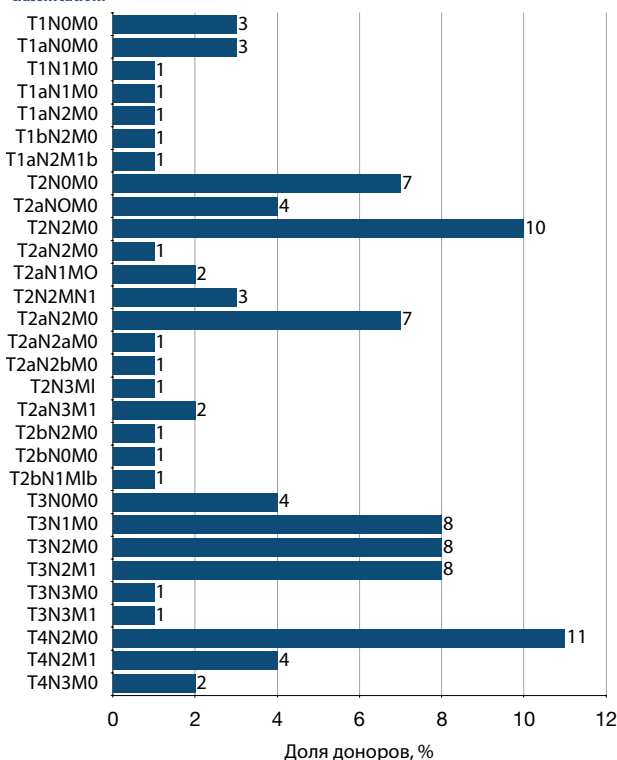
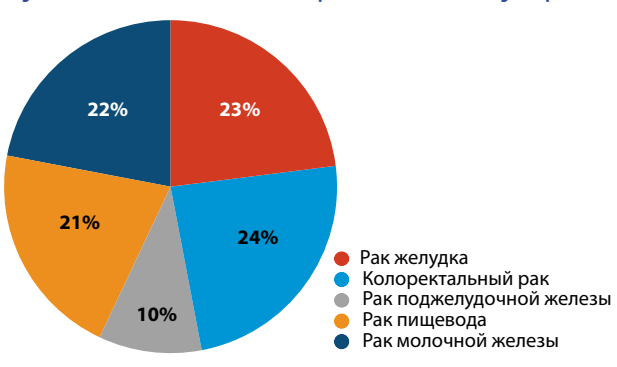


Рис. 8. Распределение образцов свежемороженых тканей по локализации злокачественного процесса.
Fig. 8. Distribution of fresh frozen tissue samples derived from the malignant process.



Гистологически верифицированные парные образцы свежемороженых биоптатов были депонированы в коллекцию биобанка от 1834 пациентов со следующими злокачественными новообразованиями (рис. 8):

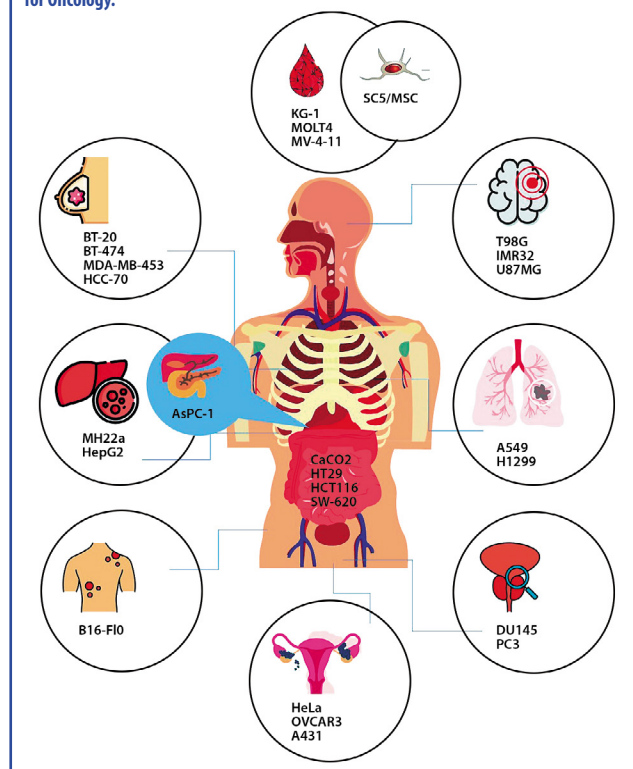
- рак желудка – 424 образца (опухоль/норма);
- колоректальный рак – 438 образцов (опухоль/норма);
- рак поджелудочной железы – 195 образцов (опухоль/норма);
- рак пищевода – 380 образцов (опухоль/норма);
- рак молочной железы – 397 образцов (опухоль/норма).

Таким образом, преобладающая часть депозитария состоит из образцов тканей пациентов с диагнозами злокачественных новообразований толстой кишки и желудка.

Коллекции клеточных линий

В биорепозитории ФГБУ «НМИЦ онкологии» содержатся коллекции первичных и иммортализованных клеточных линий. Первичные клеточные линии получали из послеоперационного материала, отобранного в ходе удаления опухолей. Для создания первичных культур исполь-

Рис. 9. Иммутированные клеточные линии биобанка ФГБУ «НМИЦ онкологии». Fig. 9. Immortalized cell lines of the biobank of the National Medical Research Centre for Oncology.



зовали методы первичных эксплантатов, ферментативной диссоциации или механической дезагрегации [24, 25].

Все коллекционные клеточные линии свободны от контаминантов (экзогенных вирусов, микоплазм и L-форм бактерий) и культивируются без антибиотиков. В коллекцию входит 24 клеточных линий человеческого происхождения (рис. 9).

Заключение

Биобанки — это сложная система хранения биологических образцов и связанных с ними данных, имеющих особое значение для прикладных и фундаментальных исследований. На материале образцов тканей нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и глиальных опухолей различной степени злокачественности были выполнены исследования по определению прогностических биомаркеров и потенциальных мишеней для таргетной терапии методом высокопроизводительного секвенирования [26, 27].

Таким образом, данные коллекций биобанка играют важную роль для персонализированной медицины, обеспечивая раннюю диагностику и эффективные методы лечения каждому пациенту.

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Smittenaar CR, Petersen KA, Stewart K, Moitt N. Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035. *Br J Cancer*. 2016;115(9):1147-155. DOI:10.1038/bjc.2016.304
- Swede H, Stone CL, Norwood AR. National population-based biobanks for genetic research. *Genet Med*. 2007;9(3):141-9. DOI:10.1097/gim.0b013e3180330039
- Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018;109(6):952-63. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.05.006
- Драпкина О.М. Российская «Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию» — инструмент интеграции российских биобанков и повышения эффективности биомедицинских исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2757 [Drapkina OM. Russian National Association of Biobanks and Biobanking Specialists — a tool for integrating Russian biobanks and increasing the efficiency of biomedical research. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2757 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2757
- Braun KL, Tsark JU, Powers A, et al. Cancer patient perceptions about biobanking and preferred timing of consent. *Biopreserv Biobank*. 2014;12(2):106-12. DOI:10.1089/bio.2013.0083
- Patil S, Majumdar B, Awan KH, et al. Cancer oriented biobanks: A comprehensive review. *Oncol Rev*. 2018;12(1):357. DOI:10.4081/oncol.2018.357
- Coppola L, Cianflone A, Grimaldi AM, et al. Biobanking in health care: evolution and future directions. *J Transl Med*. 2019;17(1):172. DOI:10.1186/s12967-019-1922-3
- Liu A, Pollard K. Biobanking for Personalized Medicine. *Adv Exp Med Biol*. 2015;864:55-68. DOI:10.1007/978-3-319-20579-3_5
- Самохина И.В., Сагалянц А.Б. Работа в условиях пандемии COVID-19 — опыт биобанка ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2741 [Samokhina IV, Sagalyants AB. Work within the COVID-19 pandemic — the experience of the biobank of the National Medical Research Center of Oncology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2741 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2741
- Kotikalapudi R, Patel RK. Comparative study of the influence of EDTA and sodium heparin on long term storage of cattle DNA. *Cell J*. 2015;17(1):181-6. DOI:10.22074/cellj.2015.526
- Sidstedt M, Hedman J, Romsos EL, et al. Inhibition mechanisms of hemoglobin, immunoglobulin G, and whole blood in digital and real-time PCR. *Anal Bioanal Chem*. 2018;410(10):2569-83. DOI:10.1007/s00216-018-0931-z
- UK Biobank, 2007. Protocol for A Large-Scale Prospective Epidemiological Resource. UK Biobank Coordinating Centre; Stockport, UK: Protocol No: UKBB-PROT-09-06 (Main Phase).
- Nagai A, Hirata M, Kamatani Y, et al. Overview of the BioBank Japan Project: Study design and profile. *J Epidemiol*. 2017;27(3S):S2-8. DOI:10.1016/j.je.2016.12.005
- Victorian Cancer Biobank, 2020. Available at: <https://viccancerbiobank.org.au/> Accessed: 30.10.2021.
- Canadian Tissue Repository Network, 2020. Available at: <https://www.ctrnet.ca/> Accessed: 30.10.2021.
- Terveer EM, van Beurden YH, Goorhuis A, et al. How to: Establish and run a stool bank. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(12):924-30. DOI:10.1016/j.cmi.2017.05.015
- Pel J, Leung A, Choi WWY, et al. Rapid and highly-specific generation of targeted DNA sequencing libraries enabled by linking capture probes with universal primers. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208283. DOI:10.1371/journal.pone.0208283
- Woo PC, Lau SK, Teng JL, et al. Then and now: use of 16S rDNA gene sequencing for bacterial identification and discovery of novel bacteria in clinical microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(10):908-34. DOI:10.1111/j.1469-0691.2008.02070.x
- Thomas T, Gilbert J, Meyer F. Metagenomics — a guide from sampling to data analysis. *Microb Inform Exp*. 2012;2(1):3. DOI:10.1186/2042-5783-2-3

20. Salter SJ, Cox MJ, Turek EM, et al. Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses. *BMC Biol.* 2014;12:87. DOI:10.1186/s12915-014-0087-z
21. Cuthbertson L, Rogers GB, Walker AW, et al. Time between collection and storage significantly influences bacterial sequence composition in sputum samples from cystic fibrosis respiratory infections. *J Clin Microbiol.* 2014;52(8):3011-6. DOI:10.1128/JCM.00764-14
22. Choo JM, Leong LE, Rogers GB. Sample storage conditions significantly influence faecal microbiome profiles. *Sci Rep.* 2015;5:16350. DOI:10.1038/srep16350
23. Smirnova DV, Zalomova LV, Zagainova AV, et al. Cryopreservation of the human gut microbiota: Current state and perspectives. *Int J Med Microbiol.* 2019;309(5):259-69. DOI:10.1016/j.ijmm.2019.06.001
24. Межевова И.В., Ситковская А.О., Кит О.И. Первичные культуры опухолевых клеток: современные методы получения и поддержания in vitro. *Южно-российский онкологический журнал.* 2020;1(3):36-49 [Mezhevova IV, Sitkovskaya AO, Kit OI. Primary tumor cell cultures: current methods of obtaining and subcultivation. *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(3):36-49 (in Russian)]. DOI:10.37748/2687-0533-2020-1-3-4
25. Шамова Т.В., Ситковская А.О., Росторгуев Э.Е., и др. Получение первичных клеточных линий глиальных опухолей. *Пермский медицинский журнал.* 2020;37(5):79-89 [Shamova TV, Sitkovskaya AO, Rostorguev EE, et al. Preparation of primary glial tumor cell lines. *Permskii meditsinskii zhurnal.* 2020;37(5):79-89 (in Russian)]. DOI:10.17816/pmj37579%89
26. Кит О.И., Гвалдин Д.Ю., Трифанов В.С., и др. Молекулярно-генетические особенности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Генетика.* 2020;56(1):142-60 [Kit OI, Gvaldin DY, Trifanov VS, et al. Molecular-genetic features of pancreatic neuroendocrine tumors. *Russian Journal of Genetics.* 2020;56(1):142-60 (in Russian)]. DOI:10.31857/S001667582002006X
27. Кит О.И., Пушкин А.А., Росторгуев Э.Е., и др. Дифференциальная экспрессия 15-ти генов в глиальных опухолях различной степени злокачественности. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;5:230 [Pushkin AA, Timoshkina NN, Rostorguev EE, et al. Expression status of 15th genes in glial tumors of the brain. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2019;5:230 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022



Клинико-морфологические особенности опухолей молочной железы с мутациями *PIK3CA* у российских больных: наблюдательное исследование

Т.Н. Соколова^{✉1}, Т.И. Соловьева¹, С.Н. Алексахина^{1,2}, Г.А. Янус^{1,2}, А.Ю. Горяинова³, М.И. Глузман^{4,5}, Р.В. Орлова^{4,5}, А.И. Стукань³, Р.А. Зуков⁶, А.В. Зюзюкина⁶, Ю.Н. Мурунова⁷, А.В. Султанбаев⁸, Е.Н. Воробьева⁹, Л.М. Михеевич⁴, В.Н. Пылив¹⁰, А.Н. Лысенко¹¹, З.К. Хачмамук³, А.Е. Козлов¹², С.Ю. Бахарев¹³, Ш.Г. Парсян⁴, Е.И. Россоха¹³, Л.Д. Осидзе⁴, И.С. Шумская¹⁴, А.В. Агаева¹⁵, Т.А. Касмынина¹⁶, В.В. Клименко¹, К.Т. Ахметгареева¹⁷, А.А. Вахитова^{4,5}, М.Д. Чакхчиева¹⁸, В.Н. Дмитриев¹⁹, Я.И. Бакшун²⁰, А.Е. Васильев²¹, Д.Д. Гасымлы²², Н.А. Кравченко²³, Д.А. Максимов²⁴, А.И. Нестерова^{25,26}, И.О. Шарвашидзе⁴, К.Х. Гадзаова²⁷, Г.Г. Рахманкулова¹⁵, З.М. Хамгоков²⁸, И.К. Амирханова²⁹, Л.В. Бембеева⁴, В.И. Владимиров³⁰, О.Л. Петренко³¹, Н.Г. Рускова²⁰, Е.Л. Серикова⁴, К.С. Субботина³², С.А. Ткаченко³³, В.Л. Чанг³⁴, С.П. Эрдниев³⁵, В.С. Барбара³⁶, А.В. Василевская³⁷, Ю.В. Михеева^{5,38}, Н.О. Попова³⁹, Е.П. Старцева¹⁵, А.В. Фатеева⁴⁰, Д.Ю. Юкальчук²³, А.А. Гречкина⁴⁰, Х.С. Мусаева⁴¹, С.В. Одинцова⁴², А.С. Стельмах⁴³, П.И. Хабибулаева⁴¹, А.Г. Хлобыстина⁴, К.А. Швайко⁴⁴, Е.А. Басова¹⁶, И.А. Богомолова¹⁷, М.Б. Болиева²⁷, В.Е. Гольдберг³⁹, М.В. Кибишева²⁸, К.В. Меньшиков⁸, Д.В. Рязанов⁴⁵, М.Л. Степанова⁴⁶, Я.А. Удалова⁴⁷, А.В. Шкрадюк⁴⁸, Я.С. Чапко¹⁵, А.А. Щукина¹², И.М. Хабриев⁴⁹, Д.В. Киртбая⁵⁰, А.М. Дегтярев⁵⁰, А.А. Епхийев²⁷, Я.А. Тюгина⁵¹, М.А. Мурачуев⁵², А.В. Того^{1,2}, А.Г. Иевлева^{1,2}, Е.Н. Имянитов^{1,2,53}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

⁴СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия;

⁷БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия;

⁸ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», Уфа, Россия;

⁹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

¹⁰БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия;

¹¹ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия;

¹²ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер», Тула, Россия;

¹³КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

Информация об авторах / Information about the authors

✉Соколова Татьяна Николаевна – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: stretanya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0537-7478

Соловьева Татьяна Ильинична – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: tatab0x@yandex.ru

Алексахина Светлана Николаевна – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: abyshevasv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2149-7728

Янус Григорий Аркадьевич – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: octavedoctor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9844-4536

Горяинова Алла Юрьевна – зав. координационным отд. лекарственного обеспечения, врач-онколог ГБУЗ КОД №1. E-mail: mashelueva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7127-7945

Глузман Марк Игоревич – врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД, доц. каф. онкологии медицинского фак-та ФГБОУ ВПО СПбГУ. E-mail: lok2008@list.ru; ORCID: 0000-0002-8965-8364

Орлова Рашида Вахидовна – д-р мед. наук, проф., главный специалист по клин. онкологии, врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД, зав. каф. онкологии медицинского фак-та ФГБОУ ВПО СПбГУ. E-mail: orlova_rashida@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4447-9458

Стукань Анастасия Игоревна – канд. мед. наук, врач-онколог координационного отд. лекарственного обеспечения ГБУЗ КОД №1. E-mail: joliet86@bk.ru; ORCID: 0000-0002-0698-7710

Зуков Руслан Александрович – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: zukov_rus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7210-3020

Зюзюкина Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: alena-vz@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6758-4800

Мурунова Юлия Николаевна – канд. мед. наук, врач-онколог БУ «Сургутская окружная клиническая больница». E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0299-980X

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, врач-онколог ГАУЗ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

✉Tatyana N. Sokolova – oncologist, Petrov National Research Center of Oncology. E-mail: stretanya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0537-7478

Tatyana I. Solov'eva – oncologist, Petrov National Research Center of Oncology. E-mail: tatab0x@yandex.ru

Svetlana N. Aleksakhina – oncologist, Petrov National Research Center of Oncology. E-mail: abyshevasv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2149-7728

Grigori A. Janus – oncologist, Petrov National Research Center of Oncology. E-mail: octavedoctor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9844-4536

Alla Yu. Goryainova – Department Head, oncologist, Clinical Oncological Dispensary №1. E-mail: mashelueva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7127-7945

Mark I. Gluzman – oncologist, City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg University. E-mail: lok2008@list.ru; ORCID: 0000-0002-8965-8364

Rashida V. Orlova – D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg University. E-mail: orlova_rashida@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4447-9458

Anastasiya I. Stukan' – Cand. Sci. (Med.), Clinical Oncological Dispensary №1. E-mail: joliet86@bk.ru; ORCID: 0000-0002-0698-7710

Ruslan A. Zukov – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: zukov_rus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7210-3020

Alena V. Zyuzukina – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: alena-vz@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6758-4800

Yulia N. Murunova – Cand. Sci. (Med.), Surgut District Clinical Hospital. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0299-980X

Aleksandr V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

- ¹⁴ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия;
- ¹⁵ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия;
- ¹⁶ОГБУЗ «Онкологический диспансер», Биробиджан, Россия;
- ¹⁷ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» ФМБА России, Димитровград, Россия;
- ¹⁸ГБУ «Республиканский онкологический диспансер им. Г.М. Ведзижева», Плиево, Россия;
- ¹⁹ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», Белгород, Россия;
- ²⁰ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», Кострома, Россия;
- ²¹ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия;
- ²²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия;
- ²³ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия;
- ²⁴ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;
- ²⁵ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия;
- ²⁶ОГАОУ ВО «Казанский (приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;
- ²⁷ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия – Алания, Владикавказ, Россия;
- ²⁸ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;
- ²⁹ГБУЗ ВО «Вологодский областной онкологический диспансер», Вологда, Россия;
- ³⁰ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер», Пятигорск, Россия;
- ³¹ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», Калининград, Россия;
- ³²ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», Петрозаводск, Россия;
- ³³ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер», Калуга, Россия;
- ³⁴ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;
- ³⁵ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия;
- ³⁶ГБУЗ КО «Областная клиническая больница», Калининград, Россия;
- ³⁷ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия;
- ³⁸СПб ГБУЗ «Клиническая больница Свяителя Луки», Санкт-Петербург, Россия;
- ³⁹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия;
- ⁴⁰ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия;
- ⁴¹ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», Грозный, Россия;
- ⁴²ООО «ЕвроСитиКлиник», Санкт-Петербург, Россия;
- ⁴³ОГБУЗ «Мурманский областной онкологический диспансер», Мурманск, Россия;
- ⁴⁴ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия;
- ⁴⁵ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер», Рязань, Россия;
- ⁴⁶ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;
- ⁴⁷ГБУ РО «Онкологический диспансер», Таганрог, Россия;
- ⁴⁸ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», Симферополь, Россия;
- ⁴⁹ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Назрань, Россия;
- ⁵⁰ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия;
- ⁵¹ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», Иваново, Россия;
- ⁵²ГБУ РД «Республиканский онкологический центр», Махачкала, Россия;
- ⁵³ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

Воробьева Елена Николаевна – врач-онколог ГБУЗ ЧОКЦияМ.
E-mail: vorobeva.elena.doc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2317-9691

Михаевич Леонид Михайлович – врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД.
E-mail: 9119484518m@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0029-7441

Пылив Виктория Николаевна – врач-онколог БУ «Окружная клиническая больница».
E-mail: 7777@86.ru; ORCID: 0000-0003-0475-0872

Лысенко Анна Николаевна – врач-онколог ГБУЗ СК СККОД. E-mail: anyutadoctor@yandex.ru

Хачмамук Зарема Казбековна – врач-онколог диспансерно-поликлинического отд-ния ГБУЗ КОД №1. E-mail: zarema2332@icloud.com; ORCID: 0000-0001-7745-4631

Козлов Андрей Евгеньевич – врач-онколог ГУЗ ТОКОД. E-mail: andrei.kozlov88@gmail.com

Бахарев Сергей Юрьевич – зав. отд-нием патологической анатомии, врач-патологоанатом КГБУЗ АКОД. E-mail: bachero@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0429-8804

Парсян Шаген Гарегинович – врач-онколог ГБУЗ ГКОД. E-mail: shah-parsian@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1557-3736

Россоха Елена Ивановна – канд. мед. наук, зав. отд-нием дневного стационара КГБУЗ АКОД. E-mail: rossokha_e@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5303-3012

Осидзе Лери Джамалович – врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД. E-mail: dlinniiparahod@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2500-7730

Elena N. Vorobeva – oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: vorobeva.elena.doc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2317-9691

Leonid M. Mikhaevich – oncologist, City Clinical Oncology Dispensary.
E-mail: 9119484518m@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0029-7441

Victoria N. Pyliv – oncologist, District Clinical Hospital. E-mail: 7777@86.ru; ORCID: 0000-0003-0475-0872

Anna N. Lysenko – oncologist, Regional Oncological Dispensary. E-mail: anyutadoctor@yandex.ru

Zarema K. Khachmamuk – oncologist, Clinical Oncological Dispensary №1.
E-mail: zarema2332@icloud.com; ORCID: 0000-0001-7745-4631

Andrey E. Kozlov – oncologist, Tula Regional Clinical Oncological Dispensary.
E-mail: andrei.kozlov88@gmail.com

Sergey Yu. Bakharev – Department Head, pathologist, Altai Regional Oncological Dispensary.
E-mail: bachero@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0429-8804

Shahen G. Parsyan – oncologist, City Clinical Oncological Dispensary.
E-mail: shah-parsian@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1557-3736

Elena I. Rossokha – Cand. Sci. (Med.), Altai Regional Oncological Dispensary.
E-mail: rossokha_e@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5303-3012

Leri D. Osidze – oncologist, City Clinical Oncology Dispensary.
E-mail: dlinniiparahod@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2500-7730

Аннотация

Обоснование. В 2020 г. рак молочной железы (РМЖ) вышел на первое место в структуре онкологической заболеваемости в мире. Наиболее частой разновидностью РМЖ являются положительные по гормональным рецепторам HER2-отрицательные (HR+ HER2-) опухоли, в 25–40% которых обнаруживаются мутации в онкогене *PIK3CA*, кодирующем каталитическую субъединицу белка PI3K. Такие новообразования поддаются лечению комбинацией фулвестранта и ингибитора PI3K аллелисиба. Известно, что мутации *PIK3CA* оказывают влияние на множество характеристик опухолевой клетки и демонстрируют ассоциации с разными клинико-биологическими параметрами РМЖ.

Цель. Дать характеристику частоты и спектра мутаций *PIK3CA* у российских пациенток с HR+/HER2- распространенным РМЖ, а также изучить ассоциации мутаций *PIK3CA* с клинико-морфологическими параметрами опухоли.

Материалы и методы. В образцах опухолевой ткани 694 пациенток с HR+ HER2- первично метастатическим или рецидивирующим РМЖ, получавших любую линию противоопухолевой терапии в период с декабря 2020 по июнь 2021 г. в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации, были проанализированы экзоны 7, 9 и 20 гена *PIK3CA*. Для поиска мутаций использовали высокоточный анализ кинетики плавления ПЦР-амплификата, аллель-специфическую ПЦР, секвенирование по методу Сэнгера и цифровую капельную ПЦР. Сравнение частоты мутаций в разных подгруппах РМЖ было выполнено с помощью точного критерия Фишера. У-критерий Манна-Уитни применяли для сравнения возраста на момент постановки диагноза у пациенток с разными статусами *PIK3CA*. Для анализа связи статуса *PIK3CA* и степени дифференцировки опухоли применяли тест Кохрана-Армитажа для линейных трендов. Разграничение на люминальный А и люминальный В экспрессионный подтип выполняли при помощи суррогатных иммуногистохимических маркеров согласно рекомендациям St.-Gallen (2013).

Результаты. Мутации выявлены в 220/694 (32%) случаях HR+/HER2- распространенного РМЖ. На три наиболее частые миссенс-замены в гене *PIK3CA* (p.E542K, p.E545K и p.H1047R) пришлось 190/220 (86%) мутаций. Обнаружены ассоциации мутаций *PIK3CA* с люминальным А подтипом РМЖ, низким индексом пролиферации, малым размером первичной опухоли, отсутствием признаков наследственного рака. Обнаружена ассоциация мутаций киназного домена *PIK3CA* (p.H1047R) с необычно поздними рецидивами местно-распространенных РМЖ и с неславянским этническим происхождением пациенток.

Заключение. Частота и спектр мутаций *PIK3CA* в российской популяции в целом совпадают с данными крупных мировых исследований. Особенности распределения повреждений *PIK3CA* в неславянских этнических группах нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: рак молочной железы, HR+/HER2- рак молочной железы, подтипы рака молочной железы, PI3K, *PIK3CA*, скрининг, аллелисиб, клинико-морфологические параметры опухоли

Для цитирования: Соколова Т.Н., Соловьева Т.И., Алексахина С.Н., Янус Г.А., Горяинова А.Ю., Глузман М.И., Орлова Р.В., Стукач А.И., Зуков Р.А., Зюзюкина А.В., Мурунова Ю.Н., Султанбаев А.В., Воробьева Е.Н., Михеевич Л.М., Пылиев В.Н., Лысенко А.Н., Хачмамук З.К., Козлов А.Е., Бахарев С.Ю., Парсян Ш.Г., Россоха Е.И., Осидзе Л.Д., Шумская И.С., Агаева А.В., Касмынина Т.А., Клименко В.В., Ахметгареева К.Т., Вахитова А.А., Чахкиева М.Д., Дмитриев В.Н., Бакшун Я.И., Васильев А.Е., Гасымлы Д.Д., Кравченко Н.А., Максимов Д.А., Нестерова А.И., Шарвашидзе И.О., Гадзаова К.Х., Рахманкулова Г.Г., Хамгоков З.М., Амирханова И.К., Бембеева Л.В., Владимиров В.И., Петренко О.Л., Рускова Н.Г., Серикова Е.Л., Субботина К.С., Ткаченко С.А., Чанг В.Л., Эрдниев С.П., Барбара В.С., Василевская А.В., Михеева Ю.В., Попова Н.О., Старцева Е.П., Фатеева А.В., Юкальчук Д.Ю., Гречкина А.А., Мусаева Х.С., Одинцова С.В., Стельмах А.С., Хабибулаева П.И., Хлобыстина А.Г., Швайко К.А., Басова Е.А., Богомолова И.А., Болиева М.Б., Гольдберг В.Е., Кибишева М.В., Меньшиков К.В., Рязанов Д.В., Степанова М.Л., Удалова Я.А., Шкрадюк А.В., Чапко Я.С., Шукина А.А., Хабриев И.М., Киртбая Д.В., Дегтярев А.М., Епхивев А.А., Тюгина Я.А., Мурачуев М.А., Того А.В., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Клинико-морфологические особенности опухолей молочной железы с мутациями *PIK3CA* у российских больных: наблюдательное исследование. Современная Онкология. 2022;24(1):12–23. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435

Информация об авторах / Information about the authors

Шумская Ирина Сергеевна – врач-онколог, рук. химиотерапевтической службы стационара №1 ГБУЗ НО НОКОД. E-mail: medicanns@mail.ru

Агаева Анна Викторовна – зав. патологоанатомическим отд-нием ГБУ АО АКОД. E-mail: agaeva@onko29.ru; ORCID: 0000-0002-6121-274X

Касмынина Татьяна Александровна – врач-онколог ОГБУЗ «Онкологический диспансер»

Клименко Вероника Викторовна – канд. мед. наук, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: veronika30081987@mail.ru

Ахметгареева Камила Тагировна – врач-онколог ФГБУ ФНЦРиО. E-mail: dr.camilaahmetgareeva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0773-1239

Вахитова Альмира Альбердовна – аспирант каф. онкологии медицинского фак-та ФГБОУ ВПО СПбГУ, врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД. E-mail: alberdovna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1321-3657

Чахкиева Мадина Джабраиловна – врач-онколог ГБУ «РОД им. Г.М. Ведзиева». E-mail: nurulnabi77@mail.ru

Дмитриев Вадим Николаевич – д-р мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием химиотерапии ОГБУЗ БОД. E-mail: vadd@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5523-5718

Бакшун Яна Игоревна – врач-онколог ОГБУЗ КОД. E-mail: mikobacteria@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8584-6299

Васильев Алексей Евгеньевич – врач-онколог, химиотерапевт ГБУЗ ООКОД. E-mail: orenonco.vasiliev@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0385-6798

Гасымлы Дюня Джамил кызы – врач-онколог КГБУЗ «ККОД им. А.И. Крыжановского». E-mail: dgasyimly@gmail.com

Irina S. Shumskaya – oncologist, Head of the chemotherapy service, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: medicanns@mail.ru

Anna V. Agaeva – Department Head, Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary. E-mail: agaeva@onko29.ru; ORCID: 0000-0002-6121-274X

Tatiana A. Kasmylnina – oncologist, Oncological Dispensary

Veronika V. Klimenko – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Research Center of Oncology. E-mail: veronika30081987@mail.ru

Kamila T. Akhmetgareeva – oncologist, Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology. E-mail: dr.camilaahmetgareeva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0773-1239

Almira A. Vakhitova – Graduate Student, Saint Petersburg University, City Clinical Oncology Dispensary. E-mail: alberdovna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1321-3657

Madina D. Chakhkheva – oncologist, Vedzizhev Republican Oncological Dispensary. E-mail: nurulnabi77@mail.ru

Vadim N. Dmitriev – D. Sci. (Med.), Belgorod Oncological Dispensary. E-mail: vadd@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5523-5718

Yana I. Bakshun – oncologist, Kostroma Oncological Dispensary. E-mail: mikobacteria@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8584-6299

Alexey E. Vasiliev – oncologist, chemotherapist, Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: orenonco.vasiliev@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0385-6798

Dunya D. Gasyimly – oncologist, Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: dgasyimly@gmail.com

Clinical and morphological features of breast tumors with *PIK3CA* mutations in Russian patients: Observational study

Tatyana N. Sokolova^{✉1}, Tatyana I. Solov'eva¹, Svetlana N. Aleksakhina^{1,2}, Grigori A. Janus^{1,2}, Alla Yu. Goryainova³, Mark I. Gluzman^{4,5}, Rashida V. Orlova^{4,5}, Anastasiya I. Stukan³, Ruslan A. Zukov⁶, Alena V. Zyuzukina⁶, Yulia N. Murunova⁷, Aleksandr V. Sultanbaev⁸, Elena N. Vorobeva⁹, Leonid M. Mikhaevich⁴, Victoria N. Pyliv¹⁰, Anna N. Lysenko¹¹, Zarema K. Khachmamuk³, Andrey E. Kozlov¹², Sergey Yu. Bakharev¹³, Shahen G. Parsyan⁴, Elena I. Rossokha¹³, Leri D. Osidze⁴, Irina S. Shumskaya¹⁴, Anna V. Agaeva¹⁵, Tatiana A. Kasmynina¹⁶, Veronika V. Klimenko¹, Kamila T. Akhmetgareeva¹⁷, Almira A. Vakhitova^{4,5}, Madina D. Chakhkheva¹⁸, Vadim N. Dmitriev¹⁹, Yana I. Bakshun²⁰, Alexey E. Vasiliev²¹, Dunya D. Gasimly²², Nadezhda A. Kravchenko²³, Dmitriy A. Maksimov²⁴, Alfia I. Nesterova^{25,26}, Ineza O. Sharvashidze⁴, Kristina Kh. Gadzaova²⁷, Galina G. Rakhmankulova¹⁵, Zaur M. Khamgokov²⁸, Irina K. Amirkhanova²⁹, Ludmila V. Bembeeva⁴, Vladimir I. Vladimirov³⁰, Oleg L. Petrenko³¹, Natalia G. Ruskova²⁰, Ekaterina L. Serikova⁴, Ksenia S. Subbotina³², Svetlana A. Tkachenko³³, Victor L. Chang³⁴, Sanal P. Erdniev³⁵, Victoria S. Barbara³⁶, Anna V. Vasilevskaya³⁷, Yulia V. Mikheeva^{5,38}, Nataliya O. Popova³⁹, Ekaterina P. Startseva¹⁵, Anastasia V. Fateeva⁴⁰, Denis Yu. Yukalchuk²³, Anna A. Grechkina⁴⁰, Khedi S. Musayeva⁴¹, Svetlana V. Odintsova⁴², Alena S. Stelmakh⁴³, Petimat I. Khabibulaeva⁴¹, Alina G. Khlobystina⁴, Kseniya A. Shvaiko⁴⁴, Elena A. Basova¹⁶, Irina A. Bogomolova¹⁷, Marina B. Bolieva²⁷, Victor E. Goldberg³⁹, Marianna V. Kibisheva²⁸, Konstantin V. Menshikov⁸, Dmitrii V. Ryazanov⁴⁵, Mariya L. Stepanova⁴⁶, Yana A. Udalova⁴⁷, Aleksandr V. Shkradyuk⁴⁸, Yana S. Chapko¹⁵, Anna A. Shchukina¹², Idris M. Khabriev⁴⁹, Dmitrii V. Kirtbaya⁵⁰, Alexey M. Degtyarev⁵⁰, Aleksandr A. Epkhiev²⁷, Yana A. Tyugina⁵¹, Mirza A. Murachuev⁵², Aleksandr V. Togo^{1,2}, Aglaya G. Iyevleva^{1,2}, Evgenii N. Imyanitov^{1,2,53}

¹Petrov National Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Clinical Oncological Dispensary №1, Krasnodar, Russia;

⁴City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

⁵Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia;

⁶Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

⁷Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia;

⁸Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia;

⁹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

¹⁰District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia;

¹¹Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary, Stavropol, Russia;

¹²Tula Regional Clinical Oncological Dispensary, Tula, Russia;

Информация об авторах / Information about the authors

Кравченко Надежда Анатольевна – врач-онколог ГБУЗ ООД.
E-mail: n.kravchenko38@yandex.ru

Максимов Дмитрий Анатольевич – врач-онколог ГБУЗ ТОКОД.
E-mail: dr.maksimovda@mail.ru

Нестерова Альфия Ирековна – канд. мед. наук, доц. каф. хирургии акушерства-гинекологии ИФМиБ ФГАОУ ВО КФУ, врач-онколог ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». E-mail: haalfy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4880-4353

Шарвашидзе Инеза Отарьевна – врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД

Гадзаова Кристина Хасановна – врач-онколог ГБУЗ РОД. E-mail: lady.onko@yandex.ru

Рахманкулова Галина Геннадьевна – врач-онколог ГБУ АО АКОД. E-mail: magvai_29@mail.ru

Хамгоков Заур Магомедович – врач-онколог ГБУЗ РОД. E-mail: zaur0779@inbox.ru

Амирханова Ирина Камильевна – зав. поликлиники, врач-онколог БУЗ ВО ВООД.
E-mail: kor3009@yandex.ru

Бембеева Людмила Владимировна – врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД.
E-mail: bembevaluda@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-4473-3049

Владимиров Владимир Иванович – д-р мед. наук, врач-онколог ГБУЗ СК ПМОД.
E-mail: vladvlad@megalog.ru; ORCID: 0000-0002-7375-8950

Петренко Олег Леонидович – врач-онколог ГБУЗ КО ЦГКБ. E-mail: Petrenko-oleg78@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6482-1698

Рускова Наталия Геннадьевна – врач-онколог ОГБУЗ КООД. E-mail: natasha85doc@mail.ru

Nadezhda A. Kravchenko – oncologist, Regional Cancer Dispensary.
E-mail: n.kravchenko38@yandex.ru

Dmitriy A. Maksimov – oncologist, Tver Regional Clinical Oncological Dispensary.
E-mail: dr.maksimovda@mail.ru

Alfia I. Nesterova – Cand. Sci. (Med.), Kazan Federal University, Segal Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: haalfy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4880-4353

Ineza O. Sharvashidze – oncologist, City Clinical Oncology Dispensary

Christina H. Gadzaova – oncologist, Republican Oncological Dispensary.
E-mail: lady.onko@yandex.ru

Galina G. Rakhmankulova – oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary.
E-mail: magvai_29@mail.ru

Zaur M. Khamgokov – oncologist, Republican Oncological Dispensary. E-mail: zaur0779@inbox.ru

Irina K. Amirkhanova – Head of the polyclinic, oncologist, Vologda Regional Oncological Dispensary. E-mail: kor3009@yandex.ru

Ludmila V. Bembeeva – oncologist, City Clinical Oncology Dispensary.
E-mail: bembevaluda@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-4473-3049

Vladimir I. Vladimirov – D. Sci. (Med.), Pyatigorsk Interdistrict Oncological Dispensary.
E-mail: vladvlad@megalog.ru; ORCID: 0000-0002-7375-8950

Oleg L. Petrenko – oncologist, Central City Clinical Hospital. E-mail: Petrenko-oleg78@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6482-1698

Natalia G. Ruskova – oncologist, Kostroma Regional Oncological Dispensary.
E-mail: natasha85doc@mail.ru

- ¹³Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russia;
- ¹⁴Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia;
- ¹⁵Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk, Russia;
- ¹⁶Oncological Dispensary, Birobidzhan, Russia;
- ¹⁷Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Dimitrovgrad, Russia;
- ¹⁸Vedizhev Republican Oncological Dispensary, Plievo, Russia;
- ¹⁹Belgorod Oncological Dispensary, Belgorod, Russia;
- ²⁰Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma, Russia;
- ²¹Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russia;
- ²²Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Krasnoyarsk, Russia;
- ²³Regional Oncological Dispensary, Irkutsk, Russia;
- ²⁴Tver Regional Clinical Oncological Dispensary, Tver, Russia;
- ²⁵Segal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;
- ²⁶Kazan Federal University, Kazan, Russia;
- ²⁷Republican Oncological Dispensary, Vladikavkaz, Russia;
- ²⁸Republican Oncological Dispensary, Nalchik, Russia;
- ²⁹Vologda Regional Oncological Dispensary, Vologda, Russia;
- ³⁰Pyatigorsk Interdistrict Oncological Dispensary, Pyatigorsk, Russia;
- ³¹Central City Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia;
- ³²Republican Oncological Dispensary, Petrozavodsk, Russia;
- ³³Kaluga Regional Clinical Oncological Dispensary, Kaluga, Russia;
- ³⁴Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;
- ³⁵Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;
- ³⁶Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia;
- ³⁷Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russia;
- ³⁸Saint Luke's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;
- ³⁹Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;
- ⁴⁰Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;
- ⁴¹Republican Oncological Dispensary, Grozny, Russia;
- ⁴²EuroCityClinic, Saint Petersburg, Russia;
- ⁴³Murmansk Regional Oncological Dispensary, Murmansk, Russia;
- ⁴⁴Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia;
- ⁴⁵Regional Clinical Oncological Dispensary, Ryazan, Russia;
- ⁴⁶Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia;
- ⁴⁷Oncological Dispensary, Taganrog, Russia;
- ⁴⁸Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary, Simferopol, Russia;
- ⁴⁹Republican Oncological Dispensary, Nazran, Russia;
- ⁵⁰Oncological Dispensary №2, Sochi, Russia;
- ⁵¹Ivanovo Regional Oncological Dispensary, Ivanovo, Russia;
- ⁵²Republican Oncological Center, Mahachkala, Russia;
- ⁵³Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

Серикова Екатерина Леонидовна – врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД. E-mail: kate200591@mail.ru, e.serikova@gkod.org; ORCID: 0000-0001-6933-0030

Субботина Ксения Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ РОД. E-mail: Xenia.ksenia17.04@gmail.com

Ткаченко Светлана Анатольевна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной и химиотерапии, врач-онколог ГБУЗ КО КОКОД. E-mail: sv0959@mail.ru

Чанг Виктор Луисович – врач-онколог ГБУЗ ТООКД. E-mail: ken_baxter@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4799-2687

Эрдниева Санал Петрович – врач-онколог, зав. поликлиникой ГБУЗ ЛОКБ. E-mail: oncosanal@list.ru

Барбара Виктория Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ «Калининградская ОКБ». E-mail: barbara_vs@mail.ru

Василевская Анна Вячеславовна – зав. химиотерапевтическим отд-нием №9, врач-онколог ГБУЗ МО МООД. E-mail: Annavasilevs@rambler.ru

Михеева Юлия Вадимовна – канд. мед. наук, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВПО СПбГУ, врач-онколог, зав. онкологическим отд-нием СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». E-mail: yuliya.mikheeva64@gmail.com

Ekaterina L. Serikova – oncologist, City Clinical Oncology Dispensary. E-mail: kate200591@mail.ru, e.serikova@gkod.org; ORCID: 0000-0001-6933-0030

Xenia S. Subbotina – oncologist, Republican Oncological Dispensary. E-mail: Xenia.ksenia17.04@gmail.com

Svetlana A. Tkachenko – Department Head, oncologist, Kaluga Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: sv0959@mail.ru

Victor L. Chang – oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ken_baxter@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4799-2687

Sanal P. Erdniev – oncologist, Head of the polyclinic, Leningrad Regional Clinical Hospital. E-mail: oncosanal@list.ru

Victoria S. Barbara – oncologist, Regional Clinical Hospital. E-mail: barbara_vs@mail.ru

Anna V. Vasilevskaya – Department Head, oncologist, Moscow Regional Oncological Dispensary. E-mail: Annavasilevs@rambler.ru

Yulia V. Mikheeva – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg University, Saint Luke Clinical Hospital. E-mail: yuliya.mikheeva64@gmail.com

Abstract

Background. By 2020, breast cancer (BC) has become the most frequent malignancy in the world. The most common type of BC is HR+/HER2-negative cancer, 25–40% of which harbors *PIK3CA* mutations that affect the catalytic subunit of the PI3K protein. *PIK3CA* alterations are actionable, as such neoplasms can be treated with a combination of fulvestrant and the PI3K inhibitor alpelisib. As *PIK3CA* mutations have an extremely versatile effect on the characteristics of a tumor cell, numerous associations of *PIK3CA* mutations and various clinico-pathological characteristics of BC can be traced.

Aim. Our aim was to clarify the information on the frequency and spectrum of *PIK3CA* mutations in Russian patients with HR+/HER2- advanced BC, and to study the association of *PIK3CA* mutations with clinical and pathological parameters of BC.

Materials and methods. Tissue samples from 694 patients with HR+/HER2- advanced BC (mixed population of primary metastatic and relapsed tumors) who received any line of anti-cancer treatment in Dec 2020 to June 2021 in Russian Federation were analyzed by high-resolution melting, allele-specific PCR, digital droplet PCR and Sanger sequencing (exons 7, 9, and 20 of the *PIK3CA* gene). Mutation rates in different BC subgroups were compared using the Fisher's exact test. The age at diagnosis in patients with different *PIK3CA* status was compared using the Mann–Whitney U-test. The relationship between the *PIK3CA* status and the degree of tumor differentiation was compared using the Cochran–Armitage test for trends. Luminal A and B BC expression subtypes were distinguished with surrogate IHC markers according to St.-Gallen recommendations (2013).

Results. Mutations were identified in 220/694 (32%) BC patients. The three most frequent missense substitutions in the *PIK3CA* gene (p.E542K, p.E545K, and p.H1047R) accounted for 190/220 (86%) mutations. Associations of *PIK3CA* mutations with luminal A subtype of BC, low proliferation index, small size of the primary tumor, and absence of signs of hereditary cancer were revealed. Associations of mutations in the kinase domain of *PIK3CA* (p.H1047R) with late recurrence of locally advanced BC and with non-Slavic ethnic origin of patients were found.

Conclusion. *PIK3CA* mutation rate of 32% confirms high prevalence of mutation in Russian population, with some differences reflecting the ethnic origin of patients.

Keywords: breast cancer, HR+/HER2- breast cancer, breast cancer subtypes, PI3K, *PIK3CA*, screening, alpelisib, clinical and morphological parameters of the tumor

For citation: Sokolova TN, Solov'eva TI, Aleksakhina SN, Janus GA, Goryainova AY, Gluzman MI, Orlova RV, Stukan' AI, Zukov RA, Zyzyukina AV, Murunova YuN, Sultanbaev AV, Vorobeva EN, Mikhaevich LM, Pylyv VN, Lysenko AN, Khachmamuk ZK, Kozlov AE, Bakharev SY, Parsyan ShG, Rossokha EI, Osidze LD, Shumskaya IS, Agaeva AV, Kasmynina TA, Klimenko VV, Akhmetgareeva KT, Vakhitova AA, Chakhkheva MD, Dmitriev VN, Bakshun YaI, Vasiliev AE, Gasimly DD, Kravchenko NA, Maksimov DA, Nesterova AI, Sharvashidze IO, Gadzaova KKh, Rakhmankulova GG, Khamgokov ZM, Amirkhanova IK, Bembeeva LV, Vladimirov VI, Petrenko OL, Ruskova NG, Serikova EL, Subbotina KS, Tkachenko SA, Chang VL, Erdniev SP, Barbara VS, Vasilevskaya AV, Mikheeva YuV, Popova NO, Startseva EP, Fateeva AV, Yukalchuk DY, Grechkina AA, Musayeva KhS, Odintsova SV, Stelmakh AS, Khabibulaeva PI, Khlobystina AG, Shvaiko KA, Basova EA, Bogomolova IA, Bolieva MB, Goldberg VE, Kibisheva MV, Menshikov KV, Ryazanov DV, Stepanova ML, Udalova YaA, Shkradyuk AV, Chapko YS, Shchukina AA, Khabriev IM, Kirtbaya DV, Degtyarev AM, Epkhiev AA, Tyugina YA, Murachuev MA, Togo AV, Iyevleva AG, Imyanitov EN. Clinical and morphological features of breast tumors with *PIK3CA* mutations in Russian patients: Observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):12–23. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435

Информация об авторах / Information about the authors

Попова Наталья Олеговна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ». E-mail: popova75toms@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5294-778X

Старцева Екатерина Павловна – врач-онколог ГБУ АО АКОД

Фатеева Анастасия Валерьевна – зам. гл. врача по медицинской части, врач-онколог ГБУЗ ПКД. E-mail: ralise@bk.ru

Юкальчук Денис Юрьевич – врач-онколог ГБУЗ ООД. E-mail: dyuyu558@mail.ru

Гречкина Анна Александровна – врач-онколог ГБУЗ ПКД. E-mail: cindercis@mail.ru

Мусаева Хеди Салмановна – врач-онколог ГБУЗ РОД. E-mail: musaeva.onco@mail.ru

Одинцова Светлана Валентиновна – канд. мед. наук, врач-онколог ООО «ЕвроСитиКлиник». E-mail: odin-svet@yandex.ru

Стельмах Алена Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ МОД

Хабидулаева Петимат Исмаиловна – врач-онколог ГБУЗ РОД

Хлобыстина Алина Геннадьевна – врач-онколог СПб ГБУЗ ГКД

Швайко Ксения Анатольевна – врач-онколог ГБУЗ ВОКОД

Басова Елена Анатольевна – врач-онколог ОГБУЗ «Онкологический диспансер»

Богомолова Ирина Александровна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии стационара, врач-онколог ФГБУ «ФНКЦРиО». E-mail: 73bogomolova@gmail.com

Болieва Марина Борисовна – врач-онколог ГБУЗ РОД. E-mail: marina-bolieva1985@mail.ru

Nataliya O. Popova – Cand. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center. E-mail: popova75toms@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5294-778X

Ekaterina P. Startseva – oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary

Anastasia V. Fateeva – Deputy Chief doctor, oncologist, Primorsky Regional Oncological Dispensary. E-mail: ralise@bk.ru

Denis Yu. Yukalchuk – oncologist, Regional Cancer Dispensary. E-mail: dyuyu558@mail.ru

Anna A. Grechkina – oncologist, Primorsky Regional Oncological Dispensary. E-mail: cindercis@mail.ru

Khedi S. Musaeva – oncologist, Republican Oncological Dispensary. E-mail: musaeva.onco@mail.ru

Svetlana V. Odintsova – Cand. Sci. (Med.), EuroCityClinic. E-mail: odin-svet@yandex.ru

Alena S. Stelmakh – oncologist, Murmansk Regional Oncological Dispensary

Petimat I. Khabibulaeva – oncologist, Republican Oncological Dispensary

Alina G. Khlobystina – oncologist, City Clinical Oncology Dispensary

Kseniya A. Shvaiko – oncologist, Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary

Elena A. Basova – oncologist, Oncological Dispensary

Irina A. Bogomolova – Department Head, oncologist, Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology. E-mail: 73bogomolova@gmail.com

Marina B. Bolieva – oncologist, Republican Oncological Dispensary. E-mail: marina-bolieva1985@mail.ru

Обоснование

Мутации в гене *PIK3CA*, кодирующем каталитическую субъединицу p110-α-киназы PI3K – одно из наиболее распространенных драйверных событий в опухолях человека [1, 2]. Разработка таргетных препаратов, направленных на подавление онкогенного каскада PI3K/Akt/mTOR, ведется на протяжении многих лет, однако лишь недавно удалось достичь приемлемых показателей клинической эффективности и профиля побочных эффектов данных средств [3, 4]. Значительным успехом в этой сфере стало одобрение комбинации селективного ингибитора изоформы PI3K-α алпелисиба и стандартной гормональной терапии для лечения метастатического HR+/HER2- рака молочной железы (РМЖ), содержащего мутации *PIK3CA*. Примечательно, что данная схема продемонстрировала клинический эффект в том числе у больных после прогрессирования на терапии, включающей ингибиторы CDK4/6 [5–7]. Частота мутаций *PIK3CA* в этой категории РМЖ может превышать 40% [8]. Хотя монотерапия солидных новообразований PI3K-ингибиторами оказалась неэффективной, можно ожидать, что в составе рационально подобранных комбинаций они найдут применение при иных подтипах РМЖ, а также при иных типах опухолей, например в комбинации с антиандрогенами при люминальном AR+ трижды негативном РМЖ; с трастузумабом при HER2-позитивном РМЖ; с ингибиторами PARP при раке яичника и т.д. [9–11].

Мутации *PIK3CA* влияют на самые разные биологические параметры опухолевых клеток, включая метаболизм жиров, углеводов и аминокислот, профиль секретируемых иммунореактивных цитокинов, стимуляцию клеточного цикла, формирование толерантности к полиплоидии и хромосомной нестабильности и др. [12–14]. Активирующие повреждения *PIK3CA* имеют не только предиктивное, но и прогностическое значение при РМЖ, которое, однако, отличается в разных клинических ситуациях. В то время как данные мутации связаны с благоприятным прогнозом при ранних стадиях РМЖ, они ассоциированы с резистентностью к терапии и неблагоприятным течением заболевания при метастатических HR+ и/или HER2+-карциномах. Вместе с тем пациентки с метастатическим трижды негативным РМЖ, содержащим мутации *PIK3CA*, имеют относительно благоприятный прогноз [15–19].

Мутации, локализующиеся в разных фрагментах гена, неодинаково влияют на свойства мутантного белка PI3K. Замена в спиральном домене (экзон 9) позволяют передавать сигнал по молекулярному каскаду RAS-MAPK независимо от

регуляторной субъединицы PI3K, p85. Белки, содержащие мутации в киназном домене (экзон 20), напротив, нуждаются во взаимодействии с p85 и не зависят от возможности связывания RAS [20]. Наиболее частыми повреждениями *PIK3CA*, на которые приходится более 60% всех мутаций, являются миссенс-замены p.E542K, p.E545K (спиральный домен) и p.H1047R (киназный домен). Эти повреждения могут взаимно дополнять друг друга – охарактеризованы случаи с двумя мутациями, сочетающие активирующие повреждения спирального и киназного домена in cis; опухоли с двойными мутациями, по-видимому, лучше отвечают на анти-PI3K-терапию [8, 21]. Имеются сведения об ассоциации мутаций p.H1047R (но не повреждений спирального домена) с низкой долей полных ответов на терапию антрациклином и таксанами при трижды негативном РМЖ, а также с резистентностью к анти-HER2-терапии HER2-позитивных опухолей [22, 23]. Повреждения в спиральном домене гена демонстрируют ассоциацию с хорошо дифференцированными неоплазмами люминального А экспрессионного подтипа HR+ РМЖ, а также с дольковым гистологическим вариантом [15, 24, 25]. При всех функциональных различиях предиктивное значение указанных двух категорий мутаций в отношении алпелисиба, по-видимому, одинаковое [5]. Помимо мутаций в спиральном и киназном участке *PIK3CA* существуют и более редкие повреждения, затрагивающие домен C2 PI3K (экзон 7 гена). Клинико-биологическая значимость нетипичных мутаций в спиральном и киназном домене, а также редких мутаций в экзоне 7 *PIK3CA* пока полноценно не охарактеризована [8, 26, 27].

Согласно результатам некоторых исследований, частота и структура мутаций *PIK3CA* при РМЖ могут иметь этнические особенности [28–30].

Цель исследования – проанализировать частоту, спектр и клинико-морфологические ассоциации повреждений *PIK3CA* у российских пациенток с РМЖ.

Материалы и методы

В исследование вошли 694 пациентки с HR+/HER2- распространенным РМЖ, получавшие лечение более чем в 50 городах и областных центрах Российской Федерации. Часть из включенных случаев (n=206) была описана нами ранее [31]. Клинико-морфологические характеристики больных представлены в табл. 1. Генотипирование было выполнено согласно опубликованным ранее протоколам [31]. В частности, после микродиссекции архивных об-

Информация об авторах / Information about the authors

Гольдберг Виктор Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зам. дир. НИИ онкологии по научной и лечебной работе, зав. отд.-нием химиотерапии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ». E-mail: goldbergve@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4753-5283

Кибишева Марианна Владимировна – врач-онколог ГБУЗ РОД. E-mail: zareta.alix@yandex.ru

Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, врач-онколог ГАУЗ РКОД. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Рязанов Дмитрий Викторович – врач-онколог ГБУ РО ОКОД

Степанова Мария Леонидовна – врач-онколог ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: Stepanova100992@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5331-1206

Удалова Яна Александровна – врач-онколог ГБУ РО «Онкологический диспансер»

Шкрадюк Александр Викторович – зам. гл. врача по медицинской части ГБУЗ РК «КРОКД им. В.М. Ефетова», гл. внештат. онколог Республики Крым

Чапко Яна Станиславовна – врач-онколог ГБУ АО АКОД

Щукина Анна Александровна – врач-онколог ГУЗ ТОКОД

Хабриев Идрис Мухарбекович – врач-онколог ГБУ РОД. E-mail: oncoicdris@mail.ru

Viktor E. Goldberg – D. Sci. (Med.), Prof., Tomsk National Research Medical Center. E-mail: goldbergve@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4753-5283

Marianna V. Kibisheva – oncologist, Republican Oncological Dispensary. E-mail: zareta.alix@yandex.ru

Konstantin V. Menshikov – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Dmitrii V. Ryzanov – oncologist, Regional Clinical Oncological Dispensary

Mariya L. Stepanova – oncologist, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological). E-mail: Stepanova100992@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5331-1206

Yana A. Udalova – oncologist, Oncological Dispensary

Aleksandr V. Shkradyuk – Deputy Chief doctor, Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary, chief non-staff oncologist

Yana S. Chapko – oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary

Anna A. Shchukina – oncologist, Tula Regional Oncological Dispensary

Idris M. Khabriev – oncologist, Republican Oncological Dispensary. E-mail: oncoicdris@mail.ru

разцов опухолевой ткани и выделения нуклеиновых кислот осуществлялся анализ фрагментов экзонов 7, 9 и 20 гена *PIK3CA*, содержащих «горячие точки мутагенеза», при помощи высокоточного анализа кинетики плавления ПЦР-амплификата (high resolution melting analysis, HRMA). Кроме того, наиболее частые молекулярные дефекты *PIK3CA* (р.Е542К, р.Е545К, р.Н1047Р, р.Н1047Л, р.Н1047У) анализировали при помощи аллель-специфической ПЦР (АС-ПЦР). При наличии отклонений в кривых плавления, не связанных с детектируемыми АС-ПЦР пятью типами мутаций, выполнялось секвенирование по Сэнгеру. Для верификации «пограничных» результатов АС-ПЦР использовали цифровую капельную ПЦР (digital droplet PCR, ddPCR).

Статистический анализ

Сравнение частоты мутаций в разных подгруппах РМЖ было выполнено с помощью точного критерия Фишера. U-критерий Манна–Уитни применялся для сравнения возраста на момент постановки диагноза у пациенток с разными статусами *PIK3CA*. Для анализа связи статуса *PIK3CA* и степени дифференцировки опухоли применялся тест Кохрана–Армитажа для линейных трендов.

Результаты

Мутации *PIK3CA* были обнаружены у 220/694 (32%) пациенток с HR+/HER2- распространенным РМЖ. На долю 3 наиболее частых мутаций пришлось 190/220 (86%) случаев: р.Е542К (38/220, 17%), р.Е545К (40/220, 18%), Н1047Р (112/220, 51%). Еще 3 мутации встретились более чем 1 раз: р.Н1047Л (8/220, 4%), р.Q546К (5/220, 2%) и р.С420R (3/220, 13%), остальные наблюдались в единичных случаях. Всего было выявлено 4 мутации в экзоне 7, 88 мутаций в экзоне 9 и 123 мутации в экзоне 20 гена *PIK3CA*. Кроме того, было обнаружено 5 случаев «двойных» мутаций (табл. 2).

Результаты анализа ассоциаций между присутствием, а также локализацией мутаций *PIK3CA* (спиральный или киназный домен) и клинико-морфологическими особенностями РМЖ представлены в табл. 1. Мутации *PIK3CA* реже наблюдались у больных с крупным размером первичной опухоли (>5 см, Т3 и вовлечением соседних анатомических структур, Т4): 147/410 (36%) vs 47/182 (26%; $p=0,0177$). Они чаще встречались при люминальном А vs В подтипе РМЖ – 51/130 (39%) vs 105/366 (29%; $p=0,0283$), а также в опухолях с низким vs высоким индексом пролиферации – 66/171 (39%) vs 76/266 (29%; $p=0,0362$). Наблюдалась тенденция к увеличению доли *PIK3CA*-мутантных неоплазм в более высокодифференцированных РМЖ ($p=0,08$). Оценивая особенности рецидивирования, мы провели сравнение распределения мутаций *PIK3CA* в поздно рецидивировавших, изначально местно-распространенных РМЖ («индолентный» тип течения болезни) и рано рецидивировавших локализованных

опухолях («агрессивное» течение). Мутации в киназном домене *PIK3CA* оказались ассоциированы с поздними рецидивами местно-распространенных опухолей, т.е. с «индолентным» течением болезни: 7/8 (88%) vs 11/26 (42%; $p=0,0425$). Опухоли с признаками наследственного ракового синдрома (молодой возраст <45 лет), первично-множественные опухоли, наличие семейного анамнеза РМЖ и/или рака яичника) оказались обеднены *PIK3CA*-позитивными случаями: 55/215 (26%) vs 165/479 (34%; $p=0,0218$). Наконец, в образцах, поступивших из национальных республик с преобладанием населения неславянского этнического происхождения (республики Северного Кавказа, Татарстан, Башкортостан), наблюдалась тенденция к снижению доли *PIK3CA*-позитивных неоплазм по сравнению с больными из субъектов Федерации, населенных преимущественно славянами: 16/71 (23%) vs 190/590 (32%; $p=0,1048$). Распределение типов мутаций среди *PIK3CA*-положительных РМЖ у этих категорий пациенток также различалось, преобладали мутации в киназном домене у больных предположительно неславянского происхождения: 102/181 (56%) vs 14/16 (88%; $p=0,0165$).

Обсуждение

В ходе исследования была проанализирована крупная выборка российских больных HR+/HER2- распространенным РМЖ, получавших противоопухолевую терапию в период с декабря 2020 по июнь 2021 г. Частота и структура выявленных мутаций в целом согласуются с мировыми данными [8, 32], хотя встречаемость повреждений *PIK3CA* оказалась ниже (32%), чем в некоторых многоцентровых исследованиях (808/1995, 41%) [33]. Это отличие может быть обусловлено разным соотношением экспрессионных молекулярных подтипов в анализируемых выборках. Так, в когорте The Cancer Genome Atlas (TCGA) частота мутаций *PIK3CA* составляла 45% при люминальном А-подтипе ($n=225$) и 29% – при люминальном В ($n=126$). Мы определяли подтипы РМЖ по суррогатным иммуногистохимическим маркерам и также обнаружили отличия между люминальным А- и В-вариантами: 39% (51/130) vs 29% (105/366); $p=0,028$. В то же время доля пациенток с люминальным А-подтипом в нашей когорте была ниже, чем, например, в крупном европейском исследовании: 22% (130/596) vs 43% (4036/9415) [34].

Хотя в целом каких-либо специфических клинических особенностей *PIK3CA*-статуса в рецептор-позитивном РМЖ у российских больных не наблюдалось, представляется интересной тенденция к более низкой частоте обнаружения *PIK3CA*-ассоциированных неоплазм и преобладанию среди них мутаций в киназном домене у пациенток неславянского происхождения (татары, башкиры и особенно представители различных народов Северного Кавказа). Подобные межэтнические различия в частоте мутаций *PIK3CA*, при-

Информация об авторах / Information about the authors

Киртбая Дмитрий Валикович – врач-онколог ГБУЗ «Онкологический диспансер №2». E-mail: doc.valikovich@yandex.ru

Дегтярев Алексей Михайлович – врач-онколог ГБУЗ «Онкологический диспансер №2». E-mail: onko13@sochi.com

Епхив Александр Алибекович – зав. отд.-нием иммуногистохимической диагностики опухоли ГБУЗ РОД. E-mail: aalibek74@mail.ru

Тюгина Яна Александровна – врач-онколог ОБУЗ ИвООД. E-mail: iana.tiughina.90@mail.ru

Мурачуев Мирза Ажубович – врач-онколог ГБУ РД РОЦ. E-mail: mirza_myrachyev@mail.ru

Того Александр Викторович – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: a_togo@mail.ru

Иевлева Аглая Геннадьевна – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Имянитов Евгений Наумович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», зав. каф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ, ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru; ORCID: 0000-0003-4529-7891

Dmitrii V. Kirtbaya – oncologist, Oncological Dispensary №2. E-mail: doc.valikovich@yandex.ru

Alexey M. Degtyarev – oncologist, Oncological Dispensary №2. E-mail: onko13@sochi.com

Aleksandr A. Epkhiev – Department Head, Republican Oncological Dispensary. E-mail: aalibek74@mail.ru

Yana A. Tyugina – oncologist, Ivanovo Regional Oncological Dispensary. E-mail: iana.tiughina.90@mail.ru

Mirza A. Murachyev – oncologist, Republican Cancer Center. E-mail: mirza_myrachyev@mail.ru

Aleksandr V. Togo – oncologist, Petrov National Research Center of Oncology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: a_togo@mail.ru

Aglaya G. Ievleva – oncologist, Petrov National Research Center of Oncology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Evgenii N. Imyaninov – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Petrov National Research Center of Oncology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru; ORCID: 0000-0003-4529-7891

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики исследованной выборки РМЖ
Table 1. Clinical and pathological features of BC samples

Характеристика	PIK3CA WT (n=474)	PIK3CA MUT (n=220)	Значение p (PIK3CA WT vs MUT) [§]	PIK3CA MUT (экзон 9, n=88)	PIK3CA MUT (экзон 20, n=123)	Значение p (мутации в экзоне 9 vs мутации в экзоне 20) ^{**}
Возраст на момент постановки диагноза (медиана, диапазон)	55 (27–83)	56 (31–92)		55 (31–89)	57 (1–92)	
Гистологический тип Протоковый рак (n=261) Дольковый рак (n=45) Другие (n=32) ND (n=356)	175 (67%) 29 (64%) 27 (84%) 243 (68%)	86 (33%) 16 (36%) 5 (16%) 113 (32%)	0,7345 (протоковый vs дольковый)	33 (41%) 4 (27%) 3 (75%) 48 (35%)	48 (59%) 11 (73%) 1 (25%) 63 (65%)	0,3928 (протоковый vs дольковый)
Размер первичной опухоли (T)^{**} T1 (n=127) T2 (n=283) T3 (n=43) T4 (n=139) ND (n=102)	75 (59%) 188 (66%) 37 (86%) 98 (71%) 76 (75%)	52 (41%) 95 (34%) 6 (14%) 41 (29%) 26 (25%)	0,0177 (T1–T2 vs T3–T4)	22 (43%) 37 (42%) 2 (33%) 17 (43%) 10 (38%)	29 (57%) 51 (58%) 4 (67%) 23 (57%) 16 (62%)	1 (T1–T2 vs T3–T4)
Вовлеченность лимфоузлов (N)^{**} N0 (n=141) N1 (n=208) N2 (n=120) N3 (n=110) ND (n=115)	92 (65%) 142 (68%) 83 (69%) 75 (68%) 82 (71%)	49 (35%) 66 (32%) 37 (31%) 35 (32%) 33 (29%)	0,4707 (N0 vs N1–N3)	19 (38%) 29 (46%) 14 (30%) 11 (29%) 15 (29%)	30 (62%) 34 (54%) 19 (70%) 22 (71%) 18 (71%)	0,7361 (N0 vs N1–N3)
Стадия заболевания^{**} I (n=48) II (n=208) III (n=267) IV (n=83) ND (n=88)	31 (65%) 132 (63%) 185 (69%) 59 (71%) 67 (76%)	17 (35%) 76 (33%) 82 (31%) 24 (29%) 21 (24%)	0,1365 (I–II vs III–IV)	4 (24%) 35 (48%) 31 (41%) 9 (38%) 9 (43%)	13 (76%) 38 (52%) 45 (59%) 15 (62%) 12 (57%)	0,7689 (I–II vs III–IV)
Клиническая ситуация на момент выполнения анализа Рецидив (n=543) БРП <1 года (n=78) БРП 1–3 года (n=131) БРП 3–5 лет (n=60) БРП >5 лет (n=99) ND (n=175) Первично-метастатический рак (n=83) ND (n=6)	366 (67%) 50 (64%) 92 (70%) 41 (68%) 67 (68%) 116 (66%) 59 (71%) 4 (67%)	177 (33%) 28 (36%) 39 (30%) 19 (32%) 32 (32%) 59 (34%) 24 (29%) 2 (33%)	0,3342 (рецидивирующий vs первично-метастатический) 1 (БРП < или >5 лет)	71 (42%) 13 (46%) 17 (46%) 7 (41%) 14 (44%) 20 (36%) 9 (38%) 0 (25%)	97 (58%) 14 (54%) 20 (54%) 10 (59%) 18 (67%) 35 (64%) 15 (62%) 2 (100%)	1 (рецидивирующий vs первично-метастатический) 1,000 (БРП < или >5 лет)
Ответ на адъювантную гормонотерапию^{***} Первичная резистентность Вторичная резистентность Чувствительность	83 (61%) 46 (67%) 32 (64%)	52 (39%) 23 (33%) 18 (36%)	0,7637	22 (44%) 7 (35%) 8 (44%)	28 (56%) 13 (65%) 10 (56%)	0,7679
Необычные паттерны рецидивирования^{****} «Индолентный» (n=28) «Агрессивный» (n=74)	20 (71%) 48 (65%)	8 (29%) 26 (35%)	0,6404 (индолентный vs агрессивный)	1 (13%) 15 (58%)	7 (87%) 11 (42%)	0,0425 (индолентный vs агрессивный)
Степень дифференцировки опухоли G1 (n=19) G2 (n=160) G3 (n=44) ND (n=471)	10 (53%) 105 (66%) 33 (75%) 326 (71%)	9 (47%) 55 (34%) 11 (25%) 145 (29%)	0,08 (G1 vs G2 vs G3)	3 (33%) 25 (48%) 7 (64%) 53 (38%)	6 (67%) 27 (52%) 4 (46%) 86 (62%)	0,2 (G1 vs G2 vs G3)
Индекс Ki67 Низкий (<20%; n=171) Высокий (≥20%; n=266) ND (n=257)	105 (61%) 190 (71%) 179 (70%)	66 (39%) 76 (29%) 78 (30%)	p=0,0362 (низкий vs высокий)	32 (48%) 29 (41%) 27 (37%)	35 (52%) 42 (59%) 46 (63%)	0,4933 (низкий vs высокий)
Суррогатный молекулярный подтип[^] Люминальный A (n=130) Люминальный B (n=366) ND (n=198)	79 (61%) 261 (71%) 134 (70%)	51 (39%) 105 (29%) 64 (30%)	0,0283 (A vs B)	21 (54%) 45 (45%) 22 (36%)	28 (46%) 56 (55%) 39 (64%)	0,8627 (A vs B)

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики исследованной выборки РМЖ. Окончание
Table 1. Clinical and pathological features of BC samples. The ending

Характеристика	PIK3CA WT (n=474)	PIK3CA MUT (n=220)	Значение <i>p</i> (PIK3CA WT vs MUT) [§]	PIK3CA MUT (экзон 9, n=88)	PIK3CA MUT (экзон 20, n=123)	Значение <i>p</i> (мутации в экзоне 9 vs мутации в экзоне 20) ^{**}
Менопаузальный статус Пременопауза (n=162) Пери- и постменопауза (n=438) ND (n=94)	113 (70%) 300 (68%) 61 (65%)	49 (30%) 138 (32%) 33 (35%)	0,8427 (пре- vs постменопауза)	20 (43%) 57 (43%) 11 (35%)	26 (57%) 77 (57%) 20 (65%)	1 (пре- vs постменопауза)
Зоны метастазирования (n=260) Только кости (n=58) Только легкие (n=28) Только мягкие ткани (n=8) Только отдаленные лимфоузлы (n=37) Только печень (n=22) Другое (n=5) Множественные зоны (n=89)	34 (59%) 15 (54%) 7 (87%) 27 (73%) 17 (77%) 3 (60%) 62 (70%)	24 (41%) 13 (46%) 1 (13%) 10 (27%) 5 (23%) 2 (40%) 27 (30%)	0,2067	9 (39%) 4 (31%) 0 (0%) 6 (67%) 3 (75%) 1 (50%) 10 (40%)	14 (61%) 9 (69%) 1 (100%) 3 (33%) 1 (25%) 1 (50%) 15 (60%)	0,3657
Число очагов метастазирования 1–3 (n=231) >3 (n=7)	152 (66%) 5 (71%)	79 (34%) 2 (29%)	1 (>3 vs 1–3)	34 (43%) 1 (50%)	45 (67%) 1 (50%)	1 (>3 vs 1–3)
Признаки наследственного рака (возраст <45 лет, множественные опухоли, семейный анамнез) Есть (n=215) Нет или ND (n=479)	160 (74%) 314 (66%)	55 (26%) 165 (34%)	0,0218	26 (48%) 62 (39%)	28 (52%) 95 (61%)	0,2687
Этническое происхождение Больные из субъектов РФ с преобладанием славянского населения (n=590) Больные из субъектов РФ с преобладанием неславянского населения* (n=71) А) Республики Северного Кавказа (n=24) Б) Башкортостан, Татарстан (n=47) ND (n=33)	400 (68%) 55 (77%) 20 (83%) 35 (74%) 19 (58%)	190 (32%) 16 (23%) 4 (17%) 12 (26%) 14 (42%)	0,1048	79 (44%) 2 (12%) 0 (0%) 2 (17%) 7 (50%)	102 (56%) 14 (88%) 4 (100%) 10 (83%) 7 (50%)	0,0165

Примечание. БРП – безрецидивный период, ND – нет данных, WT – опухоли без мутаций, MUT – опухоли с мутациями; [§]в таблице приведены значения *p* без поправки на множественные сравнения, *девять случаев атипичных и двойных мутаций PIK3CA были исключены из анализа, **в случае билатерального РМЖ по возможности указывалась опухоль – источник происхождения материала для генотипирования, при невозможности – большая из двух степеней T, N, стадия, ***первичная резистентность к адъювантной гормонотерапии (ГТ): прогрессирование в течение первых 2 лет ГТ; вторичная резистентность: прогрессирование более чем через 2 года адъювантной ГТ и в течение 1 года после завершения адъювантной ГТ, гормоночувствительность: прогрессирование более чем через 1 год после завершения адъювантной ГТ, ****под «индолентным» паттерном рецидивирования понимается ситуация, когда опухоль III стадии рецидивирует позже 5 лет, под «агрессивным» – ранние (<3 лет) рецидивы опухолей I–II стадии, *разграничение экспрессионных подтипов рецептор-позитивного HER2-негативного РМЖ, люминального А и В с помощью суррогатных ИГХ-маркеров проводили согласно рекомендациям St.-Gallen 2013 [37]: люминальный В: уровень Ki-67>=20 и/или низкая экспрессия PgR, высокая экспрессия ER, *в исследование вошли пациентки из следующих субъектов Федерации с преобладанием неславянского населения (по данным Всероссийской переписи населения 2010 года)¹: Башкортостан (n=40), Ингушетия (n=8), Татарстан (n=7), Чеченская Республика (n=6), Республика Северная Осетия – Алания (n=5), Кабардино-Балкария (n=4).

Note. [§]The table shows the family-wise *p*-values, *nine cases of atypical and double PIK3CA mutations were excluded from the analysis, **in the case of bilateral BC, the source of the sample for genotyping was indicated where possible; the greater of the two degrees T, N, the stage was indicated where impossible, ***primary resistance: relapse while on the first 2 years of adjuvant ET; secondary resistance – relapse while on adjuvant ET but after the first 2 years, or relapse within 12 months of completing adjuvant ET; endocrine sensitivity – relapse at least 12 months after the completion of adjuvant endocrine therapy, ****the indolent pattern of relapse is a situation when a stage III tumor recurs after 5 years; the aggressive pattern is an early (<3 years) relapse of stage I–II tumors, *distinction between expression subtypes of receptor-positive HER2-negative BC, luminal A, and B was performed with surrogate IHC markers according to St.-Gallen 2013 [37]: luminal B: Ki-67>=20 and/or low expression of PgR, high expression of ER, *the study included patients from the following territories of the Russian Federation where the non-Slavic population predominates (according to the All-Russian Census of 2010)¹: Bashkortostan (n=40), Ingushetia (n=8), Tatarstan (n=7), Chechen Republic (n=6), North Ossetia – Alania (n=5), Kabardino-Balkaria (n=4).

¹Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/vpn_popul/ Ссылка активна на 25.03.2022.

²Federal State Statistics Service. Available at: https://rosstat.gov.ru/vpn_popul/ Accessed: 25.03.2022.

да которых остается неустановленной, имеют место, например, между больными США европейского и афроамериканского происхождения [28, 29].

Ряд обнаруженных нами ассоциаций хорошо согласуется с уже известными данными: например, неоднократно описана связь мутаций *PIK3CA* и низкого пролиферативного индекса, люминального А экспрессионного подтипа РМЖ и высокой степени дифференцировки опухоли [8]. Что касается сведений о связи мутаций *PIK3CA* с размером первичной опухоли, то они достаточно противоречивы: имеются сообщения об ассоциации с крупными опухолями, а также работы, обнаружившие связь повреждений в спиральном домене *PIK3CA* с малым размером первичного очага [25, 35]. Представляется интересной зафиксированная ассоциация между наличием мутаций *PIK3CA* и поздним рецидивированием крупных местно-распространенных новообразований молочной железы. Здесь можно отметить, что некоторые авторы объясняют благоприятную прогностическую роль мутаций *PIK3CA* на ранних стадиях РМЖ высокой экспрессией такими опухолями стимулирующих иммунную систему цитокинов и выраженной инфильтрацией CD8⁺-лимфоцитами [19, 36]. Вполне возможно, что длительная бессимптомная персистенция микрометастатических очагов, состоящих из *PIK3CA*-позитивных опухолевых клеток, опосредована именно их относительно высокой иммуногенностью.

В нашей работе обнаружена низкая частота мутаций *PIK3CA* среди случаев РМЖ с признаками наследственного рака, в число которых вошли молодой возраст, первично-множественные опухоли илиотягощенная семейная история. Хотя бы один из этих признаков присутствовал в 215/694 (31%) случаях. Очевидно, что на долю «истинных» моногенных опухолевых синдромов приходится лишь меньшая часть из данной группы, особенно с учетом того, что для наиболее характерного для России BRCA1-ассоциированного наследственного РМЖ свойственен трижды негативный подтип рака, исключенный из данного исследования.

Заключение

В заключение следует отметить, что некоторые из результатов исследования, в том числе наблюдение о возможных межэтнических отличиях в структуре мутаций *PIK3CA* при РМЖ, заслуживают дальнейшего изучения.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-

Таблица 2. Мутации, обнаруженные в гене <i>PIK3CA</i> Table 2. Mutations found in the <i>PIK3CA</i> gene	
Мутация	Число случаев
Экзон 7 (n=4)	
C420R	3/220 (1,3%)
L422W	1/220 (0,5%)
Экзон 9 (n=88)	
E542K	38/220 (17%)
E542A	1/220 (0,5%)
E545K	40/220 (18%)
E545Q	1/220 (0,5%)
E545G	1/220 (0,5%)
Q546K	5/220 (2,3%)
Q546P	1/220 (0,5%)
Q546R	1/220 (0,5%)
Экзон 20 (n=123)	
H1047R	112/220 (50,9%)
H1047L	8/220 (3,6%)
H1047Q	1/220 (0,5%)
H1047Y	1/220 (0,5%)
H1047L	1/220 (0,5%)
Двойные мутации (n=5)	
H1047R+E418K	1/220 (0,5%)
G1049R+C420R	1/220 (0,5%)
H1047R+C420R	1/220 (0,5%)
M1043V+N1044Y	1/220 (0,5%)
E545Q+H1047R	1/220 (0,5%)

ческих 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. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Новартис». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Novartis. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. High frequency of mutations of the *PIK3CA* gene in human cancers. *Science*. 2004;304(5670):554. DOI:10.1126/science.1096502
- Mendiratta G, Ke E, Aziz M, et al. Cancer gene mutation frequencies for the U.S. population. *Nat Commun*. 2021;12(1):5961. DOI:10.1038/s41467-021-26213-y
- Sanchez CG, Ma CX, Crowder RJ, et al. Preclinical modeling of combined phosphatidylinositol-3-kinase inhibition with endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13(2):R21. DOI:10.1186/bcr2833
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929–40. DOI:10.1056/NEJMoa1813904
- André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol*. 2021;32(2):208–17. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.011
- Fusco N, Malapelle U, Fassan M, et al. *PIK3CA* Mutations as a Molecular Target for Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:644737. DOI:10.3389/fonc.2021.644737
- 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
- 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

9. Konstantinopoulos PA, Barry WT, Birrer M, et al. Olaparib and α -specific PI3K inhibitor alpelisib for patients with epithelial ovarian cancer: a dose-escalation and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):570-80. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30905-7
10. Fujimoto Y, Morita TY, Ohashi A, et al. Combination treatment with a PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitor overcomes resistance to anti-HER2 therapy in PIK3CA-mutant HER2-positive breast cancer cells. *Sci Rep.* 2020;10(1):21762. DOI:10.1038/s41598-020-78646-y
11. Lehmann BD, Abramson VG, Sanders ME, et al; Translational Breast Cancer Research Consortium. TBCRC 032 IB/II Multicenter Study: Molecular Insights to AR Antagonist and PI3K Inhibitor Efficacy in Patients with AR(+) Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(9):2111-23. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-2170
12. Berenjeno IM, Piñeiro R, Castillo SD, et al. Oncogenic PIK3CA induces centrosome amplification and tolerance to genome doubling. *Nat Commun.* 2017;8(1):1773. DOI:10.1038/s41467-017-02002-4
13. Koundourous N, Karali E, Tripp A, et al. Metabolic Fingerprinting Links Oncogenic PIK3CA with Enhanced Arachidonic Acid-Derived Eicosanoids. *Cell.* 2020;181(7):1596-611.e27. DOI:10.1016/j.cell.2020.05.053
14. Madsen RR, Vanhaesebroeck B. Cracking the context-specific PI3K signaling code. *Sci Signal.* 2020;13(613):eaay2940. DOI:10.1126/scisignal.aay2940
15. Barbareschi M, Buttitta F, Felicioni L, et al. Different prognostic roles of mutations in the helical and kinase domains of the PIK3CA gene in breast carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2007;13(20):6064-9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-0266
16. Dumont AG, Dumont SN, Trent JC. The favorable impact of PIK3CA mutations on survival: an analysis of 2587 patients with breast cancer. *Chin J Cancer.* 2012;31(7):327-34. DOI:10.5732/cjc.012.10032
17. Loibl S, Majewski I, Guarneri V, et al. PIK3CA mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1519-25. DOI:10.1093/annonc/mdw197
18. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):377-86. DOI:10.1016/j.annonc.2019.11.006
19. Guarneri V, Dieci MV, Bisagni G, et al. PIK3CA Mutation in the ShortHER Randomized Adjuvant Trial for Patients with Early HER2+ Breast Cancer: Association with Prognosis and Integration with PAM50 Subtype. *Clin Cancer Res.* 2020;26(22):5843-51. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-1731
20. Zhao L, Vogt PK. Hot-spot mutations in p110 α of phosphatidylinositol 3-kinase (p13K): differential interactions with the regulatory subunit p85 and with RAS. *Cell Cycle.* 2010;9(3):596-600. DOI:10.4161/cc.9.3.10599
21. Vasan N, Razavi P, Johnson JL, et al. Double PIK3CA mutations in cis increase oncogenicity and sensitivity to PI3K α inhibitors. *Science.* 2019;366(6466):714-23. DOI:10.1126/science.aaw9032
22. Guo S, Loibl S, von Minckwitz G, et al. PIK3CA H1047R Mutation Associated with a Lower Pathological Complete Response Rate in Triple-Negative Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Taxane-Based Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Res Treat.* 2020;52(3):689-96. DOI:10.4143/crt.2019.497
23. Garay JP, Smith R, Devlin K, et al. Sensitivity to targeted therapy differs between HER2-amplified breast cancer cells harboring kinase and helical domain mutations in PIK3CA. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):81. DOI:10.1186/s13058-021-01457-0
24. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70. DOI:10.1038/nature11412
25. Papaxoinis G, Kotoula V, Alexopoulou Z, et al. Significance of PIK3CA Mutations in Patients with Early Breast Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy: A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Study. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140293. DOI:10.1371/journal.pone.0140293
26. Dogruluk T, Tsang YH, Espitia M, et al. Identification of Variant-Specific Functions of PIK3CA by Rapid Phenotyping of Rare Mutations. *Cancer Res.* 2015;75(24):5341-54. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-1654
27. Spangle JM, Von T, Pavlick DC, et al. PIK3CA C-terminal frameshift mutations are novel oncogenic events that sensitize tumors to PI3K- α inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(39):24427-33. DOI:10.1073/pnas.2000060117
28. Ademuyiwa FO, Tao Y, Luo J, et al. Differences in the mutational landscape of triple-negative breast cancer in African Americans and Caucasians. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;161(3):491-9. DOI:10.1007/s10549-016-4062-y
29. Omilian AR, Wei L, Hong CC, et al. Somatic mutations of triple-negative breast cancer: a comparison between Black and White women. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;182(2):503-9. DOI:10.1007/s10549-020-05693-4
30. Tao Z, Li T, Feng Z, et al. Characterizations of Cancer Gene Mutations in Chinese Metastatic Breast Cancer Patients. *Front Oncol.* 2020;10:1023. DOI:10.3389/fonc.2020.01023
31. Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А., и др. Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. *Современная Онкология.* 2021;23(1):61-7 [Sokolova TN, Aleksakhina SN, Yanus GA, et al. The frequency and spectrum of PIK3CA mutations in patients with estrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer residing in various regions of Russia. *Journal of Modern Oncology.* 2021;23(1):61-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200744
32. Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, et al. A Systematic Review of the Prevalence and Diagnostic Workup of PIK3CA Mutations in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Int J Breast Cancer.* 2020;2020:3759179. DOI:10.1155/2020/3759179
33. Rajadurai P, Semiglazova T, Hegmane A, et al. PIK3CA Registry: A Non-interventional, Descriptive, Retrospective Cohort Study of PIK3CA Mutations in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (ABC). In San Antonio Breast Cancer Symposium 2021.
34. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, et al. *Breast Cancer Res.* 2014;16(3):R65. DOI:10.1186/bcr3679
35. Li SY, Rong M, Grieco F, Iacopetta B. PIK3CA mutations in breast cancer are associated with poor outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;96(1):91-5. DOI:10.1007/s10549-005-9048-0
36. Sobral-Leite M, Salomon I, Opdam M, et al. Cancer-immune interactions in ER-positive breast cancers: PI3K pathway alterations and tumor-infiltrating lymphocytes. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):90. DOI:10.1186/s13058-019-1176-2
37. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23. DOI:10.1093/annonc/mdt303

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Ведение пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы: данные рандомизированных исследований и клинической практики

Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

28 января 2022 г.

Обзор мероприятия

ЭКСПЕРТЫ:

Стенина Марина Борисовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Фролова Мона Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, проф. РАН, зам. дир. по онкологии ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Аннотация

28 января 2022 г. в рамках Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» состоялся сателлитный симпозиум компании «Новартис», посвященный вопросам лечения пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы [HR+ HER2(-)-pPMЖ]. Была представлена информация о двух новых наблюдательных исследованиях: ретроспективный анализ последовательности лечения пациентов с РМЖ в Москве и исследование PROSPERITY. Предварительные результаты анализа данных московских пациентов с РМЖ указывают на широкую практику применения гормонотерапии в ранних линиях лечения HR+ HER2(-)-pPMЖ. Отдельное внимание было уделено новым данным по использованию препарата алпелисиб (Пикрэй) для лечения HR+ HER2(-)-pPMЖ с мутацией гена *PIK3CA*. Сделан обзор новых результатов, полученных в клинических исследованиях и реальной клинической практике ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова». Рассмотренные результаты свидетельствуют о том, что алпелисиб в комбинации с фулвестрантом эффективен после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6 независимо от длительности их применения, а также у больных, ранее получавших фулвестрант. Длительность лечения алпелисибом может быть увеличена за счет грамотного подхода к предотвращению и контролю нежелательных явлений.

Ключевые слова: гормонозависимый HER2-негативный рак молочной железы, мутация *PIK3CA*, алпелисиб, Пикрэй, ингибиторы CDK4/6, фулвестрант

Для цитирования: Ведение пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы: данные рандомизированных исследований и клинической практики. Современная Онкология. 2022;24(1):24–29.

DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201466

Изучение подходов к терапии распространенного гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы в реальной клинической практике лечебно-профилактических учреждений г. Москвы

Обзор выступления Марины Борисовны Стениной

Для изучения подходов к лечению распространенного гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы [HR+ HER2(-)-pPMЖ] в реальной клинической практике лечебно-профилактических учреждений г. Москвы Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) при поддержке компании «Новартис Фарма» было инициировано ретроспективное исследование по изучению последовательности линий терапии пациентов с РМЖ в Москве (главный исследователь – проф. С.А. Тюлядин; координаторы – д-р мед. наук М.Б. Стенина, проф. Л.Г. Жукова, канд. мед. наук Д.Л. Строяковский).

В рамках сателлитного симпозиума д-р мед. наук М.Б. Стенина рассказала о целях и задачах, методах проведения исследования, а также представила его первые результаты.

Целью этого открытого многоцентрового нерандомизированного наблюдательного ретроспективного исследования был анализ клиничко-анамнестических данных 1000 пациентов с установленным в 2014–2021 гг. диагнозом HR+ HER2(-)-pPMЖ, получавших лечение в лечебно-профилактических учреждениях г. Москвы.

В исследование включали истории болезней пациентов, которые соответствовали следующим критериям:

- морфологически доказанный РМЖ;
- первично-распространенный рак ($T_4N_{\text{любое}}M_0$), не подлежащий хирургическому лечению в перспективе;
- первично-метастатический РМЖ ($T_{\text{любое}}N_{\text{любое}}M_1$);
- прогрессирование после первичного лечения (отдаленные метастазы или местный рецидив, не подлежащий локальной терапии);
- распространенная/метастатическая стадия установлена в 2014–2019 гг.;
- возраст ≥ 18 лет;
- положительный статус рецепторов эстрогенов;
- отрицательный статус HER2;
- общее состояние и функция органов, включая костный мозг, позволяют проводить противоопухолевую терапию;
- доступна информация об эффективности и токсичности как минимум одной линии лечения.

Первичная конечная точка исследования была обозначена как доля больных без признаков висцерального криза, которые

Management of patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: data of randomized trials and real-world evidence

RUSSCO Big Conference "Breast Cancer"
The Satellite Symposium of Novartis Pharma
January 28, 2022
Event Overview

EXPERTS:

Marina B. Stenina – D. Sci. (Med.), Leading Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Mona A. Frolova – D. Sci. (Med.), Leading Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof of RAS, Loginov Moscow Clinical Research Center

Abstract

The Satellite Symposium of Novartis Pharma was held on January 28th, 2022, within the framework of the RUSSCO Big Conference "Breast Cancer". It was dedicated to the diagnostics and treatment of patients with hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer (HR+/HER2- aBC). The information concerning two new observational studies was showed during the symposium: the retrospective analysis of the sequence of BC patients' treatment in Moscow and the PROSPERITY study. The preliminary results of the data analysis concerning Moscow patients with breast cancer indicated the widespread practice of using endocrine therapy as an early-line treatment for HR+/HER2- aBC. Special attention was paid to new data concerning the use of Piqray (alpelisib) for the treatment of HR+/HER2- aBC with a *PIK3CA* mutation. The review of new results obtained in clinical trials and in clinical practice of the Loginov Moscow Clinical Research Center (Moscow) was made. The obtained data results indicate that alpelisib in combination with fulvestrant is effective after disease progression on CDK4/6 inhibitors, regardless of the duration of prior CDK4/6i therapy, as well as in patients who previously received fulvestrant. The duration of alpelisib treatment can be prolonged due to the competent approach to prevent and to control the adverse events.

Keywords: hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer, a *PIK3CA* mutation, Piqray, alpelisib, CDK4/6 inhibitors, fulvestrant

For citation: Management of patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: data of randomized trials and real-world evidence. Journal of Modern Oncology. 2022;24(1):24–29. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201466

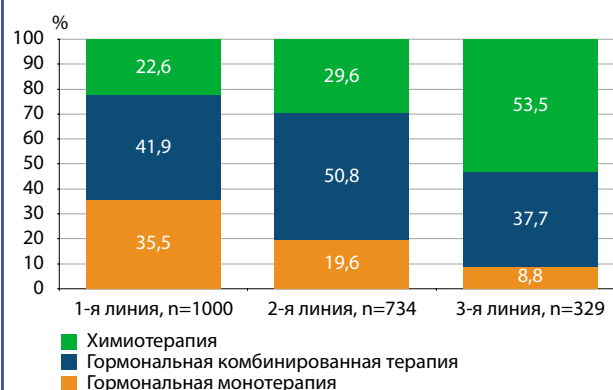
получали гормональную терапию (ГТ) в виде монотерапии или в комбинированном режиме в качестве 1, 2 и 3-й линий терапии.

В исследование были включены данные 1000 пациентов с медианой возраста 57 лет, среди которых большинство (99,2%) были женщины. Наиболее многочисленной (60,9%) оказалась категория пациентов с прогрессированием после первичного лечения, чуть более 1/3 (33,9%) составили пациенты с первично-метастатическим РМЖ и всего 5,2% – категория больных с первично-местнораспространенным РМЖ. При этом как минимум одна линия терапии была доступна для анализа у всех (100%) пациентов, 2 линии – у 73,4%, 3 линии – у 32,9% больных.

Первичный анализ результатов показал, что в общей популяции пациентов подавляющее большинство больных в качестве 1 и 2-й линий терапии получали ГТ (77,4 и 70,4% больных соответственно) в моно- и комбинированном режиме (рис. 1). В 3-й линии ГТ назначалась реже, в 46,5% случаев, более 1/2 пациентов (53,5%) в 3-й линии терапии получали химиотерапию (ХТ). Частота назначения ГТ в качестве 1, 2 и 3-й линий лечения в группе пациентов без висцерального криза была сопоставимой с таковой в общей популяции и составила 79,8, 72,3 и 48,0% соответственно.

При сравнительном анализе групп пациентов, включенных в исследование в 2014–2017 и 2018–2021 гг., установлена тенденция к снижению частоты назначения моно-ГТ в ранних линиях. Так, доля ГТ в монорежиме в 1-й линии терапии снизилась в 2 (85,9% vs 40,5%), а во 2-й линии – почти в 3 раза (72,8% vs 25,7%). Этот результат исследователи связывают с регистрацией и внедрением в практику в 2018 г. ингибиторов CDK4/6.

Рис. 1. Частота назначения различных видов терапии в зависимости от линии терапии в общей популяции пациентов по данным ретроспективного анализа последовательности лечения пациентов с РМЖ в Москве в 2014–2019 гг. (% рассчитан от общего числа больных в каждой линии).
Fig. 1. The frequency of prescribing different types of therapy according to the line of the therapy of the general population of patients included in retrospective analysis of treatment sequence in Moscow in 2014–2019 (the % calculated from the total number of patients in each line).



Предварительные результаты, представленные М.Б. Стениной, указывают на сравнительно широкую практику применения ГТ в ранних линиях лечения HR+ HER2(-)-pPMЖ в последние годы в Москве. Дальнейший анализ данных о лечении больных в реальной клинической практике позволит оценить эффективность исследуемых видов терапии в разных линиях лечения HR+ HER2(-)-pPMЖ.

Выбор терапии для пациентов с мутацией *PIK3CA* на основании новых данных клинических исследований

Обзор выступления Моны Александровны Фроловой

Мутация гена *PIK3CA* при РМЖ является одной из основных причин развития резистентности к ГТ. Эта мутация вызывает гиперактивацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что приводит к стимуляции роста и деления раковых клеток [1]. Наличие мутации гена *PIK3CA* в опухоли является фактором неблагоприятного прогноза для пациентов с HR+ HER2(-)-рМЖ, ассоциируется с быстрым прогрессированием заболевания и, как следствие, сокращением продолжительности жизни [2].

Согласно данным Международного регистра *PIK3CA* частота встречаемости этой мутации у пациентов из разных стран составляет 40,5%. В этот регистр были включены и пациенты из России (n=148), среди которых мутация *PIK3CA* обнаружена у 37,2% больных [3]. Независимое российское исследование, в рамках которого в 2021 г. было протестировано более 2200 пациентов, показало частоту выявления этой мутации в 30% [4]. Эти данные подтверждают, что мутации в гене *PIK3CA* являются одними из наиболее частых генетических повреждений у пациентов с HR+ HER2(-)-рМЖ.

Определение мутаций в гене *PIK3CA* приобрело особую значимость в связи с внедрением в клиническую практику алпелисиба (Пикрей, «Новартис») – специфического ингибитора PI3K. Рекомендация определять мутацию *PIK3CA* у всех пациентов с HR+ HER2(-)-рМЖ закреплена как в отечественных, так и международных руководствах [5–10] для решения вопроса о возможности назначения алпелисиба. Алпелисид в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с распространенным или метастатическим HR+ HER2(-)-рМЖ с мутацией гена *PIK3CA* с резистентностью к ГТ¹. Эффективность алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациенток с мутацией гена *PIK3CA* была доказана в РКИ III фазы SOLAR-1. Было установлено преимущество в выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и в общей выживаемости (ОВ). Медиана ВБП в группе алпелисиб/фулвестрант составила 11,0, а в группе плацебо/фулвестрант – 5,7 мес (отношение рисков – ОР 0,65; 95% доверительный интервал – ДИ 0,50–0,85; $p < 0,001$) [11]. Медиана ОВ в группе алпелисиб/фулвестрант составила 39,3, а в группе плацебо/фулвестрант – 31,4 мес (ОР 0,86; 95% ДИ 0,64–1,15; $p < 0,15$) [12]. Таким образом, увеличение медианы ОВ составило 7,9 мес в группе алпелисиба (хотя статистической значимости этот результат не достиг). Однако специальный анализ подгруппы пациентов с метастазами в печени и легких показал преимущество в ОВ более чем на 1 год (14,4 мес) при лечении алпелисибом с фулвестрантом: мОВ 37,2 мес vs 22,8 мес (ОР 0,68; 95% ДИ 0,46–1,00) [12].

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям ингибиторы CDK4/6 являются предпочтительной опцией 1-й линии терапии HR+ HER2(-)-рМЖ [5–10], поэтому алпелисид часто назначают при прогрессировании заболевания после терапии ингибитором CDK4/6. Применение алпелисиба у пациентов с мутацией гена *PIK3CA* после прогрессирования на ГТ, комбинированной с ингибитором CDK4/6, изучали в исследовании II фазы BYLieve (рис. 2) [13].

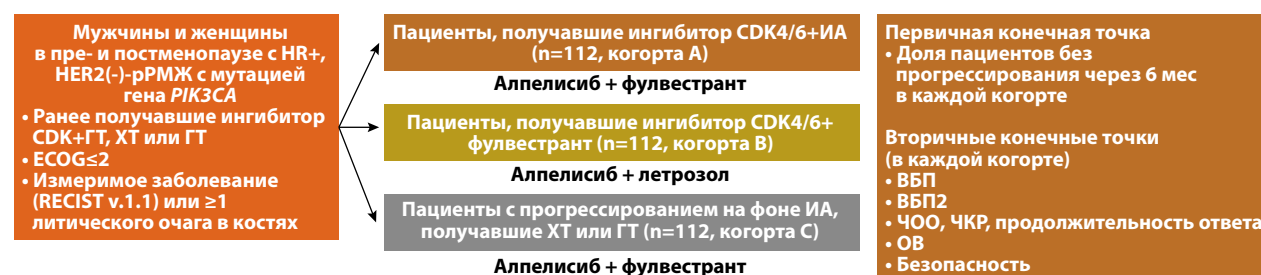
В когорте А пациенты получали алпелисид с фулвестрантом после прогрессирования на фоне терапии ингибитором CDK4/6 с летрозолом, и медиана ВБП составила 7,3 мес (95% ДИ 5,6–8,3) [13]. Непрямое сравнение этого результата с данными из клинической практики по базе Flatiron Health (США) показало двукратное преимущество в ВБП, которое получали пациенты на терапии алпелисибом с фулвестрантом по сравнению с другими вариантами терапии (ХТ/ГТ/эверолимус), где мВБП составила 3,6 мес (95% ДИ 3,1–6,1) [14]. Медиана ОВ в когорте А составила 26,4 мес (95% ДИ, 21,0–30,5), а уменьшение размера опухоли наблюдалось у 71,3% пациентов [14].

Важным вопросом, который затронула М.А. Фролова, является эффективность алпелисиба в зависимости от длительности предшествующей ГТ с ингибиторами CDK4/6. Она отметила, что при быстром прогрессировании на фоне приема ингибитора CDK4/6 (в период до 6 мес после начала ГТ) онкологи предпочитают назначать ХТ. Однако результаты, полученные в исследовании BYLieve, показывают, что эффективность алпелисиба не зависит от длительности предшествующего лечения ингибитором CDK4/6 [15–17]. Продолжительность лечения алпелисибом с фулвестрантом не была связана напрямую с длительностью ответа на предшествующую терапию ингибитором CDK4/6 [17]. М.А. Фролова подчеркнула, что пациентам с HR+ HER2(-)-рМЖ при наличии мутации гена *PIK3CA*, у которых наступило раннее прогрессирование на ингибиторах CDK4/6, не стоит отказываться в терапии алпелисибом с фулвестрантом во 2-й линии.

Альтернативой алпелисибу во 2-й линии терапии может стать эверолимус – препарат, который действует на белок mTOR, участвующий, как и PI3K, в сигнальном пути PI3K/АКТ/mTOR [1]. Прямые сравнительные исследования эффективности эверолимуса и алпелисиба не проводились, но при непрямом сравнении результатов исследований SOLAR-1 (алпелисид + фулвестрант) и BOLERO-2 (эверолимус + эксеместан) оказалось, что алпелисид в комбинации с фулвестрантом демонстрирует существенно более высокую эффективность у пациентов с мутацией *PIK3CA*, чем эверолимус с

Рис. 2. Исследование II фазы BYLieve: критерии включения, описание трех когорт и конечные точки исследования [13].

Fig. 2. The BYLieve phase II trial: inclusion criteria, description of the three cohorts and the endpoints of the trial [13].



Примечание. ИА – ингибиторы ароматазы, ECOG – шкала оценки общего состояния онкологического пациента, RECIST – критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение, ЧОО – частота объективных ответов.

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрей ЛП-006279 от 19.06.2020. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e327c87-6240-4bad-b552-73d3a271fe99&t. Ссылка активна на 13.02.2022.

экземплетом: мВБП составила 10,9 мес vs 3,1 мес соответственно (ОР 0,522; 95% ДИ 0,263–0,999) [18]. Представленные данные указывают на предпочтительность назначения алпелисиба.

И последний вопрос, важный в реальной клинической практике, на котором М.А. Фролова акцентировала внимание: стоит ли назначать алпелисиб с фулвестрантом больным, которые уже получали фулвестрант. Данные исследований свидетельствуют об эффективности применения этой последовательности терапии:

- В исследовании Ib фазы по подбору дозы алпелисиба 45% пациентов ранее получали фулвестрант, при этом уменьшение размеров опухоли на терапии алпелисибом с фулвестрантом наблюдали у большинства из этих пациентов [19].
- В когорту С исследования BYLieve были включены пациенты, которые получали алпелисиб с фулвестрантом после прогрессирования на ХТ или ГТ (рис. 2). Среди

них 32,5% ранее получали фулвестрант в любой комбинации (23% – в комбинации с ингибитором CDK4/6). Медиана ВБП на фоне лечения алпелисибом с фулвестрантом в общей когорте С была сопоставима с таковой в подгруппе пациентов, получавших ранее фулвестрант: 5,6 (95% ДИ 5,4–8,1) и 5,4 (95% ДИ 2,8–8,2) мес соответственно [20].

Таким образом, новые данные об эффективности алпелисиба, полученные как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике, свидетельствуют, что комбинация алпелисиба с фулвестрантом эффективна после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6, независимо от длительности их применения, а также у больных, ранее получавших фулвестрант. Определение мутации гена *PIK3CA* является стандартом современной диагностики при метастатическом люминальном HER2-негативном РМЖ.

Исследование PROSPERITY и опыт применения алпелисиба в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова

Обзор выступления Людмилы Григорьевны Жуковой

Опыт применения алпелисиба

в ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Проф. Л.Г. Жукова рассказала об исследовании эффективности и переносимости алпелисиба у 19 пациенток с HR+HER2(-)-мРМЖ с мутацией *PIK3CA*, проходивших лечение в ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова» [21]. В качестве предшествующей терапии 79% пациенток получали ХТ и 21% – ГТ, включая ингибиторы CDK4/6. Абсолютное большинство (68%) пациенток получили алпелисиб с фулвестрантом в 4-й и последующей линиях терапии; во 2 и 3-й линиях алпелисиб получали 21 и 11% пациенток соответственно. Медиана числа линий предшествующей терапии составила 5 (1–9). В этой небольшой когорте больных удалось увидеть 28% объективных ответов, и еще у 50% пациенток – стабилизацию болезни длительностью 6 мес и более. У 22% больных было зарегистрировано прогрессирование болезни. Итак, мВБП составила 7 мес, что сопоставимо с мВБП в когортах А и С в исследовании BYLieve [13, 20], где пациенты получали алпелисиб в 1–3-й линии. Полученные результаты позволяют

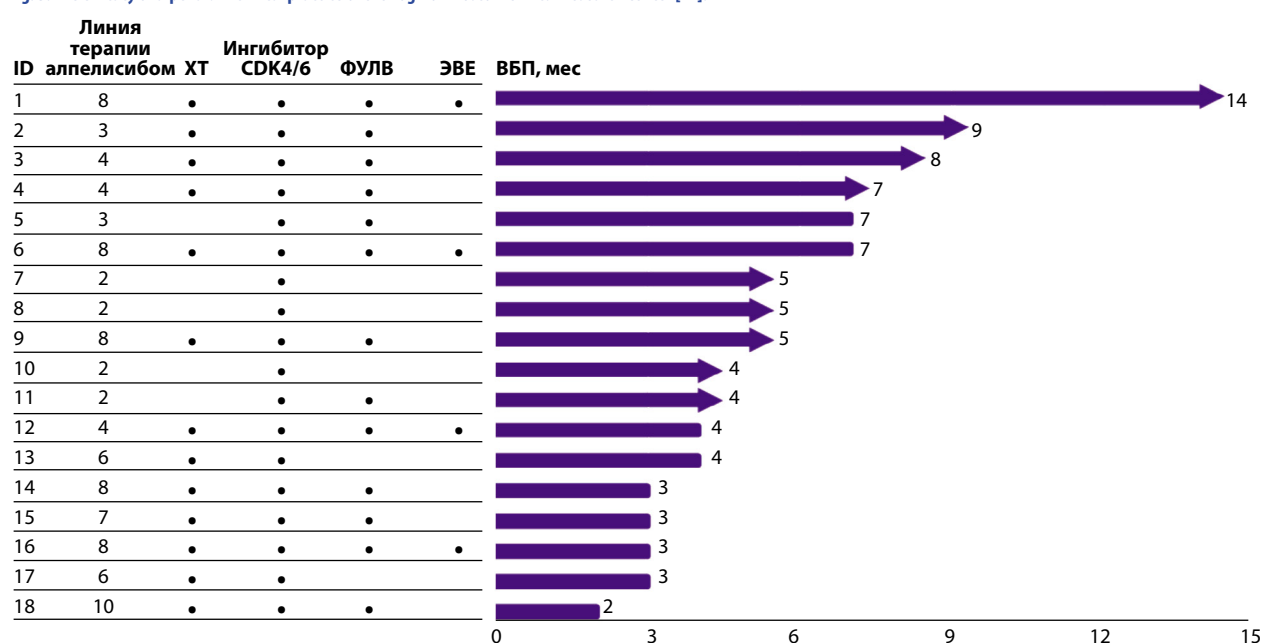
сделать заключение о том, что алпелисиб эффективен у предлеченных пациенток, получавших ранее разнообразные варианты терапии (рис. 3).

Наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне терапии алпелисибом были гипергликемия, повышение содержания креатинина и сыпь. Гипергликемия всех степеней была обнаружена у 74% пациенток, повышение креатинина – у 42% и сыпь – у 37% [21]. По мнению проф. Л.Г. Жуковой, длительность лечения алпелисибом может быть увеличена за счет грамотного подхода к предотвращению и контролю нежелательных явлений, т.е. залог успеха терапии алпелисибом заключается как в выборе «правильного» пациента (с мутацией *PIK3CA*), так и в правильном его ведении. На основании накопленного опыта российскими онкологами были сформулированы два консенсуса: по профилактике и коррекции гипергликемии [22] и сыпи [23] у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб.

Уровень гипергликемии коррелирует с исходным метаболическим статусом: по данным объединенного анализа исследований X2101 и SOLAR-1, гипергликемия 3–4-й степени

Рис. 3. Эффективность алпелисиба в условиях реальной практики ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова» [21].

Fig. 3. The efficacy of alpelisib in clinical practice of the Loginov Moscow Clinical Research Center [21].



Примечание. Фулв – фулвестрант, ЭВЕ – эверолимус.

развивается у 90,6% пациентов из группы высокого риска и только у 6,7% больных из группы низкого риска [24]. Вместе с тем эффективность аллелисиба не зависит от исходного метаболического статуса: мВБП составила 11,0 и 10,9 мес у пациентов с высоким и низким риском развития гипергликемии соответственно [24]. Именно поэтому для предотвращения развития гипергликемии необходимо оценивать факторы риска перед назначением аллелисиба [22]. Оценка факторов риска, к которым относятся повышенное содержание глюкозы в плазме крови натощак и гликированного гемоглобина, индекс массы тела >30, позволяет отнести пациента к одной из 4 групп: низкого, умеренного, высокого риска и сахарного диабета 2-го типа. Для удобства определения группы риска проф. Л.Г. Жукова порекомендовала пользоваться специальным калькулятором, который работает на сайте Ассоциации онкологов России (<https://oncology-association.ru/calc-novartis>). Отнесение пациента к группе умеренного и высокого риска является показанием к профилактическому назначению метформина [22].

Использование этого подхода в рамках применения аллелисиба в ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова» позволило держать под контролем развитие гипергликемии. Во всех группах риска (в том числе высокого) были пациентки, у которых гипергликемия не возникла. Гипергликемия 4-й степени не была выявлена вообще, а 3-я степень отмечена у 5 пациентов из 18.

Опыт ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова» свидетельствует о том, что гипергликемия не снижает эффективность аллелисиба, и даже те пациентки, у которых в начале лечения развилась гипергликемия 3-й степени, при правильном ведении могут продолжать лечение аллелисибом. Проф. Л.Г. Жукова напомнила, что при возникновении необходимости получить официальные рекомендации эндокринологов, знакомых с особенностями возникновения и коррекции гипергликемии на фоне терапии аллелисибом, можно обращаться на горячую линию ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» для консультации с эндокринологом. Кроме того, действует информационная программа поддержки пациентов, получающих аллелисиб (<https://неопускайтеруки.рф/>).

Таким образом, опыт применения аллелисиба в ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова» позволяет сделать следующие выводы.

- Аллелисиб дает возможность пациенткам с мутацией *PIK3CA* получить дополнительную линию таргетной терапии.
- Аллелисиб в комбинации с фулвестрантом демонстрирует эффективность как в ранних, так и поздних линиях

терапии, в том числе у пациентов, получавших ранее ХТ, фулвестрант и ингибиторы CDK4/6.

- Гипергликемия не препятствует достижению длительного ответа на терапию.
- Пациентам с риском развития гипергликемии следует назначать профилактический прием метформина (1000–2000 мг/сут).
- Всем пациентам следует назначать прием антигистаминного препарата без седативного эффекта для профилактики сыпи (10 мг цетиризина в сутки в течение 4 нед).

Исследование PROSPERITY

В завершающей части своего выступления проф. Л.Г. Жукова рассказала о новом наблюдательном исследовании PROSPERITY.

PROSPERITY – это проспективное обсервационное исследование для описания клинических исходов, схем лечения, характеристик пациентов с HR+ HER2(-)-pPMЖ, начинающих лечение препаратами Рисарг® (рибоциклиб), Пикрэй® (аллелисиб), ГТ или ХТ в реальной клинической практике в России [25].

Главным исследователем является проф. Е.В. Артамонова (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»), членами экспертного комитета – проф. Л.Г. Жукова (ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова»), проф. Р.В. Орлова (СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»), проф. Р.А. Зуков (ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»), Е.В. Карабина (ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер») и Е.И. Коваленко (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»). В исследование включены 50 центров Российской Федерации.

Основной целью этого исследования является оценка продолжительности терапии рибоциклибом, аллелисибом, ГТ и ХТ в зависимости от линии терапии у женщин с HR+ HER2(-)-pPMЖ в повседневной рутинной практике. Дополнительно будут оцениваться демографические и клинические характеристики пациенток, последовательность линий терапии, клинические исходы (ВБП, ОВ, время до ХТ), частота и причины прекращения терапии, влияние лечения на качество жизни.

В текущий момент идет набор пациентов. Окончание набора запланировано на июль 2023, а окончание наблюдения – на июль 2025 г.

В итоге ожидаются результаты, которые повлияют на стратегические решения при выборе предпочтительных режимов и линейности лечения пациенток с HR+ HER2(-)-pPMЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nunnery SE, Mayer IA. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in hormone-positive breast cancer. *Drugs*. 2020;80(16):1685–97. DOI:10.1007/s40265-020-01394-w
2. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(3):377–86. DOI:10.1016/j.annonc.2019.11.006
3. Rajadurai P, Semiglazova T, Hegmane A, et al. PIK3CA Registry: A Noninterventional, Descriptive, Retrospective Cohort Study of PIK3CA Mutations in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (ABC). *Cancer Res*. 2022;82(4 Suppl.):P5-13-25. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-P5-13-25
4. Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А., и др. Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. *Современная Онкология*. 2021;23(1):61–7 [Sokolova TN, Aleksakhina SN, Yanus GA, et al. The frequency and spectrum of PIK3CA mutations in patients with estrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer residing in various regions of Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(1):61–67 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200744
5. Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-1):119–57 [Tiuliandin SA, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. *Malignant Tumours*. 2021;11(3s2-1):119–57 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09
6. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4. Ссылка активна на 21.03.2022 [Klinicheskie rekomendatsii. Rak molochnoi zhelezy. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4. Accessed: 21.03.2022 (in Russian)].
7. 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
8. Gennari A, Andre F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475–95. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.019
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 8. September 13, 2021. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Accessed: 21.03.2022.
10. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(35):3959–77. DOI:10.1200/JCO.21.01392

11. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:1929–40. DOI:10.1056/NEJMoa1813904
12. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al. LBA18 – Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 4):S1142-215. DOI:10.1016/annonc/annonc325
13. Rugo H, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol*. 2020;38(15 Suppl.):abstr1006. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1006
14. Turner S, Chia SKL, Kanakamedala H, et al. Real-world effectiveness of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) compared with standard treatment among patients (Pts) with hormone-receptor positive (HR+) human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) PIK3CA-mutated (Mut) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 4): S348–S395. DOI:10.1016/annonc/annonc268
15. Ciruelos E, Lerebours F, Rugo HS, et al. Alpelisib + Fulvestrant in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-), PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer (ABC) Previously Treated With Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor (CDK4/6i) + Aromatase Inhibitor (AI): 18-Month Follow-up of BYLieve Cohort A. In: Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2021 Dec 7–10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res*. 2022;82(4 Suppl.):P1-18-03. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-P1-18-03
16. Chia SKL, Ruiz-Borrego M, Drullinsky P, et al. Impact of duration of prior cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) therapy on alpelisib (ALP) benefit in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated advanced breast cancer (ABC) from BYLieve. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 Suppl.):abstr1060. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1060
17. Chia S, Ciruelos E, Rugo HS, et al. Effect of Duration of Prior Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor (CDK4/6i) Therapy (≤6 mo or >6 mo) on Alpelisib Benefit in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-), PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer (ABC) From BYLieve. In: Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2021 Dec 7–10; San Antonio, TX. Poster P1-18-08. Available at: https://www.medicalcongress.novartis oncology.com/SABCS/BC/pdf/Alpelisib/Chia_Poster_P1-18-08.pdf#toolbar=0. Accessed: 21.03.2022.
18. Ciruelos E, Delea T, Moynahan A, et al. Population-Adjusted Comparison of SOLAR-1 and BOLERO-2: PFS With Second-Line Alpelisib + Fulvestrant vs Everolimus + Exemestane in Postmenopausal Patients With PIK3CA-Mut Hormone Receptor-Positive. In: European Society for Medical Oncology Breast Cancer Virtual Meeting, 23–24 May, 2020. DOI:10.1016/j.annonc.2020.03.263
19. Juric D, Janku F, Rodon J, et al. Alpelisib Plus Fulvestrant in PIK3CA-Altered and PIK3CA-Wild-Type Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):e184475. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.4475
20. Rugo H, Neven P, Saffie I, et al. Alpelisib + Fulvestrant in Patients With PIK3CA-Mutated, HR+, HER2- Advanced Breast Cancer (ABC) Who Received Chemotherapy or Endocrine Therapy (ET) as Immediate Prior Treatment: BYLieve Cohort C Primary Results and Exploratory Biomarker Analyses. In: Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2021 Dec 7–10; San Antonio, TX. Poster PD13-05. Available at: https://www.medicalcongress.novartis oncology.com/SABCS/BC/pdf/Alpelisib/Rugo_Poster_PD13-05.pdf#toolbar=0. Accessed: 21.03.2022
21. 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):75–82 [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):75–82 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-20-75-82
22. 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:10.26442/18151434.2020.4.200568
23. Шливко И.Л., Гаранина О.Е., Артамонова Е.В., и др. Консенсус по профилактике и коррекции сыпи у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная Онкология*. 2021;23(4):572–6 [Shlivko IL, Garanina OE, Artamonova EV, et al. 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):572–6 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.4.201275
24. Rodon J, Demanse D, Rugo HS, et al. Pooled analysis of X2101 and SOLAR-1: A risk analysis of ALP-induced HG using baseline factors in patients with advanced solid tumors and BC. In: ESMO-BC, May 8, 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(Suppl. 2): S60–78. DOI:10.1016/annonc/annonc508
25. Study Protocol CLEE011ARU01: A prospective observational study to describe clinical outcomes, treatment patterns, patients characteristics among patients with HR+/HER2- advanced BC initiating treatment with Risarg® (ribociclib), Piqray® (alpelisib), endocrine therapy or chemotherapy in routine clinical practice in Russia (PROSPERITY). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04943497>. Accessed: 21.03.2022.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022



Влияние препарата дурвалумаб на достижение целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» при распространенном мелкоклочном раке легкого

В.В. Ряженое¹, С.В. Орлов², О.И. Ивахненко^{1,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³АНО «Национальный центр оценки технологий в здравоохранении», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние внедрения эффективных методов лечения распространенного мелкоклочного рака легкого (рМРЛ) с использованием препарата дурвалумаб на достижение целевого показателя государственной программы (ГП) Российской Федерации «Развитие здравоохранения» и программ субъектов РФ «снижение смертности населения от новообразований».

Материалы и методы. В основу методологии настоящего исследования положены общенаучные методы проведения научно-исследовательских работ: логические (анализ, синтез, индукция), теоретические (обобщение), эмпирические (описание, расчет, измерение, сравнение). Нормативную базу научно-исследовательских работ составило законодательство РФ, документы, регулирующие порядок оказания медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями (ЗНО), нормы технического регулирования, закрепленные в документах национальной системы стандартизации, регламентирующих процедуру оценки медицинских технологий. В качестве эмпирической базы проанализированы доступные официальные данные по эпидемиологии ЗНО легких, российские и зарубежные научные публикации, российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ЗНО бронхов и легкого. Для проведения оценки медицинских технологий разработана математическая модель на базе программного обеспечения Microsoft Excel 2019. Математический аппарат, использованный для создания прогностической модели, адаптирован к прогнозированию оценки эффективности программ по борьбе с ЗНО на федеральном и региональном уровне.

Результаты. Применение дурвалумаба в терапии пациентов с рМРЛ позволит обеспечить прирост в достижении целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» ГП «Развитие здравоохранения» в 2022 г. на 21,3% (499 дополнительно предотвращенных смертей), в 2023 г. – на 7,0% (366 дополнительно предотвращенных смертей), в 2024 г. – на 6,0% (441 дополнительно предотвращенная смерть). Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование дурвалумаба в комбинации со стандартной химиотерапией у пациентов с рМРЛ оказывает существенное влияние на достижение целевых показателей, установленных в программах по борьбе с ЗНО.

Заклучение. В условиях реальной практики существенный потенциал применения комбинации дурвалумаба и стандартной химиотерапии (этопозид + препарат платины) в отношении снижения смертности больных рМРЛ в большей степени способствует достижению целевых показателей ГП «Развитие здравоохранения» РФ и субъектов РФ «снижение смертности населения от новообразований» по сравнению с применением только стандартной химиотерапии (этопозид + препарат платины).

Ключевые слова: смертность от новообразований, рак легкого, дурвалумаб, государственная программа «Развитие здравоохранения»

Для цитирования: Ряженое В.В., Орлов С.В., Ивахненко О.И. Влияние препарата дурвалумаб на достижение целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» при распространенном мелкоклочном раке легкого. Современная Онкология. 2022;24(1):30–40. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201498

Информация об авторах / Information about the authors

Ряженое Василий Вячеславович – канд. фармацевт. наук, зав. каф. регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий, рук. Центра оценки эффективности и безопасности иммунизации против COVID-19 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ryazhenov_v_v_2@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1278-5883

Орлов Сергей Владимирович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинической онкологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: orloff-sv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6080-8042

Ивахненко Оксана Игоревна – ассистент каф. регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. эксперт по методологическому сопровождению проектов в сфере здравоохранения АНО НЦ ОТЗ, магистр права. E-mail: ivigoha@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9483-3171

Vasilii V. Ryazhenov – D. Sci. (Pharmaceut.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ryazhenov_v_v_2@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1278-5883

Sergey V. Orlov – D. Sci. (Med.), Acad. RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: orloff-sv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6080-8042

Oksana I. Ivakhnenko – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), National Center for Technology Assessment in Healthcare, Master of Law. E-mail: ivigoha@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9483-3171

Assessment of the impact of the use of durvalumab for the treatment of advanced small cell lung cancer on the achievement of the target "reduction in mortality from neoplasms"

Vasilii V. Ryazhenov^{✉1}, Sergey V. Orlov², Oksana I. Ivakhnenko^{1,3}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³National Center for Technology Assessment in Healthcare

Abstract

Aim. Impact evaluation of effective methods for advanced small cell lung cancer treatment using the drug durvalumab on the achievement of the Russian Federation national and regional programs "Healthcare Development" target indicator "reduction of mortality from neoplasms".

Materials and methods. The methodology of this study is based on general scientific research methods: general logical (analysis, synthesis, induction), theoretical (generalization), empirical (description, calculation, measurement, comparison). The regulatory framework of the research work was made up by the legislation of the Russian Federation, documents regulating the procedure for providing medical care to patients with malignant neoplasms, technical regulation norms enshrined in the documents of the national standardization system that regulate the procedure for health technologies assessment. As an empirical base, the available official data on the epidemiology of lung cancer, Russian and foreign scientific publications, Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms of lungs were analyzed. To conduct health technologies assessment, a mathematical model was developed based on Microsoft Excel 2019 software. The mathematical apparatus used to create a predictive model adapted to predict the results of healthcare cancer programs at the federal and regional levels.

Results. The use of durvalumab for the treatment of advanced small cell lung cancer will provide an increase in the achievement of the target indicator "reduction of mortality from neoplasms" of the national program "Healthcare Development" in 2022 by 21.3% (499 additionally prevented deaths), in 2023 by 7.0% (366 additionally averted deaths), in 2024 by 6.0% (441 additionally averted deaths). Obtained results show that the use of durvalumab in combination with standard chemotherapy in patients with advanced small cell lung cancer can have a significant impact on the achievement of targets set in healthcare cancer programs.

Conclusion. The durvalumab usage in real practice in combination with standard chemotherapy (etoposide + platinum drug), in comparison with the use of only standard chemotherapy (etoposide + platinum drug), will reduce cancer mortality and will contribute to achieving the targets of the Russian Federation national and regional programs "Healthcare Development" "reduction of mortality from neoplasms".

Keywords: neoplasms mortality, lung cancer, durvalumab, national program "Healthcare development"

For citation: Ryazhenov VV, Orlov SV, Ivakhnenko OI. Assessment of the impact of the use of durvalumab for the treatment of advanced small cell lung cancer on the achievement of the target "reduction in mortality from neoplasms". Journal of Modern Oncology. 2022;24(1):30–40. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201498

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) вносят основной вклад в бремя болезней на глобальном уровне и являются ведущей причиной смерти во всем мире. В 2019 г. выявлено 23,6 млн (95% доверительный интервал – ДИ 22,2–24,9) новых случаев ЗНО, зафиксировано 10 млн смертей (95% ДИ 9,36–10,6) вследствие онкопатологий. Эксперты отметили неуклонный рост заболеваемости и смертности в период с 2010 по 2019 г. и прогнозируют сохранение текущего тренда до 2040 г. На глобальном уровне потери индекса DALY (Disability Adjusted Life Years – количество потерянных лет здоровой жизни) по причине ЗНО в 2019 г. составили 250 млн. В большинстве стран ЗНО трахеи, бронхов и легких являются ведущей причиной заболеваемости, смертности и вносят наибольший вклад в число потерянных лет здоровой жизни [1].

В Российской Федерации ЗНО являются одной из ведущих причин смерти, занимая 2-е место в структуре смертности после болезней системы кровообращения. За период 2003–2020 гг. показатель смертности от новообразований (в том числе злокачественных) находился в диапазоне от 197,9 на 100 тыс. населения (2017 г.) до 203,6 на 100 тыс. населения (2009 г.) при среднем значении 200,5 на 100 тыс. населения и характеризовался отсутствием нисходящего или восходящего тренда (угловой коэффициент линейной регрессии $-0,008$, $p=0,921$) [2]. В структуре смертности населения РФ от ЗНО наибольший удельный вес составляют ЗНО

трахеи, бронхов и легких – 17,0%. Кроме того, на долю ЗНО трахеи, бронхов и легких приходится более 1/4 (25,5%) случаев смерти мужского населения РФ от ЗНО [3].

Согласно единому плану национальных целей развития РФ, Государственная программа (ГП) «Развитие здравоохранения» является одним из ключевых инструментов для обеспечения снижения смертности и увеличения продолжительности жизни при рождении [4, 5]. Одним из целевых показателей ГП «Развитие здравоохранения» является снижение смертности населения от новообразований до 195,1 на 100 тыс. населения к концу 2024 г. от базового значения 199,9 на 100 тыс. населения в 2018 г. [6]. Для достижения вышеуказанного показателя в структуру ГП «Развитие здравоохранения» включен федеральный проект (ФП) «Борьба с онкологическими заболеваниями», основной целью которого является снижение смертности от новообразований [6, 7]. В рамках реализации задач ГП «Развитие здравоохранения» в субъектах РФ разработаны и утверждены региональные ГП, которые включают в себя в том числе комплекс целевых показателей, выполнение которых на региональном уровне обеспечит достижение показателей, заложенных в федеральную программу.

Реализация столь амбициозной и значимой цели, как снижение смертности населения от новообразований до 195,1 на 100 тыс. населения к концу 2024 г., возможна только в случае внедрения в рутинную медицинскую практику современных эффективных лекарственных препаратов, что,

безусловно, требует увеличения государственного финансирования. Для этого в рамках ГП «Развитие здравоохранения» на финансовое обеспечение оказания медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями выделены значительные средства, объем финансирования проекта из федерального бюджета с 2019 по 2024 г. составляет 750 млрд руб. [7]. Следует особо отметить, что с целью увеличения доли эффективных расходов при реализации ГП необходимо уделять достаточное внимание новым медицинским технологиям, которые непосредственно влияют на достижение целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» и способствуют этому.

Одной из форм ЗНО легких является мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) – это особая форма рака легкого (РЛ), характеризующаяся высокой степенью агрессивности и быстрым прогрессированием, несмотря на первоначально высокую чувствительность к химиотерапии (ХТ) [8, 9]. Приблизительно 2/3 пациентов имеют распространенную стадию заболевания на момент постановки диагноза [10]. Эффективность лечения зависит от стадии: медиана общей выживаемости (ОВ) при локализованном МРЛ составляет 15–20 мес, а при распространенном МРЛ (рМРЛ) – всего 8–13 мес. Показатель 5-летней выживаемости больных рМРЛ не превышает 3% [10, 11]. Вместе с тем на протяжении последних 30 лет стандарты терапии МРЛ не менялись и до последнего времени не удавалось достигнуть каких-либо значимых успехов в увеличении выживаемости пациентов с данным заболеванием [12].

В 2019 г. в РФ зарегистрирован дурвалумаб, одним из показаний к применению которого является 1-я линия терапии пациентов с рМРЛ в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином¹. Режимы терапии рМРЛ с применением дурвалумаба включены в клинические рекомендации Минздрава России «Злокачественное новообразование бронхов и легкого» (год утверждения: 2021; разработчики: Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии») [13].

Эффективность и безопасность применения дурвалумаба при рМРЛ изучена в рандомизированном многоцентровом международном клиническом исследовании III фазы CASPIAN, результаты которого стали основанием для регистрации этого показателя к применению и включению в национальные клинические рекомендации Минздрава России. При применении дурвалумаба в 1-й линии терапии рМРЛ в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином (по сравнению с комбинацией этопозида и карбоплатина или цисплатина) продемонстрировано статистически значимое увеличение ОВ. Через 3 года наблюдения оставались живы 17,6% пациентов, получавших дурвалумаб в комбинации с этопозидом и цисплатином или карбоплатином, по сравнению с 5,8% пациентов, получавших только этопозид с карбоплатином или цисплатином [14, 15].

Таким образом, данные о клинической эффективности дурвалумаба позволяют предполагать, что его применение для терапии рМРЛ будет способствовать достижению целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» ГП «Развитие здравоохранения».

Цель исследования – количественная оценка потенциального влияния дурвалумаба в комбинации с этопозидом и препаратами платины на достижение целевого показателя по снижению смертности населения от новообразований на уровне ГП «Развитие здравоохранения» и соответствующих региональных программ по сравнению с применением только стандартной ХТ в реальной клинической практике; оценка влияния на целевые показатели альтернативных медицинских технологий, включенных в исследование, проведена в разработанной прогностической математической модели.

Материалы и методы

В основу методологии настоящего исследования положены общенаучные методы проведения научно-исследовательских работ (НИР): общелогические (анализ, синтез, индукция), теоретические (обобщение), эмпирические (описание, расчет, измерение, сравнение).

Нормативную базу НИР составило законодательство РФ, регулирующее порядок оказания медицинской помощи пациентам с ЗНО, нормы технического регулирования, закрепленные в документах национальной системы стандартизации, регламентирующих процедуру оценки медицинских технологий [16, 17].

В качестве эмпирической базы проанализированы доступные официальные данные по эпидемиологии ЗНО легких, российские и зарубежные научные публикации, российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ЗНО бронхов и легкого [3, 10, 11, 18–21].

В соответствии с приказом Минздрава России от 10.11.2017 N905 «Об утверждении методики оценки эффективности государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"» оценка эффективности ГП производится с учетом нескольких составляющих, одной из которых является «оценка степени достижения целей и решения задач подпрограмм, входящих в государственную программу». В свою очередь, «для оценки степени достижения целей и решения задач подпрограмм» определяется степень достижения плановых индикаторов (целевых показателей), которые являются количественной характеристикой целей и задач подпрограммы. Положения отраслевого приказа были использованы в качестве основы при разработке дизайна исследования.

В настоящем исследовании учитывались методологические подходы и результаты опубликованных научных работ, в которых оценивалось влияние медицинских технологий на достижение целевых показателей ФП «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» [22, 23], влияние медицинских технологий на достижение целевых показателей ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями» [24].

Для проведения оценки медицинских технологий разработана математическая модель на базе программного обеспечения Microsoft Excel 2019. В модели оценивалось влияние альтернативных сценариев лекарственной терапии рМРЛ на достижение целевых показателей ГП «Развитие здравоохранения» субъектов РФ. В исследовании оценивались клинические исходы для двух альтернативных технологий:

- сценарий 1 – дурвалумаб 1500 мг 1 раз в 3 нед в течение 4 циклов в комбинации с этопозидом 80–100 мг/м² и карбоплатином AUC 5 или цисплатином 75–80 мг/м², затем дурвалумаб 1500 мг 1 раз в 4 нед в качестве монотерапии до прогрессирования и развития неприемлемой токсичности;
- сценарий 2 – этопозид 80–100 мг/м² и карбоплатин AUC 5 или цисплатин 75–80 мг/м² 1 раз в 3 нед не более 6 циклов.

В качестве критериев эффективности выбранных стратегий медикаментозной терапии оценивались показатели смертности от рМРЛ (конечный исход). Поскольку содержательная модель (структура и тип модели), ее математическое описание оказывают значительное влияние на результаты моделирования, разработка логико-математической модели состояла из нескольких этапов: определение цели и характеристик объекта исследования, разработка содержательной модели (определение структуры и типа модели), математическое формулирование модели (формализация модели), анализ полученных результатов и их верификация. При непосредственной разработке модели учитывались требования, которые традиционно предъявляются к математическим моделям [25].

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Имфинзи® ЛП-005664 от 21.01.2021. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001459241/0000612123/ЛП-005664\[2020\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001459241/0000612123/ЛП-005664[2020]_0.pdf) Ссылка активна на 10.02.2022.

Таблица 1. Результаты расчета численности целевой популяции пациентов с рМРЛ
Table 1. Results of calculating the size of the target population of patients with advanced small cell lung cancer

Показатель	2022 г.	2023 г.	2024 г.	Значение, ссылка на источник информации
Число пациентов с РЛ с впервые установленным диагнозом	50 080	50 395	50 713	С учетом ежегодного прироста 0,68% [3]
Число пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом	41 416	41 677	41 939	82,7% [3]
Число пациентов с МРЛ	6212	6252	6291	15% [26]
Число пациентов с рМРЛ	4349	4376	4404	70% [26]
Число пациентов с рМРЛ, которым может быть назначена противоопухолевая терапия	3696	3720	3743	85%*, расчетные данные [18]

Примечание. *Допущение: рассчитано на основании сведений официального статистического наблюдения о доле пациентов, которые отказались от лечения, отказались от лечения по причине противопоказаний на момент начала лечения, у которых используется только лучевая терапия.

Методика определения характеристик исследуемого вмешательства

Зарегистрированные показания к медицинскому применению дурвалумаба, схема применения (способ введения, рекомендуемая дозировка) определены на основании сведений из действующей инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Методика определения тактики лечения пациентов с ЗНО легких

Для определения тактики лечения пациентов с рМРЛ проанализированы клинические рекомендации «Злокачественное новообразование бронхов и легкого», разработанные Общероссийским национальным союзом «Ассоциация онкологов России» и Общероссийской общественной организацией «Российское общество клинической онкологии», одобренные в 2021 г. Научно-практическим советом Минздрава России [13].

Методика формализации содержательной модели

Вне зависимости от типа используемой модели определяющим фактором для отбора ключевых параметров является содержательная модель (структура модели), на основании которой определяется перечень необходимых данных. При разработке настоящей модели использовался дедуктивный принцип (от общего к частному) с применением блочного подхода: каждый из блоков состоит из элементов, отражающих заданную характеристику исследуемой системы. Структура модели адаптирована к требованиям и принципам построения математических моделей за счет введения следующих опций – выбор региона и выбор способа расчета (использование собственных данных). Предложенный подход позволяет проводить оценку не только в целом по РФ, но и в региональном разрезе в случае недоступности отдельных показателей. При наличии данных реальной клинической практики в регионе возможно проведение оценки на основании доступных сведений об эпидемиологии МРЛ с учетом региональных особенностей. Для реализации такого подхода блок входных параметров разделен на отдельные библиотеки, в которых содержатся числовые показатели, используемые для расчета модели в математическом операторе.

Методика определения характеристик и численности целевой популяции пациентов с МРЛ

Для определения характеристик и численности целевой популяции (входные параметры модели) использовался комплекс методов исследования: систематический поиск и обзор литературных данных, моделирование ключевых параметров на основании данных федерального статистического наблюдения, результаты эпидемиологических исследований.

Статистический учет показателей заболеваемости и распространенности МРЛ как одной из форм РЛ в РФ не осуществляется. В связи с этим для оценки эпидемиологиче-

ской ситуации использовалась стратегия моделирования. С целью определения ключевых параметров для расчета показателей, характеризующих эпидемиологию МРЛ, проведен информационный поиск научных публикаций по заданной проблематике. В качестве источников информации при проведении поиска использовались библиографическая база данных MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), научная электронная библиотека elibrary.ru, доступные материалы профильных журналов. Временной горизонт поиска не ограничивался. С целью последующего изучения в первую очередь отбирались результаты широкомасштабных и выборочных эпидемиологических и клинко-эпидемиологических исследований. При выборе публикаций для более детального анализа и определения ключевых параметров для расчетов рассматривались исследования, дизайн и методология которых позволяли экстраполировать полученные в них результаты на генеральную совокупность. Поскольку в результате информационного поиска не обнаружено широкомасштабных российских исследований, для расчетов использовались сведения из исследования В. Melosky и соавт. (2020 г.) [26]. Для оценки численности целевой популяции пациентов с рМРЛ также использовались сведения о заболеваемости РЛ в РФ и доле пациентов с диагнозом, подтвержденным морфологически. Результаты расчета численности целевой популяции пациентов с рМРЛ приведены в табл. 1. Предполагалось, что противоопухолевая лекарственная терапия может быть назначена 85% пациентов с рМРЛ, поскольку, по данным официальной статистики, 1,5% пациентов с ЗНО отказываются от лечения, у 6,0% имеются противопоказания для немедленного начала лечения, у 7,4% с ЗНО используются только лучевые методы лечения [18]. Учитывался также средний ежегодный прирост первичной заболеваемости 0,63% в год (6,48% с 2009 г.) [3].

Методика оценки сравнительной клинической эффективности и безопасности альтернативных опций лечения пациентов с рМРЛ

Для оценки клинической эффективности и безопасности сравниваемых опций проведен систематический поиск и обзор результатов клинических исследований. При проведении систематического поиска рассматривалась целевая популяция пациентов, соответствующая инструкции по медицинскому применению для сравниваемых альтернатив: пациенты с распространенной формой МРЛ.

В качестве источников информации при проведении систематического поиска использовалась библиографическая база данных MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

При проведении поиска учитывались нижеприведенные ключевые слова и логические операторы:

- Ключевые слова: small cell lung carcinoma, durvalumab, treatment.
- Поисковый запрос: “small cell lung carcinoma”[MeSH Terms] AND (“durvalumab”[Supplementary Concept] OR

Таблица 2. Эффективность дурвалумаба в комбинации со стандартной ХТ по сравнению с использованием только стандартной ХТ по показателю ОБ (адаптировано [14, 15])**Table 2. Efficacy of durvalumab in combination with standard chemotherapy compared with standard chemotherapy alone in terms of overall survival (adapted from [14, 15])**

Сценарии медикаментозной терапии	ОБ пациентов, %		
	через 12 мес после начала терапии	через 24 мес после начала терапии	через 36 мес после начала терапии
Дурвалумаб + стандартная ХТ (этопозид + препарат платины)	52,8	22,9	17,6
Стандартная ХТ (этопозид + препарат платины)	39,3	13,9	5,8

Таблица 3. Результаты применения дурвалумаба в комбинации со стандартной ХТ по сравнению с применением только стандартной ХТ у пациентов с рМРЛ**Table 3. Results of durvalumab in combination with standard chemotherapy compared with standard chemotherapy alone in patients with advanced small cell lung cancer**

	Число выживших (2022 г.)	Число выживших (2023 г.)	Число выживших (2024 г.)
Дурвалумаб + стандартная ХТ (этопозид + препарат платины)	1952	Из начавших лечение: в 2023 г. – 1964, в 2022 г. – 846. Всего – 2810	Из начавших лечение: в 2024 г. – 1976, в 2023 г. – 852, в 2022 г. – 651. Всего – 3479
Стандартная ХТ (этопозид + препарат платины)	1453	Из начавших лечение: в 2023 г. – 1462, в 2022 г. – 514. Всего – 1976	Из начавших лечение: в 2024 г. – 1471, в 2023 г. – 517, в 2022 г. – 214. Всего – 2202
Возможное число предотвращенных смертей (накопленным итогом)	499	Из начавших лечение: в 2023 г. – 502, в 2022 г. – 333. Всего – 835	Из начавших лечение: в 2024 г. – 505, в 2023 г. – 335, в 2022 г. – 436 Всего – 1276
Возможное число предотвращенных смертей (за год)	499	336	441

“durvalumab”[All Fields]) AND (“therapeutics”[MeSH Terms] OR “therapeutics”[All Fields] OR “treatments”[All Fields] OR “therapy”[MeSH Subheading] OR “therapy”[All Fields] OR “treatment”[All Fields] OR “treatments”[All Fields]).

Временной горизонт поиска не ограничивался. Дополнительные фильтры не применялись.

Методика оценки влияния альтернативных сценариев лечения МРЛ на «снижение смертности населения от новообразований» ГП «Развитие здравоохранения»

Исходя из данных о клинической эффективности исследуемых вмешательств по критерию ОБ, полученных в исследовании CASPIAN, временной период моделирования, который учитывался в исследовании, составил 3 года [15].

Расчет оценки эффективности альтернативных опций терапии на показатели ГП «Развитие здравоохранения» РФ и субъектов РФ проводился в несколько этапов. На I этапе рассчитано число пациентов, выживших после начатого лечения к концу периода моделирования. Расчет проводился в когорте пациентов, начавших лечение в 1, 2 и 3-й год в рамках временного периода моделирования. В качестве критериев эффективности учитывались данные исследования CASPIAN о доле пациентов, которые остаются живы после начала лечения к концу периода наблюдения в контрольных точках 12, 24 и 36 мес.

Далее рассчитано число смертельных случаев по причине ЗНО, которые необходимо предотвратить для достижения целевых показателей ГП «Развитие здравоохранения» РФ и субъектов РФ. В качестве источников информации использовались сведения ГП «Развитие здравоохранения» РФ и субъектов РФ, представленные в справочной правовой системе «Гарант». Установленные прогнозные целевые показатели общей смертности на 100 тыс. пересчитаны в абсолютные значения с учетом численности населения в каждом регионе. Число случаев смерти, которые необходимо предотвратить, рассчитывалось в виде разницы между двумя анализируемыми периодами.

На заключительном этапе рассчитывался вклад в достижение целевых показателей использования комбинации дурвалумаба со стандартной терапией в абсолютных показателях и в процентном соотношении к общему числу смертей в результате ЗНО, которые нужно предотвратить.

Результаты

В настоящем исследовании разработана математическая модель для оценки и анализа влияния внедрения в практику новой терапевтической опции для рМРЛ на достижение целевых показателей «снижение смертности населения от новообразований» ГП «Развитие здравоохранения» РФ и субъектов РФ. Поскольку алгоритм идентичен для проведения оценки как на национальном уровне, так и на уровне конкретного субъекта, далее представлены результаты НИР, полученные для РФ.

В 2019 г. в РФ взяты на учет 49 145 пациентов с впервые установленным диагнозом ЗНО трахеи бронхов и легких. В общей структуре онкологической заболеваемости ЗНО трахеи, бронхов и легких в 2019 г. заняли 9,4% в популяции, среди мужского населения – 16,1%, среди женщин – 3,8%. С 2009 г. прирост первичной заболеваемости составил 6,48% (0,63% в среднем за год). Средний возраст пациентов с установленным диагнозом ЗНО трахеи, бронхов и легких составил 65 лет для обоих полов. В структуре общей смертности от ЗНО онкологическая патология легких занимает 17%. Летальность в течение 1 года с момента установления диагноза в 2019 г. достигла 48,4% [3].

Выбор терапевтической тактики после установления диагноза МРЛ определяется распространенностью процесса. При локальных формах МРЛ в качестве стандартного подхода используются комбинированные методы лечения: в большинстве случаев применяется лучевая терапия в сочетании с лекарственным лечением (химиолучевая терапия), отдельным пациентам показано хирургическое лечение с последующей химио- или химиолучевой терапией. Для лечения распространенной стадии заболевания применяется лекарственная противоопухолевая терапия с использованием традиционных цитотоксических препаратов. Эффективность

Таблица 4. Целевые показатели ГП РФ «Развитие здравоохранения»
Table 4. Target indicators of the State Enterprise of the Russian Federation "Health Development"

Целевой показатель	Значение целевых показателей			
	2021 г.	2022 г.	2023 г.	2024 г.
Смертность населения от новообразований на 100 тыс. населения	200,1	198,5	196,8	195,1
Смертность населения от новообразований в пересчете на численность населения*, абс. показатели	292 488	290 149	287 665	285 180
Число смертельных случаев, которые нужно дополнительно предотвратить для достижения целевого показателя	–	2339	4824	7309

*В пересчете на численность населения РФ – 146 171 015 человек.

Таблица 5. Влияние использования дурвалумаба в комбинации со стандартной ХТ в сравнении с применением только стандартной ХТ при rMPJL на достижение целевых показателей ГП РФ «Развитие здравоохранения»
Table 5. Influence of using durvalumab in combination with standard chemotherapy compared with using standard chemotherapy alone in advanced small cell lung cancer on achieving the targets of the State Enterprise of the Russian Federation "Health Development"

Показатель	Значение показателей		
	2022 г.	2023 г.	2024 г.
Число смертельных случаев, которые нужно предотвратить для достижения целевых показателей ГП «Развитие здравоохранения» РФ	2339	4824	7309
Число предотвращенных случаев смерти при использовании дурвалумаба в комбинации со стандартной ХТ (этопозид + препарат платины)	499	336	441
Вклад в достижение целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований», %	21,3	7,0	6,0

лечения зависит от стадии: медиана ОВ при локализованном МРЛ составляет 15–20 мес, а при rMPJL – всего 8–13 мес. Эффективность стандартных режимов ХТ rMPJL недостаточна для снижения показателей смертности пациентов с данным заболеванием [10, 11, 26]. Показатель 5-летней выживаемости, по данным The Surveillance, Epidemiology, and End Results, составляет всего 6,5%, среди пациентов с отдаленными метастазами – 2,8% [27].

В РФ для использования в терапии 1-й линии rMPJL доступен препарат дурвалумаб. В результате информационного поиска обнаружено 15 ссылок на абстракты, после ознакомления с которыми отобраны ссылки на открытое рандомизированное многоцентровое международное исследование III фазы CASPIAN (с участием 805 пациентов с rMPJL) по оценке эффективности и безопасности дурвалумаба в комбинации с этопозидом и препаратом платины (цисплатином или карбоплатином) по сравнению с использованием только этопозидом в сочетании с препаратом платины (J. Goldman и соавт. 2020, L. Paz-Ares и соавт. 2021) [14, 15].

В рамках исследования дурвалумаб применялся в фиксированной дозе (1500 мг) 1 раз в 3 нед в течение 4 циклов в сочетании с ХТ (этопозид + препарат платины) и затем 1 раз в 4 нед до прогрессирования заболевания. По результатам финального анализа в исследовании CASPIAN показано достоверное улучшение ОВ при использовании комбинации дурвалумаба с ХТ по сравнению с использованием только ХТ – отношение рисков (ОР) 0,75 (95% ДИ 0,62–0,91; $p=0,0032$); медиана ОВ составила 12,9 мес (95% ДИ 11,3–14,7) в группе дурвалумаба в сочетании со стандартной терапией по сравнению с 10,5 мес (95% ДИ 9,3–11,2) в случае использования только стандартной терапии. Результаты исследования также продемонстрировали увеличение частоты подтвержденного объективного ответа в группе дурвалумаба в сочетании с ХТ (68% по сравнению с 58% при применении только ХТ – отношение шансов 1,53, 95% ДИ 1,08–2,18). Безопасность и переносимость комбинации дурвалумаба с ХТ согласуется с известными данными по безопасности этих препаратов. В публикации L. Paz-Ares и соавт. (2021) представлены результаты исследования при медиане длительности наблюдения 39,4 мес, которые продемонстрировали, что дурвалумаб в комбинации со стандартной ХТ эффективнее по сравнению с использованием только ХТ по критерию ОВ: ОР 0,71, 95% ДИ 0,60–0,86 [15]. Результаты длительного наблюдения также подтвердили устойчивое преимущество комбинации дурвалумаба с ХТ по показателю ОВ на протя-

жении более 3 лет наблюдения [14, 15]. Эффективность терапии по показателю ОВ в контрольных точках 12, 24 и 36 мес представлена в табл. 2.

Как уже указывалось выше, согласно данным официальной статистики, в 2019 г. в РФ встали на учет 49 145 пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО трахеи, бронхов и легких, из них у 82,7% пациентов (40 642 в абсолютных показателях) диагноз подтвержден морфологически. С учетом доли пациентов с МРЛ расчетная численность целевой популяции составила 6 212 пациентов, из которых у 70% (4 349 пациентов) выявлена распространенная форма МРЛ, из них 3 696 пациентам может быть назначена противоопухолевая терапия в 2022 г. Учитывая среднегодовой прирост заболеваемости 0,63%, в 2023 г. терапия может быть назначена 3 720 пациентам, в 2024 г. – 3 743.

При использовании комбинации дурвалумаба со стандартной ХТ выживаемость пациентов через 12 мес после начала терапии увеличится на 13,5%, по сравнению с применением только стандартной терапии через 24 мес – 9,0%, через 36 мес – 11,8%. В абсолютных показателях количество предотвращенных смертельных исходов (разница смертельных исходов в двух группах) за 1-й год терапии (в 2022 г.) составит 499 случаев, за 2-й год терапии (в 2023 г.) – 336, за 3-й год (в 2024 г.) – 441 (табл. 3).

Целевые показатели, заложенные в ГП «Развитие здравоохранения» РФ, на основании которых осуществляется оценка эффективности мероприятий, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи при ЗНО, представлены в табл. 4.

Результаты оценки влияния применения дурвалумаба в комбинации со стандартной ХТ в сравнении со стандартной ХТ при rMPJL на достижение целевых показателей ГП «Развитие здравоохранения» РФ представлены в табл. 5.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование дурвалумаба в комбинации со стандартной ХТ позволяет оказывать существенное влияние на достижение целевых показателей, установленных в программе по борьбе с ЗНО. За 1-й год с момента начала терапии вклад в достижение целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» составит 21,3%, за 2-й год – 7,0%, за 3-й – 6,0%.

В Приложении 1 приведены результаты анализа влияния применения дурвалумаба в комбинации со стандартной ХТ в сравнении с применением только стандартной ХТ

при рМРЛ на достижение целевых показателей ГП «Развитие здравоохранения» субъектов РФ. Анализ продемонстрировал существенные различия применения комбинации дурвалумаба и стандартной ХТ (этопозид + препарат платины) для терапии рМРЛ по влиянию на достижение целевых показателей между регионами. Полученные результаты объясняются разными эпидемиологическими показателями в субъектах РФ, установленными целевыми показателями в региональных программах. Отклонение показателя вклада в достижение установленного показателя выше 100% означает, что возможно предотвращение большего количества смертей, чем указано в паспорте ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями».

Выводы

Полученные в исследовании результаты показали, что применение дурвалумаба в комбинации со стандартной ХТ (этопозид + препарат платины) в сравнении с использованием только стандартной ХТ (этопозид + препарат платины) для терапии рМРЛ позволит снизить показатели смертности от ЗНО:

- в 2022 г. дополнительно предотвратит 499 случаев смерти, что обеспечит прирост в достижении целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» на 21,3%;
- в 2023 г. дополнительно предотвратит 336 случаев смерти, что обеспечит прирост в достижении целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» на 7,0%;
- в 2024 г. дополнительно предотвратит 441 случай смерти, что обеспечит прирост в достижении целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» на 6,0%.

Обсуждение

Положения клинических рекомендаций с учетом стандартов оказания медицинской помощи и оценка клинической картины лечащим врачом являются определяющими факторами при выборе лекарственной терапии для конкретного пациента. Для реализации ГП «Развитие здравоохранения» на уровне субъектов РФ в рамках выделенного на обеспечение оказания медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями государственного финансирования и при выборе подходов к лекарственной терапии представляется целесообразным и необходимым учитывать влияние той или иной терапевтической опции с точки зрения достижения целей ГП. Такой подход будет способствовать повышению доли эффективных расходов на здравоохранение.

Данное исследование является одним из первых, где проводилась количественная оценка новой медицинской технологии в перспективе достижения целевых показателей ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями». Вклад новых терапевтических опций лечения в снижении смертности от ЗНО также оценивался в исследовании Н.А. Авксентьева и соавт. (2021). Авторы пришли к аналогичным выводам в отношении препаратов, способных существенно улучшать клинические исходы и тем самым снижать эпидемиологическое бремя новообразований [24]: применение дурвалумаба может привести к снижению смертности на 779 случаев у пациентов с нерезектабельным местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого, осимертиниба – к снижению показателей смертности на 723 случая у пациентов с распространенным или метастатическим нерезектабельным местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого с мутациями *EGFR*.

В результате проведенного исследования разработан инструмент, позволяющий количественно оценить влияние

применения в клинической практике современных методов лекарственной терапии 1-й линии у пациентов с распространенной стадией МРЛ по сравнению с использованием стандартных схем лечения на целевые показатели ГП «Развитие здравоохранения» РФ и субъектов РФ. В качестве ключевых параметров модели использовались фактические сведения о заболеваемости ЗНО трахеи, бронхов и легких в целом по стране и в региональном разрезе, что, безусловно, является преимуществом работы. Вместе с тем часть сведений в отношении эпидемиологии МРЛ получена расчетным путем или методом экстраполяции отдельных данных из зарубежных исследований, что является ограничением исследования, обусловленным отсутствием достаточной информации в российских эпидемиологических исследованиях. Помимо этого стоит также отметить, что данные об эффективности анализируемых сценариев терапии получены в рамках клинического исследования и могут отличаться от таковых в условиях реальной практики. В этой связи целесообразно использовать сведения из региональных сегментов федерального канцер-регистра (при условии достаточности данных) для оценки эффективности лекарственной терапии в существующей практике. Для внедрения новых режимов терапии онкологической патологии также требуется проведение экономического анализа для оценки возможностей финансирования и планирования бюджета.

Заключение

Результаты настоящего исследования показали существенный потенциал применения комбинации дурвалумаба и стандартной ХТ (этопозид + препарат платины) в отношении снижения смертности больных рМРЛ и достижения целевых показателей ГП «Развитие здравоохранения». Таким образом, дурвалумаб может быть рекомендован в субъектах РФ в рамках реализации ГП «Развитие здравоохранения» для терапии пациентов с рМРЛ.

Выбранное направление исследования представляется востребованным и целесообразным, дальнейшее развитие и совершенствование методики исследования могут позволить на этапе планирования ФП количественно оценивать результаты внедрения новых медицинских технологий на достижение поставленных целей, выбирать наиболее приоритетные и эффективные мероприятия, в том числе с учетом экономических последствий.

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

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

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

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

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

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

Приложение 1. Влияние использования дурвалумаба в комбинации со стандартной терапией в сравнении со стандартной терапией рМРЛ на достижение целевых показателей ГП субъектов РФ «Развитие здравоохранения»
Application 1. Influence of using durvalumab in combination with standard therapy in comparison with standard therapy for advanced small cell lung cancer on achieving the targets of the State Enterprise of the subjects of the Russian Federation "Health Development"

Регион	2022 г.		2023 г.		2024 г.	
	возможное число предотвращенных смертей*	% достижения целевого показателя	возможное число предотвращенных смертей*	% достижения целевого показателя	возможное число предотвращенных смертей*	% достижения целевого показателя
РФ	499	21,3%	336	7,0%	441	6,0%
Алтайский край	12	19,7%	8	6,8%	10	5,9%
Амурская область	4	45,0%	2	15,1%	3	4,4%
Архангельская область (без автономного округа)	5	10,0%	3	4,1%	5	4,1%
Астраханская область	5	11,6%	3	3,9%	4	3,9%
Белгородская область	5	33,4%	3	11,2%	5	9,8%
Брянская область	6	22,7%	4	7,5%	5	6,5%
Владимирская область	5	6,4%	3	2,0%	4	2,0%
Волгоградская область	9	23,4%	6	7,6%	8	7,4%
Вологодская область	4	9,4%	3	3,2%	4	2,8%
Воронежская область	7	19,4%	5	6,5%	6	5,8%
Еврейская автономная область	1	31,4%	0	10,6%	1	9,2%
Забайкальский край	4	21,0%	2	9,1%	3	8,3%
Ивановская область	4	12,8%	3	4,4%	3	3,8%
Иркутская область	12	16,5%	8	6,7%	10	2,4%
Калининградская область	3	9,5%	2	3,2%	3	2,5%
Калужская область	4	10,7%	2	3,6%	3	2,9%
Камчатский край	1	195,4%	1	65,8%	1	49,4%
Кемеровская область	10	4,6%	6	1,4%	8	1,0%
Кировская область	7	30,2%	5	10,4%	6	9,1%
Костромская область	3	9,0%	2	4,7%	2	4,5%
Краснодарский край	22	25,3%	15	8,5%	19	7,6%
Красноярский край	10	18,2%	7	6,0%	9	5,3%
Курганская область	4	24,1%	3	8,1%	4	7,1%
Курская область	5	2,7%	3	1,2%	5	1,1%
Ленинградская область	4	25,3%	3	9,7%	3	4,3%
Липецкая область	4	12,8%	3	4,3%	3	3,8%
Магаданская область	1	29,2%	0	9,5%	1	8,4%
Москва	26	3,0%	18	1,3%	23	1,1%
Московская область	17	8,9%	11	2,9%	15	2,6%
Мурманская область	3	23,3%	2	7,6%	2	6,6%
Нижегородская область	12	9,0%	8	3,0%	10	2,7%
Новгородская область	3	11,0%	2	4,5%	2	4,6%
Новосибирская область	12	8,3%	8	2,8%	11	2,4%
Омская область	9	22,6%	6	6,7%	8	5,7%
Оренбургская область	9	18,2%	6	6,1%	8	5,4%
Орловская область	4	4,9%	2	2,1%	3	1,7%
Пензенская область	6	48,0%	4	17,1%	5	14,7%
Пермский край	8	18,5%	5	6,2%	7	5,6%
Приморский край	6	8,8%	4	2,5%	6	2,2%
Псковская область	2	399,2%	2	134,3%	2	117,7%
Республика Кабардино-Балкария	2	25,9%	2	8,3%	2	7,2%

Приложение 1. Влияние использования дурвалумаба в комбинации со стандартной терапией в сравнении со стандартной терапией рМРЛ на достижение целевых показателей ГП субъектов РФ «Развитие здравоохранения». Окончание
Application 1. Influence of using durvalumab in combination with standard therapy in comparison with standard therapy for advanced small cell lung cancer on achieving the targets of the State Enterprise of the subjects of the Russian Federation "Health Development". The ending

Регион	2022 г.		2023 г.		2024 г.	
	возможное число предотвращенных смертей*	% достижения целевого показателя	возможное число предотвращенных смертей*	% достижения целевого показателя	возможное число предотвращенных смертей*	% достижения целевого показателя
Республика Карачаево-Черкесия	1	-	1	-	1	-
Республика Северная Осетия	2	7,9%	1	2,7%	1	3,0%
Республика Адыгея	1	16,0%	1	5,4%	1	4,7%
Республика Алтай	1	18,6%	1	6,2%	1	5,5%
Республика Башкортостан	12	19,4%	8	6,8%	10	5,9%
Республика Бурятия	4	22,1%	3	7,5%	3	6,9%
Республика Дагестан	5	12,9%	3	4,3%	4	3,9%
Республика Ингушетия	1	19,4%	1	6,1%	1	6,5%
Республика Калмыкия	1	14,4%	1	4,3%	1	3,2%
Республика Карелия	3	24,7%	2	8,3%	3	7,2%
Республика Коми	3	24,5%	2	8,2%	3	7,2%
Республика Марий Эл	2	14,1%	1	4,7%	2	4,4%
Республика Мордовия	4	92,6%	3	20,8%	4	14,9%
Республика Саха (Якутия)	4	32,9%	2	10,6%	3	9,4%
Республика Татарстан	13	21,2%	9	7,4%	12	6,4%
Республика Тыва	1	4,7%	0	1,8%	1	1,9%
Республика Удмуртия	5	14,4%	3	4,8%	5	4,3%
Республика Хакасия	2	33,6%	1	11,3%	2	9,9%
Республика Чечня	3	13,5%	2	6,3%	3	5,6%
Республика Чувашия	4	28,0%	3	9,1%	4	8,0%
Ростовская область	10	13,4%	7	4,5%	9	3,9%
Рязанская область	5	28,3%	3	9,2%	4	8,0%
Самарская область	12	23,2%	8	7,6%	10	6,7%
Санкт-Петербург	16	8,2%	11	2,7%	14	3,4%
Саратовская область	9	29,9%	6	10,1%	8	8,2%
Сахалинская область	3	12,5%	2	4,9%	3	5,4%
Свердловская область	15	13,9%	10	4,8%	13	4,2%
Смоленская область	4	21,4%	2	7,2%	3	6,3%
Ставропольский край	8	17,0%	5	5,7%	7	4,8%
Тамбовская область	5	33,2%	4	11,5%	5	10,2%
Тверская область	5	14,2%	3	4,6%	5	3,6%
Томская область	6	24,9%	4	8,4%	5	6,6%
Тульская область	5	16,9%	3	5,7%	5	5,0%
Тюменская область (без автономного округа)	6	15,7%	4	3,7%	5	2,7%
Ульяновская область	5	18,3%	4	6,2%	5	5,3%
Хабаровский край	5	15,5%	3	4,6%	4	4,0%
Ханты-Мансийский автономный округ	6	36,3%	4	12,2%	5	10,7%
Челябинская область	13	4,1%	9	1,3%	12	1,2%
Ямало-Ненецкий автономный округ	1	23,4%	1	7,9%	1	6,9%
Ярославская область	6	5,9%	4	1,8%	5	1,3%

*Результаты округлены до ближайшего целого значения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration; Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):420–44. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.6987
- Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). Режим доступа: <https://fedstat.ru/indicator/31270/> Ссылка активна на 10.02.2022 [Unified Interdepartmental Information and Statistical System (EMISS). Available at: <https://fedstat.ru/indicator/31270/> Accessed: 10.02.2022 (in Russian)].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М. 2020 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow. 2020 (in Russian)].
- Единый план по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024 года и на плановый период до 2030 года (утвержден в целях реализации Указа Президента Российской Федерации от 21.07.2020 №474). Режим доступа: https://economy.gov.ru/material/file/ffcc6ed40dbd803eedd11bc8c9f7571/Plan_po_dostizheniyu_nacionalnyh_celej_razvitiya_do_2024g.pdf Ссылка активна на 10.02.2022 [A unified plan to achieve the national development goals of the Russian Federation for the period up to 2024 and for the planned period up to 2030 (approved in order to implement the Decree of the President of the Russian Federation of July 21, 2020 №474). Available at: https://economy.gov.ru/material/file/ffcc6ed40dbd803eedd11bc8c9f7571/Plan_po_dostizheniyu_nacionalnyh_celej_razvitiya_do_2024g.pdf Accessed: 10.02.2022 (in Russian)].
- Указ Президента РФ от 21 июля 2020 г. №474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007210012> Ссылка активна на 10.02.2022 [Ukaz Prezidenta RF ot 21 iuliia 2020 g. №474 "O natsional'nykh tseliakh razvitiia Rossiiskoi Federatsii na period do 2030 goda". Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007210012> Accessed: 10.02.2022 (in Russian)].
- Постановление Правительства РФ от 26 декабря 2017 г. №1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201712290017> Ссылка активна на 10.02.2022 [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 26 dekabria 2017 g. №1640 "Ob utverzhdenii gosudarstvennoi programmy Rossiiskoi Federatsii "Razvitie zdorovookhraneniia". Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201712290017> Accessed: 10.02.2022 (in Russian)].
- Паспорт федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdorovookhraneniia/onko/> Ссылка активна на 14.02.2022 [Passport of the federal project "Fight against cancer". Available at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdorovookhraneniia/onko/> Accessed: 14.02.2022 (in Russian)].
- National Cancer Institute. NCI Dictionary – Small Cell Lung Cancer. Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/small-cell-lung-cancer>. Accessed: 20.10.2020.
- Früh M, De Ruyscher D, Popat S, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl. 6):vi99–105.
- Cancer.Net. Lung Cancer – Small Cell. Available at <https://www.cancer.net/cancer-types/33776/view-all>. Accessed: 20.10.2020.
- SEER Cancer Statistics Review 1975–2016. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/browse_csr.php?sectionSEL=15&pageSEL=sect_15_table.13. Accessed: 12.12.2020.
- Oze I, Hotta K, Kiura K, et al. Twenty-seven years of phase III trials for patients with extensive disease small-cell lung cancer: disappointing results. *PLoS One.* 2009;4(11):e7835.
- Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Клинические рекомендации. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого.* 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_1/ Ссылка активна на 10.02.2022 [Assotsiatsiia onkologov Rossii, Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia "Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii". Klinicheskie rekomendatsii. Zlokachestvennoe novoobrazovanie bronkhov i legkogo. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_1/ Accessed: 10.02.2022 (in Russian)].
- Zlokachestvennoe novoobrazovanie bronkhov i legkogo.* 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_1/ Accessed: 12.12.2020 (in Russian)].
- Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;22(1):51–65. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30539-8
- Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum–etoposide in firstline extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 3-year overall survival update from the phase III CASPIAN study. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO), Congress 2021; September 16–21, 2021. Abstract LBA61. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 5):S1283–346. DOI:10.1016/annonc/annonc741
- Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 31.07.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2020). Режим доступа: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/documents/mz/2020/Federalnyi_zakon_ot_21_11_2011_g_N_323_FZ_Ob_osnovakh_okhrany_zdorovja.pdf Ссылка активна на 10.02.2022 [Federal'nyi zakon ot 21.11.2011 №323-FZ (red. ot 31.07.2020) "Ob osnovakh okhrany zdorov'ia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii" (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.09.2020). Available at: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/documents/mz/2020/Federalnyi_zakon_ot_21_11_2011_g_N_323_FZ_Ob_osnovakh_okhrany_zdorovja.pdf Accessed: 10.02.2022 (in Russian)].
- ГОСТ Р 56044-2014 Оценка медицинских технологий. Общие положения. Режим доступа: https://standartgost.ru/g/%D0%93%D0%9E%D0%A1%D0%A2_%D0%A0_56044-2014/ Ссылка активна на 10.02.2022 [GOST R 56044-2014 Otsenka meditsinskikh tekhnologii. Obshchie polozheniia. Available at: https://standartgost.ru/g/%D0%93%D0%9E%D0%A1%D0%A2_%D0%A0_56044-2014/ Accessed: 10.02.2022 (in Russian)].
- Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2020 godu. Pod red. Kaprina AD, Starinskogo VV, Shakhzadovoi AO. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii. 2021 (in Russian)].
- Molina JR, Adjai AA, Jett JR. Advances in Chemotherapy of Non-small Cell Lung Cancer. *Chest.* 2006;130(4):1211–9. DOI:10.1378/chest.130.4.1211
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103:356–87. DOI:10.1016/j.ejca.2018.07.005
- Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet.* 2005;366(9494):1385–96. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67569-1
- Журавлева М.В., Зырянов С.К., Палеев Ф.Н., и др. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на целевые показатели федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(5):3931 [Zhuravleva MV, Zyryanov SK, Paleev FN. Effects of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome on the targets of the national cardiovascular program. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):3931. (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3931
- Журавлева М.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В., и др. Оценка влияния применения лекарственного препарата дапаглитозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на достижение целевого показателя федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» – снижение смертности от болезней системы кровообращения. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):4142 [Zhuravleva MV, Tereshchenko SN, Zhiron IV, et al. Effect of dapagliflozin in patients with heart failure on reducing cardiovascular mortality in federal project on the prevention of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):4142 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4142
- Авксентьев Н.А., Сисигина Н.Н., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижении целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. *Вопросы онкологии.* 2021;67(6):768–76 [Avxentyev NA, Sisigina NN, Frolov MYu, Makarov AS. Analysis of impact of using novel antineoplastic drugs on cancer mortality in Russia. *Voprosy onkologii.* 2021;67(6):768–76 (in Russian)]. DOI:10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776
- Pargo TV, Norris SL, Salanti G, et al. The use of mathematical modeling studies for evidence synthesis and guideline development: A glossary. *Res Syn Meth.* 2019;10(1):125–33. DOI:10.1002/jrsm.1333
- Melosky B, Cheema PK, Brade A, et al. Prolonging Survival: The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Oncologist.* 2020;25(11):981–92. DOI:10.1634/theoncologist.2020-0193
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/ Accessed: 10.02.2022.



Статья поступила в редакцию /
The article received: 15.02.2022
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.03.2022

Осимертиниб и рутинная практика: опыт применения препарата в различных клинических ситуациях при метастатическом немелкоклеточном раке легкого с мутацией в гене *EGFR*

С.В. Орлов^{✉1}, П.Л. Балдин², Н.В. Дюжева³, А.В. Кречетова⁴, А.А. Мордовский⁵, А.Н. Московченко⁶, Н.Э. Мусаева⁴, О.В. Романчук⁷

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан — филиал ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», Набережные Челны, Россия;

³ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», Кострома, Россия;

⁴КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия;

⁵БУ Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия;

⁶ГБУ РО «Онкологический диспансер», Таганрог, Россия;

⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

После внедрения новых опций лечения всегда важно увидеть, как результаты регистрационных исследований транслируются в рутинную клиническую практику. Клинические исследования помогают оценить эффективность, безопасность терапии и провести ее объективное сравнение с действующим стандартом лечения. Однако в них невозможно учесть все то многообразие ситуаций, с которыми онкологи сталкиваются в своей ежедневной работе. В настоящее время применение таргетной терапии при наличии определенных генетических нарушений, в частности драйверных мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*), является неотъемлемой частью ведения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Первые ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) *EGFR* существенно изменили наши возможности в лечении этой группы пациентов, а сегодня мы уже используем ИТК *EGFR* III поколения. В обзоре проанализирован опыт применения ИТК *EGFR* III поколения осимертиниба через призму вопросов, которыми задаются практикующие врачи: оценка эффективности лечения в рутинной практике, ведение сложных категорий пациентов, в частности пациентов с метастазами в кости, головной мозг, пациентов с первично-множественными опухолями, тактика ведения пациентов с учетом пандемии COVID-19 и связанных с этим перерывов в лечении. Обзор литературных источников и международного опыта дополнен клиническими примерами из разных регионов Российской Федерации.

Ключевые слова: метастатический немелкоклеточный рак легкого, мутации гена *EGFR*, ингибиторы тирозинкиназы, осимертиниб

Для цитирования: Орлов С.В., Балдин П.Л., Дюжева Н.В., Кречетова А.В., Мордовский А.А., Московченко А.Н., Мусаева Н.Э., Романчук О.В. Осимертиниб и рутинная практика: опыт применения препарата в различных клинических ситуациях при метастатическом немелкоклеточном раке легкого с мутацией в гене *EGFR*. Современная Онкология. 2022;24(1):41–49.

DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201491

Информация об авторах / Information about the authors

✉Орлов Сергей Владимирович — д-р мед. наук, чл.-кор. РАН, вед. науч. сотр. отд. клин. онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: orloff-sv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6080-8042

Балдин Павел Леонидович — зав. химиотерапевтическим отд.-нием ГАУЗ РКОН — филиала ГАУЗ «РКОН МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». E-mail: pavelbaldin83@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5987-670X

Дюжева Наталья Васильевна — зав. дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии поликлинического отд.-ния ОГБУЗ КОД. E-mail: 89106613895@mail.ru; ORCID: 0000-0001-58-43-4635

Кречетова Анастасия Валерьевна — врач-онколог КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского». E-mail: AnastasiaKrechetova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0249-3956

Мордовский Алексей Александрович — врач-онколог окружного онкологического центра БУ «Сургутская окружная клиническая больница». E-mail: a-mordovskiy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8220-0027

Московченко Александр Николаевич — зам. гл. врача по мед. части ГБУ РО «Онкодиспансер». E-mail: Moskit74@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4865-6856

Мусаева Наталья Эдуардовна — врач-онколог, зав. отд.-нием КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского». E-mail: musa-eva100@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1999-0847

✉Sergey V. Orlov — D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Leading Res. Officer, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: orloff-sv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6080-8042

Pavel L. Baldin — Department Head, Republican Clinical Oncological Dispensary — branch of the Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: pavelbaldin83@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5987-670X

Natalia V. Diuzeva — Department Head, Kostroma Oncological Dispensary. E-mail: 89106613895@mail.ru; ORCID: 0000-0001-58-43-4635

Anastasia V. Krechetova — oncologist, Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: AnastasiaKrechetova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0249-3956

Aleksey A. Mordovskiy — oncologist, Surgut District Clinical Hospital. E-mail: a-mordovskiy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8220-0027

Aleksandr N. Moskovchenko — Deputy Chief doctor, Oncological Dispensary. E-mail: Moskit74@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4865-6856

Natalia E. Musaeva — oncologist, Department Head, Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: musa-eva100@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1999-0847

Osimertinib and routine practice: the experience of the drug application in different clinical situations in case of metastatic non-small cell lung cancer with an *EGFR* mutation. Case report

Sergey V. Orlov^{✉1}, Pavel L. Baldin², Natalia V. Diuzeva³, Anastasia V. Krechetova⁴, Aleksey A. Mordovskiy⁵, Aleksandr N. Moskovchenko⁶, Natalia E. Musaeva⁴, Olga V. Romanchuk⁷

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Republican Clinical Oncological Dispensary, Naberezhnye Chelny, Russia;

³Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma, Russia;

⁴Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Krasnoyarsk, Russia;

⁵Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia;

⁶Oncological Dispensary, Taganrog, Russia;

⁷City Clinical Hospital №40, Moscow, Russia

Abstract

After the introduction of new treatment options it is always important to see how the results of the registered studies will be put into routine clinical practice. Clinical studies help to assess the efficacy and safety of therapy and to conduct the objective comparison of the current standard of treatment. However, it is impossible to take into account all the variety of situations that oncologists can face in their daily work. Nowadays, the use of targeted therapy in the presence of the specific genetic disorders, in particular, driver mutations in the epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene, is an integral part of the management of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). The first *EGFR* tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have significantly changed our possibility of the treatment in this group of patients, and today we are already using the third-generation *EGFR* TKIs. The review analyzes the experience of using the third-generation *EGFR* TKIs – osimertinib, through the prism of questions, asking by the practitioners: evaluation of the efficacy of treatment in routine practice, the management of difficult patients, in particular, the patients with bone and brain metastases, the patients with multiple primary tumors, the management tactics of patient taking into account the COVID-19 pandemic and related treatment interruptions. The literature and international experience review is completed by clinical cases from different regions of the Russian Federation.

Keywords: metastatic non-small cell lung cancer, *EGFR* gene mutations, tyrosine kinase inhibitors, osimertinib

For citation: Orlov SV, Baldin PL, Diuzeva NV, Krechetova AV, Mordovskiy AA, Moskovchenko AN, Musaeva NE, Romanchuk OV. Osimertinib and routine practice: the experience of the drug application in different clinical situations in case of metastatic non-small cell lung cancer with an *EGFR* mutation. Case report. Journal of Modern Oncology. 2022;24(1):41–49. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201491

Введение

Осимертиниб – единственный ингибитор тирозинкиназы (ИТК) рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, *EGFR*), который продемонстрировал преимущество по общей выживаемости [1–9]. Предшествующие поколения препаратов не показали различий по этому показателю как по сравнению с химиотерапией, так и при сравнении между собой [2–9]. Так, прямое сравнительное исследование гефитиниба и афатиниба LUX-Lung 7 не выявило различий в выживаемости между этими препаратами [9]. Только в исследовании FLAURA, несмотря на кроссовер (пациенты в группе ИТК *EGFR* I поколения могли переходить на осимертиниб при прогрессировании заболевания и наличии мутации T790M) было достигнуто статистически и клинически значимое преимущество по общей выживаемости по сравнению с ИТК *EGFR* I поколения. Медиана общей выживаемости в группе осимертиниба превысила 3 года, риск смерти снизился на 20% [38,6 vs 31,8 мес; относительный риск (ОР) 0,799, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,99; $p=0,046$] [1]. Это очень важно, поскольку наша основная задача – снижение смертности от злокачественных новообразований (ЗНО).

Безусловно, клинические исследования помогают нам оценить эффективность, безопасность терапии и провести

ее объективное сравнение с действующим стандартом лечения. Однако в клиническом исследовании невозможно учесть все то многообразие ситуаций, с которыми мы сталкиваемся в ежедневной практике. К настоящему времени уже накоплен значительный опыт применения осимертиниба в рутинной практике, в том числе в России, что позволяет расширить наше представление об ИТК *EGFR* III поколения, и в связи с этим нам представляется интересным посмотреть на данную опцию лечения через призму практического здравоохранения и тех вопросов, с которыми сталкиваются специалисты-онкологи в своей работе. Вот некоторые из них.

Длительность ответа на лечение и время до отмены таргетной терапии как параметры оценки эффективности в рутинной практике

В рутинной клинической практике, в отличие от рандомизированных клинических исследований, мы реже оперируем понятием выживаемости без прогрессирования (ВБП) и больше обращаем внимание на то, как долго пациент продолжает таргетную терапию. Это связано с тем, что ИТК *EGFR* не отменяют при бессимптомном прогрессировании, в случае олигопрогрессирования или при появлении очагов в центральной нервной системе

Информация об авторах / Information about the authors

Романчук Ольга Викторовна – зав. химиотерапевтическим отделением ЦАОП №7 ГБУЗ «Городская клиническая больница №40». E-mail: olga99995566@mail.ru; ORCID: 000-003-3505-6736

Olga V. Romanchuk – Department Head, City Clinical Hospital №40. E-mail: olga99995566@mail.ru; ORCID: 000-003-3505-6736

(ЦНС), а также с потребностью максимально отложить химиотерапию [10–13]. И, безусловно, мы оцениваем ответ на лечение.

Для ИТК EGFR в целом характерна высокая частота ответов на лечение – 60–80% [2–9]. Сам ответ также наступает быстро. Известен так называемый эффект Лазаря, когда у пациентов с тяжелым соматическим статусом быстро происходит улучшение состояния. Согласно опубликованным данным, таких пациентов среди больных распространенным раком легкого немало – 34–50% [14].

Однако очень важен не только сам ответ на лечение, но и то, каким будет его продолжительность. Осимертиниб в рандомизированном клиническом исследовании FLAURA продемонстрировал частоту ответа на лечение 80% у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и мутацией в гене *EGFR* в 1-й линии терапии. Длительность ответа была в 2 раза больше, чем на ИТК EGFR I поколения, и составила 17,2 мес vs 8,5 мес соответственно [1]. Большей длительности ответов соответствовала и более длительная ВБП. По данным исследования FLAURA, медиана ВБП составила 18,9 мес на осимертинибе и 10,2 мес на ИТК EGFR I поколения (OR=0,46, 95% ДИ 0,37–0,57; $p<0,0001$) [1].

Недавно были опубликованы результаты исследования FLOWER, изучавшего осимертиниб в рутинной клинической практике. Это исследование интересно тем, что оно было проспективным и многоцентровым. В нем приняли участие 126 пациентов. В этой работе частота ответов на лечение составила 73%, частота контроля над заболеванием (ответы на лечение и стабилизация заболевания) – 96%. Продолжительность ответа в работе не оценивалась, но очень интересно, что медиана ВБП на осимертинибе, так же, как и в регистрационном исследовании, составила 18,9 мес. Медиана времени до отмены лечения оценивалась в качестве первичной конечной точки исследования и составила 25,3 мес. Медиана общей выживаемости на момент публикации результатов исследования достигнута не была [15].

Приведем клинические наблюдения из опыта российских специалистов (табл. 1).

В представленных случаях мы также отмечаем ответы на лечение и видим, что эффект наступает быстро и сохраняется длительное время. Длительность таргетной терапии превышает 12 мес во всех представленных примерах. Интересно, что это пациенты разного возраста, с разной распространенностью заболевания, разного профиля (с метастазами в ЦНС/сочетанным ЗНО другой локализации/с перерывами в терапии). Кроме того, в двух случаях (3 и 4) мы видим высокий уровень PD-L1-экспрессии. И очень важно, что до начала лечения было также проведено молекулярно-генетическое тестирование и определен статус мутации в гене *EGFR*. Следует обратить внимание на то, что оба пациента ответили на лечение и ответ сохранялся на момент написания статьи более 20 мес. Результаты исследования FLAURA также подтверждают, что эффективность осимертиниба у пациентов с EGFRm-НМРЛ не зависит от уровня экспрессии PD-L1 [16].

В то же время клинические данные указывают на то, что иммунотерапия неэффективна у пациентов с наличием *EGFR*-мутации, ранее не получавших таргетную терапию [17, 18]. Это, вероятно, связано с тем, что такое генетическое нарушение приводит к сильной иммуносупрессии. Однако, как показало исследование Impower 150, комбинированные режимы химиоиммунотерапии могут оказаться эффективны у пациентов после прогрессирования на таргетной терапии. Так, медиана ВБП у пациентов с EGFRm-НМРЛ после прогрессирования на ИТК EGFR при применении комбинации атезолизумаба, бевацизумаба и платиносодержащей химиотерапии составила 9,7 мес [19]. По-видимому, это объясняется тем, что при прогрессировании опухоли становится более гетерогенной, и повышается мутационная нагрузка, а также с тем, что используется не моноиммунотерапия, а комбинация препаратов с различными механизмами действия.

Рис. 1. Пациент 2. Компьютерная томография органов грудной клетки от 06.02.2020 г. (до начала лечения).
Fig. 1. Patient 2. Chest computed tomography, 06.02.2020 (before the beginning of the treatment).

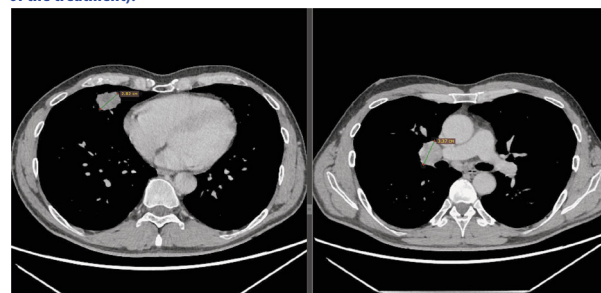


Рис. 2. Пациент 2. Компьютерная томография органов грудной клетки от 07.04.2021 г. (через 1 год после начала терапии осимертинибом). Полный ответ.
Fig. 2. Patient 2. Chest computed tomography, 07.04.2021 (one year after the beginning of therapy with osimertinib). Complete response.

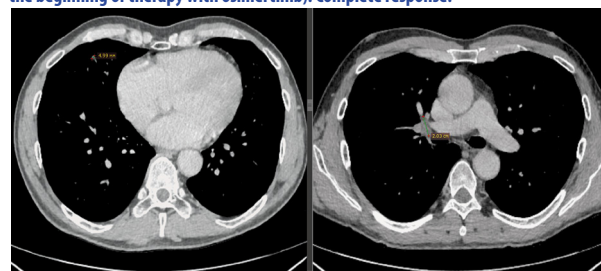
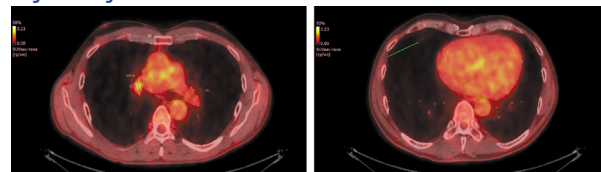


Рис. 3. Пациент 2. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография органов грудной клетки от 23.06.2021 г. Снижение метаболической активности метастаза в лимфатический узел средостения, регресс опухоли легкого.
Fig. 3. Patient 2. Chest positron emission computed tomography, 23.06.2021. The reduction of metabolic activity in mediastinal lymph node metastases, lung tumor regression.



Переносимость лечения

Выше мы отметили, что время на терапии при применении осимертиниба существенно выше по сравнению с ИТК EGFR предыдущих поколений, и потому возросли и наши требования к безопасности и переносимости этого вида лечения.

Исходя из данных исследования FLAURA, можно сделать вывод, что переносимость препарата по крайней мере не уступала хорошо зарекомендовавшим себя ИТК EGFR I поколения. Так, серьезные нежелательные явления (НЯ) встречались в 27% случаев в обеих группах. Частота отмены препарата вследствие НЯ составила 15% при применении осимертиниба в сравнении с 18% при использовании gefitiniba/erlotiniba. Частота перерывов в лечении в связи с НЯ – 29 и 26% соответственно [1].

На наш взгляд, представляется интересным привести данные S. Igawa и соавт. В этой работе были проспективно проанализированы эффективность и безопасность лечения осимертинибом в рутинной практике у 43 пациентов старше 75 лет. Из них 23% на момент начала наблюдения имели статус 2 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, шкала оценки общего состояния онкологического пациента). НЯ 3-й степени тяжести были зарегистрированы у 6 (14%) пациентов, НЯ 4-й степени отмечено не было. Ни одной связанной с лечением смерти не зафиксировано. Частота отмены терапии в связи с развитием НЯ составила 14% [20].

В представленных клинических примерах (табл. 1) мы также видим, что НЯ отмечались лишь у 2 пациентов из 7, были легкой степени тяжести и легко купировались.

Таблица 1. Клинические случаи рака бронхов и легкого из опыта российских специалистов Table 1. Clinical cases of lung cancer according to the experience of Russian specialists							
Пациенты	1	2	3	4	5	6	7
Пол	Ж	М	М	Ж	Ж	Ж	Ж
Возраст, лет	52	50	60	73	71	62	51
Статус курения	-	Ранее курил 10 лет по 1 пачке в день (с 2008 г. не курит)	-	-	-	-	-
Диагноз	Периферический рак нижней доли легкого T2aN3M1b. Стадия IV, метастатическое поражение обоих легких, головного мозга, грудного отдела позвоночника, надключичных лимфатических узлов справа	Периферический рак средней доли правого легкого T4N3M0. Стадия IIIC	Периферический рак нижней доли легкого T4NXM1. Стадия IVa, метастазы в легкое, плевру	Рак левого легкого pT2bN1M0. Стадия IIB, мтс рецидив – метастазы в лимфатические узлы шеи, надключичные лимфатические узлы, множественные метастазы в головной мозг, метастазы в V ребре слева	Рак правого легкого T1N0M0. Стадия I, мтс рецидив – метастазы в легкие, лимфатические узлы средостения, позвоночник	Центральный рак верхнедолевого бронха справа, T1bN2M1. Стадия IV, метастазы в шейно-надключичные лимфатические узлы с обеих сторон, забрюшинные лимфатические узлы	Периферический рак верхней доли правого легкого T1bN0M1b. Стадия IV, метастазы в плевру и головной мозг
Тип мутации	Ex 19 del	Ex 19 del	Ex 19 del	Ex 19 del	L858R	Ex 19 del	?
Метастазы в ЦНС	+	-	-	+	-	-	+
Особенности	Симптомные метастазы в головном мозге	Отказ от проведения химиолучевой терапии	PD-L1 +	Экспрессия PD-L1 55%	Множественные костные метастазы	Перерыв в лечении 2 мес в связи с COVID-19	Светлоклеточный рак почки T1N0M0
Ответ на лечение осимертинибом	Частичный ответ	Полный ответ (рис. 1–3)	Частичный ответ	Полный ответ	Невозможно оценить, исчезновение очагов в легких, уменьшение размеров и количества костных метастазов	Частичный ответ	Невозможно оценить ввиду резекции очагов в легком. Единичный метастаз в головном мозге без динамики
Время на терапии осимертинибом, мес	15	22+	22+	24+	27+	23	16+
Переносимость	НЯ не зафиксировано	НЯ не зафиксировано	НЯ не зафиксировано	НЯ не зафиксировано	НЯ 1–2-й степени: слабость, головокружение, нарушение вкусовой чувствительности на всех курсах лечения; анемия на первых курсах; ринорея; сухость кожи. Данные симптомы не потребовали коррекции дозы или отмены препарата	НЯ 1-й степени: кожные высыпания	НЯ не зафиксировано

Отдельные группы пациентов

Пациенты с метастатическим поражением головного мозга

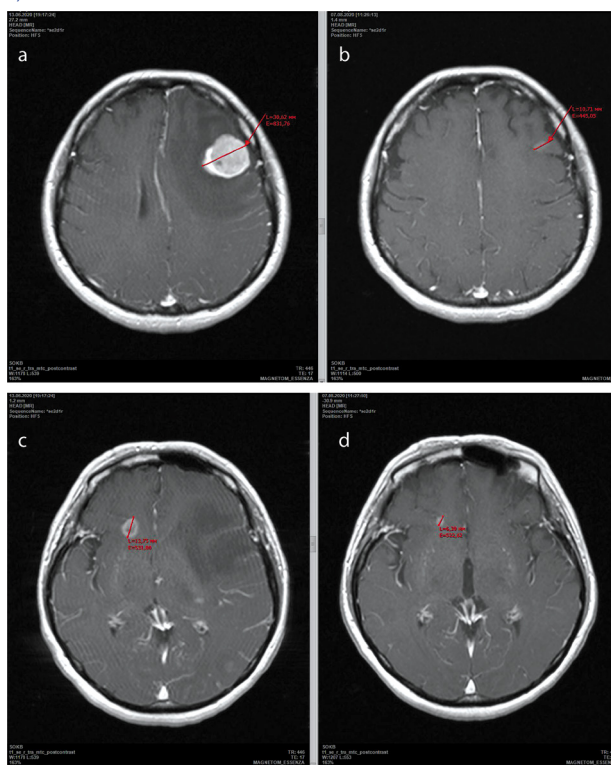
У больных раком легкого в случае выявления в опухоли мутации в гене *EGFR* наблюдается более высокая частота метастазов в головном мозге при постановке первичного диагноза в сравнении с пациентами, у которых в опухоли присутствует ген *EGFR* только дикого типа. Высокая частота метастазов в головном мозге у пациентов с наличием мутации гена *EGFR* может быть обусловлена и возрастающей вероятностью развития таких метастазов в связи с более длительным периодом жизни на фоне ИТК *EGFR* [21–24]. Осимертиниб продемонстрировал способность проникать через гематоэнцефалический барьер, в том числе у здоровых добровольцев [25].

Пациентов с метастазами в ЦНС включали и в исследование FLAURA. Частота интракраниального ответа в группе осимертиниб составила 91% vs 68% в группе гефитиниба/эрлотиниба (для измеримых очагов) [1, 26, 27]. Было показано, что у этой группы пациентов риск прогрессирования в ЦНС при применении осимертиниб снижается вдвое по сравнению с ИТК *EGFR* I поколения, а доля пациентов с прогрессированием в ЦНС через 1 год после начала лечения составила 8% на осимертиниб и 24% – на гефитиниб/эрлотиниб [27]. Для афатиниба аналогичный показатель оценивали по объединенным данным исследований программы LUX-Lung: кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 1 год после начала лечения составила 24,5% [28].

Важно, что осимертиниб не только позволяет получать ответ на лечение, если метастазы в ЦНС присутствовали на момент начала терапии, но и предотвращает появление таких метастазов в дальнейшем [1, 29]. Именно поэтому применение этого препарата в 1-й линии терапии оправданно как у пациентов с метастазами в ЦНС, так и у пациентов без исходного метастатического поражения головного мозга.

Недавно была опубликована еще одна интересная работа – исследование ODIN-BM. В этом небольшом исследовании пациентам с *EGFR*m-HMRJ с метастатическим поражением головного мозга вводили осимертиниб, меченный изотопом углерода, и проводили позитронно-эмиссионное сканирование. Интересно отметить, что максимальная концентрация препарата в ЦНС достигалась в течение 11–42 мин после введения и сохранялась на протяжении 90 мин после достижения максимальной концентрации. Было отмечено значительное уменьшение общего объема

Рис. 4. Пациент 1. Магнитно-резонансная томография: а, с – до начала терапии осимертинибом; б, д – через 2 мес.
Fig. 4. Patient 1. Magnetic resonance imaging: а, с – the beginning of osimertinib therapy; б, д – 2 months after.



опухолевых очагов в головном мозге на 55–95% уже через 3–4 нед после начала лечения осимертинибом [30].

В представленном нами выше клиническом примере 4 (табл. 1) у пациентки полный ответ в головном мозге был отмечен уже на первом контроле – спустя 3 мес после начала терапии и сохранялся в течение всего периода наблюдения – более 24 мес (ответ сохранялся на момент написания статьи). Здесь на себя обращает внимание и возраст пациентки – 73 года.

В клиническом примере 1 у пациентки исходно имелись симптомные метастазы в головной мозг. Также на первом контроле неврологические симптомы исчезли, был достиг-

Рис. 5. Пациент 5. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография: а – от 17.10.19 – до начала лечения; б – снимки на фоне терапии осимертинибом от октября и марта 2021 г.
Fig. 5. Patient 5. Single-photon emission computed tomography: а – 17.10.19 – before the beginning of the treatment; б – images against the background of osimertinib therapy, October and March 2021.

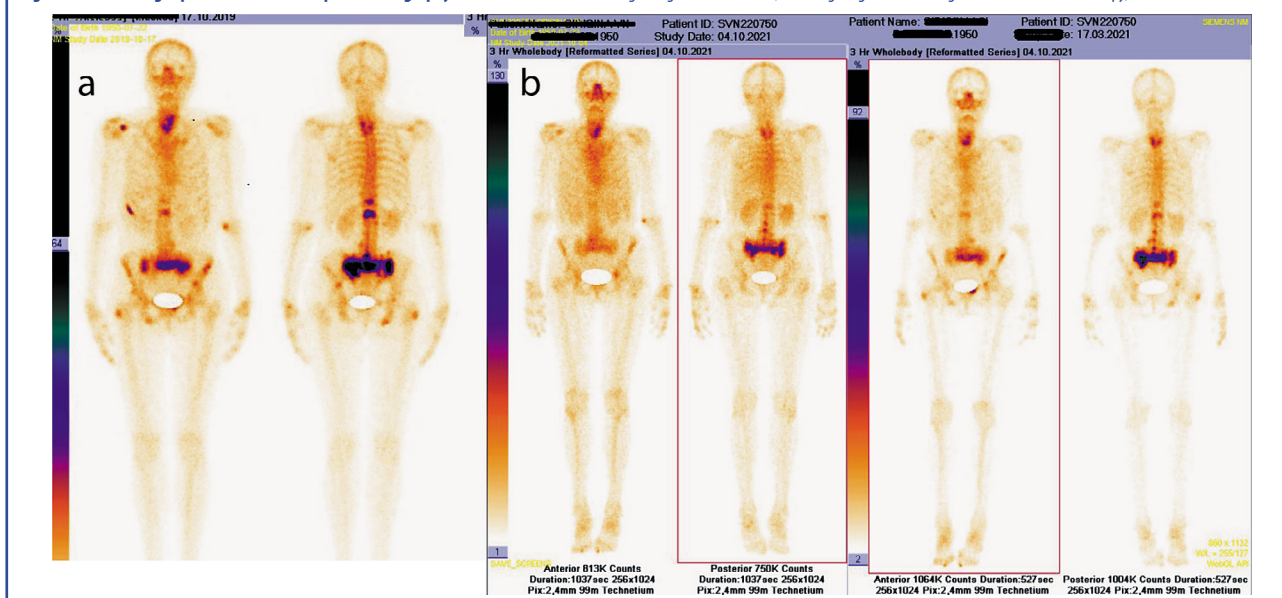


Таблица 2. Перечень вопросов для принятия решения о стратегии ведения больных синхронным и метасинхронным раком
Table 2. The list of questions for the strategy for managing patients with synchronous and metachronous cancer

Синхронный рак/метасинхронный рак, когда оба ЗНО активны	Метасинхронный рак, когда по поводу первично-диагностированной опухоли было проведено радикальное лечение
- Какое ЗНО более значимо с точки зрения влияния на прогноз? Есть ли какая-то возможность провести радикальное лечение или возможно только паллиативное? Если только паллиативное, у какой из опухолей есть отдаленные метастазы и какова динамика каждой из опухолей (по данным инструментальных методов обследования/опухолевым маркерам)? Какие существуют опции системного лечения? - Стратегия лечения должна фокусироваться на локальной или системной терапии? Можно ли провести радикальное лечение одной из синхронных опухолей и затем последовательно провести лечение второй? - Какие могут возникнуть проблемы/осложнения? Например, печеночная недостаточность в случае обширного метастатического поражения - Если системное лечение необходимо для, например, двух распространенных ЗНО, есть ли лечение, которое будет эффективно для обоих из них? Если нет, то имеется ли лекарственное взаимодействие между необходимыми лекарственными препаратами, показанными для лечения каждой опухоли (метаболизм через печень, например, цитохром-Р, или влияние на QT-интервал)? Возможно, в литературе описан опыт применения комбинации этих препаратов? Будет ли эффективна химиотерапия? Можно ли вести лечение последовательно/попеременно (например, схема А для ЗНО А в течение 2–3 мес, а затем схема Б для ЗНО Б)? - Могут ли в синхронных опухолях присутствовать одни и те же генетические поломки, что позволит использовать единую стратегию лечения?	- Можно ли провести радикальное лечение второй опухоли? - Какое лечение было проведено для первого ЗНО? - Хирургическое лечение: если это вторая опухоль в том же органе – можно ли провести еще одну операцию? - Лучевая терапия: есть ли перекрытие с предыдущим полем облучения? Может ли предшествующая лучевая терапия быть причиной развития второго ЗНО? Какова была лучевая нагрузка на здоровые ткани в ранее облученной зоне? Какова оставшаяся предельно допустимая доза облучения? Возможно ли провести радикальную лучевую терапию или допустимо использовать только паллиативные режимы/дозы? - Системная терапия: какая схема применялась? Сколько времени прошло с ее завершения? Какова кумулятивная доза (например, антрациклины)? Есть ли остаточная токсичность (например, нейтропения, миелотоксичность)? Возможно ли, что возникновение второго ЗНО спровоцировано ранее полученным лечением? - Возможны ли какие-то осложнения, исходя из анамнеза пациента? - Существуют ли какие-то канцерогенные факторы риска, которые можно нивелировать? Например, курение, употребление алкоголя, вирусная инфекция

нут частичный ответ (как экстра-, так и интракраниальный; рис. 4). Пациентка продолжала лечение на протяжении 15 мес. Терапия была прервана в связи с установленной новой коронавирусной инфекцией, осложненной двусторонней пневмонией с тяжелым течением, и последующей гибелью пациентки.

Пациенты с костными метастазами

Костные метастазы у пациентов с НМРЛ встречаются в 30–60% случаев. Их появление приводит к ухудшению выживаемости, боли в костях и другим осложнениям (переломы, сдавление костного мозга, гиперкальциемия и др.). Рак легкого с мутацией в гене *EGFR*, вероятно, имеет большую предрасположенность к метастазированию в кости.

ИТК *EGFR* высокоэффективны у этой группы пациентов и снижают частоту развития соответствующих осложнений. Это связано с блокированием лиганда рецептора-активатора ядерного фактора NF-κB (RANKL), который отвечает за активацию остеокластов, и ингибированием сигнального пути эпидермального фактора роста (EGF) в стромальных клетках кости [31].

В настоящее время не существует сравнительных исследований по эффективности ИТК *EGFR* различных поколений именно в отношении метастатического поражения костей. Имеется работа, в которой изучали применение осимертиниба (+/-бевацизумаб) на мышиных моделях костных метастазов НМРЛ. Осимертиниб (+/-бевацизумаб) приводил к регрессии опухоли и ремоделированию костной ткани [31].

Интересно, что совместное применение ИТК *EGFR* и бисфосфонатов потенциально может усиливать эффект терапии. В работе Chang и соавт. на клеточных линиях НМРЛ HCC827 с мутацией в гене *EGFR* комбинирование гефитиниба и золедроновой кислоты усиливало регрессию опухоли. В небольшом ретроспективном исследовании Си и соавт. (n=38) изучали эффективность бисфосфонатов у пациентов с аденокарциномой легкого с наличием мутации в гене *EGFR* и костными метастазами, получавшими лечение ИТК *EGFR*. Был показан значительный аддитивный эффект двух групп препаратов на выживаемость после диагностирования метастазов в костях: 28,3 мес на терапии ИТК *EGFR* + бисфосфонат в сравнении с 22,0 мес в группе, получавшей только ИТК *EGFR* ($p=0,0587$). В другой аналогичной работе (n=62) были получены сходные результаты (увеличение ВП и общей выживаемости в группе пациентов, получавших ИТК *EGFR* в сочетании с бисфосфонатами, по сравнению с группой, получавшей только ИТК *EGFR*). Ввиду ретроспективного характера и небольших выборок указанных наблю-

дений в настоящее время можно лишь отметить тренд, однако гипотеза требует дальнейшего подтверждения. Однако в целом это представляется интересным для оценки. Что касается изучения влияния деносумаба на эффективность ИТК *EGFR*, то такие работы пока не опубликованы [31].

В табл. 1 мы также приводим один из клинических случаев с метастатическим поражением костей (случай 5). Диагноз был впервые поставлен в 2013 г. – аденокарцинома правого легкого, стадия I (T1N0M0) – проведена верхняя лобэктомия. В сентябре 2019 г. зарегистрирован рецидив заболевания: метастазы в легкие, лимфатические узлы средостения, позвоночник. С октября 2019 г. пациентке был назначен осимертиниб, проводилось лечение деносумабом в течение 9 мес. В сентябре 2020 г. была проведена дистанционная лучевая терапия на область ThXII–LI (СОД=24 Гр). По данным первой контрольной компьютерной томографии после начала терапии осимертинибом – исчезновение очагов в легких, положительная динамика в отношении лимфатических узлов средостения. По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии отмечается положительная динамика за счет уменьшения числа, размеров и снижения метаболической активности в ранее выявленных очагах поражения костной системы. Пациентка продолжает терапию осимертинибом уже более 2 лет (рис. 5).

Пациенты с первично-множественными опухолями

Число случаев первично-множественных опухолей (ПМЗО) растет во всем мире. В опубликованном 25-летнем наблюдении в рамках одного центра, содержащем данные о 109 054 пациентах, частота ПМЗО (включая син- и метасинхронные ПМЗО) составила 1,63%. В этом исследовании показано, что большинство пациентов с ПМЗО были старше, чем пациенты с одним ЗНО. Кроме того, частота ПМЗО была выше у женщин. По результатам этой работы, рак легкого замыкал десятку наиболее частых ЗНО среди случаев первично-множественных опухолей (2,8%) [32].

Согласно данным эпидемиологических исследований разных стран, частота ПМЗО варьирует от 2 до 17%. В целом у пациентов с диагнозом «рак легкого» частота ПМЗО варьирует от 13,4 (Rosso и соавт., 2 919 023 пациента, данные наблюдения недоступны, IACR) до 22% (Sanchez и соавт., 1769 пациентов, период наблюдения – 5–23 года, только пациенты с продолжительностью жизни >3 лет – 12,3%). Интересно, что пациенты с опухолями легкого, диагностированными на ранних стадиях, имеют повышенный риск развития второго ЗНО по сравнению с пациентами без предшествующих ЗНО в анамнезе. Во многих случаях развитие второго ЗНО связано с

курением. Если рак легкого является первым диагностированным ЗНО, частота ПМЗО несколько ниже при аденокарциноме, чем при плоскоклеточном раке легкого. Наиболее часто второе ЗНО – это также ЗНО легкого, и аденокарцинома – наиболее частый тип вторых ЗНО легкого [33].

Подходы к лечению таких пациентов представляют собой сложную задачу. Этим больных чаще всего исключают из клинических исследований.

ПМЗО обычно разделяют на синхронные и метасинхронные. В работе А. Vogt и соавт. авторы также предлагают использовать такое разделение, и в зависимости от клинической ситуации приводится перечень возможных вопросов для принятия решения о стратегии ведения таких больных, табл. 2 [33].

В базе данных SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results, США) синхронными предложено считать опухоли, которые диагностированы одновременно, или интервал в их диагностике не превышает 2 мес. В случае, если вторая первичная опухоль обнаруживается позднее, такие опухоли считают метасинхронными. Международное агентство по изучению рака IARC (International Agency for Research on Cancer) предлагает больший интервал – 6 мес [33].

Хочется здесь обсудить опыт из российской клинической практики. В табл. 1 мы представили случай 7. Пациентка заболела COVID-19, при прохождении компьютерной томографии было выявлено очаговое образование верхней доли правого легкого. Диагноз был подтвержден морфологически, обнаружена мутация в гене *EGFR*. При дообследовании диагностировано метастатическое поражение головного мозга, а также, помимо опухоли легкого, было отмечено образование в левой почке. Пациентке была выполнена верхняя лобэктомия и назначен осимертиниб. Через несколько месяцев после начала лечения по поводу рака легкого с учетом достигнутого контроля заболевания была проведена лапароскопическая резекция левой почки (по данным ги-

стологического заключения – светлоклеточный рак почки T1N0M0). Терапия осимертинибом продолжается на момент написания статьи уже 16 мес без признаков рецидива обоих заболеваний.

Пациенты с COVID-19

К сожалению, в настоящее время пандемия COVID-19 продолжается, а откладывать лечение онкологических пациентов нельзя. Особенно это актуально для больных раком легкого, поскольку в отсутствие адекватного лечения прогноз заболевания крайне неблагоприятен, и выживаемость пациентов с распространенной стадией не превышает нескольких месяцев. При этом крайне важно оценивать баланс пользы и рисков того или иного вида лечения в каждой клинической ситуации.

В данной работе мы обсуждаем пациентов с распространенным EGFRm-HMPЛ, которым показаны ИТК EGFR. В силу отсутствия миелосупрессивного действия, благоприятного и контролируемого профиля безопасности, а также возможности приема препаратов пациентом на дому все клинические рекомендации по ведению онкологических пациентов с COVID-19 не ограничивают применение таргетной терапии, ей отдается предпочтение [34–37]. В случае, если пациент заболел COVID-19, большинство рекомендаций оставляют решение об отмене или продолжении терапии за лечащим врачом. Более подробно такая ситуация описана в китайских клинических рекомендациях по ведению пациентов с диагнозом «рак легкого».

Китай первым столкнулся с COVID-19, и в этой стране зарегистрирована высокая распространенность рака легкого, поэтому опыт коллег представляется интересным. Согласно данным клинических рекомендаций, возможно продолжение таргетной терапии, если она была начата ранее, при COVID-19 легкой и средней тяжести, однако необхо-

димо строго контролировать НЯ, и в случае их появления дифференцировать побочные эффекты на фоне противоопухолевой терапии от симптомов COVID-19. НЯ ≤ 3 -й степени рекомендуется корректировать удаленно. При тяжелой форме течения COVID-19 терапия отменяется. После выздоровления пациента (отрицательный тест на COVID-19) необходима умеренная отсрочка в приеме таргетной терапии (не менее 2 нед) [38]. К сожалению, определить возможное время максимального перерыва может только лечащий врач. В данном случае целесообразно принимать решение на основании данных инструментального обследования: если опухоль по данным компьютерной/магнитно-резонансной томографии не прогрессирует или это бессимптомное либо олигопрогрессирование, то, вероятно, лечение следует продолжить.

Здесь также хочется привести российский опыт на примере случая 6 (табл. 1). Диагноз рака легкого был поставлен в 2019 г., T1bN2M1. Обнаружена мутация в гене *EGFR*. Начато лечение осимертинибом. На первом контроле отмечено уменьшение размеров опухолевых очагов. Пациентка получила 12 курсов терапии осимертинибом и на 13-м курсе была госпитализирована в связи с COVID-19. По данным компьютерной томографии – картина острой двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии вирусной этиологии с поражением с каждой стороны до 85% легочной ткани. Размеры опухолевого узла – до 1,5 см. Пациентка находилась на искусственной вентиляции легких. Суммарно провела на стационарном лечении в трех лечебных учреждениях около 2 мес, все это время лечения по поводу рака легкого не получала. За это время отрицательной динамики со стороны опухолевых очагов отмечено не было, и терапия была возобновлена. Общее время на терапии осимертинибом составило 23 мес.

Заключение

Рандомизированные клинические исследования – золотой стандарт для оценки эффективности и безопасности новых опций лечения. Однако такие группы пациентов, как пожилые больные, пациенты с плохим соматическим статусом, симптомным поражением ЦНС и сопутствующими патологиями, часто исключаются из них или представлены недостаточно широко. Данные из реальной клинической практики позволяют получить дополнительную ценную информацию для всех участников лечебного процесса – пациентов, врачей и регуляторов.

Обобщая данные рандомизированных клинических и наблюдательных исследований, а также клинического опыта, хотелось бы заключить, что применение осимертиниба в качестве терапии 1-й линии позволит каждому пациенту с EGFRm-HMPJ получить пользу от наиболее эффективного лечения. Важно не откладывать эту опцию в качестве резерва. Многократное воздействие системной терапии при выборе стратегии последовательного применения ИТК EGFR может привести к усилению гетерогенности опухоли и, как следствие, к худшему/менее длительному ответу на лечение в последующих линиях терапии. Следовательно, пациент может получить большее преимущество от наиболее эффективной опции, если ее применять в 1-й, а не последующих линиях. При выборе последовательного подхода также необходимо помнить о том, что он может быть реализован не более чем у 1/3 пациентов, и мы не можем предсказать, у кого именно.

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

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

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

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

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «АстраЗенека». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This article was supported by AstraZeneca. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50. DOI:10.1056/NEJMoa1913662
2. Lee CK, Davies L, Wu Y, et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(6):1-13. DOI:10.1093/jnci/djw279
3. Wu Y-L, Zhou C, Liang C-K, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*. 2015;26:1883-9. DOI:10.1093/annonc/mdv270
4. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol*. 2015;26:1877-83. DOI:10.1093/annonc/mdv276
5. Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011;29:2866-74. DOI:10.1200/JCO.2010.33.4235
6. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*. 2013;24:54-9. DOI:10.1093/annonc/mds214
7. Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30(12):1978-84. DOI:10.1093/annonc/mdz399
8. Yang J C-H, Wu Y-L, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:141-51. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71173-8
9. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017;28(2):270-7. DOI:10.1093/annonc/mdw611
10. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 4):iv192-237. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. Available at: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPGmNSCLC-15SEPT2020.pdf> Accessed: 24.01.2022. DOI:10.1093/annonc/mdy275

11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. V.2.2021. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>/ Accessed: 24.01.2022.
12. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3s2-1):40-59 [Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu nemelkokletchnogo raka legkogo. *Malignant Tumours*. 2020;10(3s2-1):40-59 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-02
13. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование бронхов и легкого, 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_1/ Ссылка активна на 24.01.2022 [Klinicheskie rekomendatsii. Zlokachestvennoe novoobrazovanie bronkhov i legkogo. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_1/ Accessed: 24.01.2022 (in Russian)].
14. Lilienbaum RC, Cashy J, Hensing TA, et al. Prevalence of poor performance status in lung cancer patients: implications for research. *J Thorac Oncol*. 2008;3:125-9. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181622c17
15. Lorenzi M, Ferro A, Cecere F, et al. First-Line Osimertinib in Patients with EGFR-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Outcome and Safety in the Real World: FLOWER Study. *Oncologist*. 2021. DOI:10.1002/onco.13951
16. Brown H, Vansteenkiste J, Nakagawa K, et al. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Untreated EGFR Mutated Advanced NSCLC and Response to Osimertinib Versus Comparator in FLAURA. *J Thorac Oncol*. 2020;15(1):138-43. DOI:10.1016/j.jtho.2019.09.009
17. Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, et al. A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naïve Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2018;13(8):1138-45. DOI:10.1016/j.jtho.2018.03.035
18. Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, et al. Nivolumab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):2980-7. DOI:10.1200/JCO.2016.66.9929
19. Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):387-401. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30084-0
20. Igawa S, Kasajima M, Ono T, et al. A Prospective Observational Study of Osimertinib for Chemo-Naïve Elderly Patients with EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Manag Res*. 2021;13:8695-705. DOI:10.2147/CMAR.S339891
21. Han G, Bi J, Tan W, et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis? *Oncotarget*. 2016;7(35):56998-7010. DOI:10.18632/oncotarget.10933
22. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, et al. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol*. 2014;48(2):173-83. DOI:10.2478/raon-2014-0016
23. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*. 2015;88(1):108-11. DOI:10.1016/j.lungcan.2015.01.020
24. Li Y-S, Jiang B-Y, Yang J-J, et al. Leptomeningeal Metastases in Patients with NSCLC with EGFR Mutations. *J Thorac Oncol*. 2016;11(11):1962-9. DOI:10.1016/j.jtho.2016.06.029
25. Varrone A, Varnas K, Jucaite A, et al. A PET study in healthy subjects of brain exposure of 11 C-labelled osimertinib – A drug intended for treatment of brain metastases in non-small cell lung cancer. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(4):799-807. DOI:10.1177/0271678X19843776
26. Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Nakagawa K, et al. CNS response to osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFRm)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): data from the FLAURA study (LBAS). In: European Society of Medical Oncology Asia Congress; 2017 Nov 17-19; Singapore. Abstract 2136. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-asia-2017-congress/CNS-response-to-osimertinib-vs-standard-of-care-SoC-EGFR-TKI-as-first-line-therapy-in-patients-pts-with-EGFR-TKI-sensitising-mutation-EGFRm-positive-advanced-non-small-cell-lung-cancer-NSCLC-data-from-the-FLAURA-study-LBAS/> Accessed: 24.01.2022.
27. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Chul Cho B, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;JCO2018783118. DOI:10.1200/JCO.2018.78.3118
28. Yang J C-H, Wu Y-L, Hirsh V, et al. Competing central nervous system or systemic progression analysis for patients with EGFR mutation-positive NSCLC receiving afatinib in LUX-Lung 3, 6, and 7. In: European Lung Cancer Congress (ELCC); 2018 April 11-14; Geneva, Switzerland. Poster 143PD. Available at: https://www.inoncology.com/sites/default/files/poster/elcc_2018_cns_activity_poster.pdf/ Accessed: 24.01.2022.
29. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Eng J Med*. 2020;383(18):1711-23. DOI:10.1056/NEJMoa2027071
30. Ekman S, Cselenyi Z, Varrone A, et al. A PET and MRI study exploring osimertinib brain exposure and efficacy in EGFRm NSCLC CNS metastases. In: WCLC 2020; 2021 January 28-31; Singapore. Poster P76.72. Available at: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)01171-0/fulltext/](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)01171-0/fulltext/) Accessed: 24.01.2022. DOI:10.1016/j.jtho.2021.01.1129
31. Brouns A, Dursun S, Bootsma G, et al. Reporting of Incidence and Outcome of Bone Metastases in Clinical Trials Enrolling Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutated Lung Adenocarcinoma-A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13:3144. DOI:10.3390/cancers13133144
32. Tanjak P, Suktipat B, Vorasan N, et al. Risks and cancer associations of metachronous and synchronous multiple primary cancers: a 25-year retrospective study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1045. DOI:10.1186/s12885-021-08766-9
33. Vogt A, Schmid S, Heinemann K, et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. *ESMO Open*. 2017;2(2):e000172. DOI:10.1136/esmoopen-2017-000172
34. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19. Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/COVID-19/> Ссылка активна на 24.01.2022 [Prakticheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii po okazaniiu onkologicheskoi pomoshchi v usloviakh pandemii COVID-19. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/COVID-19/> Accessed: 24.01.2022 (in Russian)].
35. NCCN COVID-19 Resources. Available at: <https://www.nccn.org/covid-19/> Accessed: 24.03.2022.
36. Cancer patient management during the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-resource-centre/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/> Accessed: 24.03.2022.
37. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: lung cancer. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/lung-cancer-in-the-covid-19-era/> Accessed: 24.01.2022
38. Lung Cancer Study Group, Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association; Chinese Respiratory Oncology Collaboration Expert recommendations on the management of patients with advanced non-small cell lung cancer during epidemic of coronavirus disease 2019 (Trial version) (in Chinese). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(4):297-301. DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20200221-00138

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022



Атезолизумаб в 1-й линии метастатического немелкоклеточного рака легкого. Клинический опыт применения

Н.А. Огнерубов^{✉1}, Т.С. Антипова²

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

²ООО «ПЭТ-Технолоджи», Тамбов, Россия

Аннотация

Актуальность. Рак легкого по-прежнему занимает лидирующее положение в структуре заболеваемости и смертности как у мужчин, так и у женщин. При этом на долю немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) приходится 85% всех случаев злокачественных опухолей. Исторически лечение местно-распространенного и метастатического рака легкого заключалось в системной цитотоксической терапии. Основной ее целью являлось уничтожение опухолевых клеток, уменьшение степени выраженности проявлений болезни, улучшение качества жизни и продление выживаемости. В последние годы обнаружение мутаций в рецепторе эпидермального фактора роста *EGFR* и *ALK*-транслокаций или онкогена *ROS1* привело к смене парадигмы и разработке молекулярно-ориентированных терапевтических средств и опций, таких как таргетная терапия, а также иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Цель. Представить эффективность применения атезолизумаба в 1-й линии метастатического НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1.

Описание клинического случая. Под наблюдением находился пациент в возрасте 64 лет с диагнозом: «Рак правого легкого стадия IV, T1N3M1, метастазы в головной мозг и правый надпочечник». Выполнена биопсия надключичного лимфатического узла справа. При гистологическом исследовании – метастазы плоскоклеточного рака. Активирующих мутаций в гене *EGFR* и *ALK*-транслокаций, *ROS1* не выявлено (дикий тип). При иммуногистохимическом анализе установлена высокая экспрессия лиганда запрограммированной смерти PD-L1 – 90%. Пациенту проведено лечение в монорежиме атезолизумабом 1200 мг каждый 21-й день. Больной получил 50 введений препарата на протяжении практически 3 лет. Оценка эффекта проводимой терапии осуществлялась посредством гибридной технологии ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой. По окончании 14-го цикла лечения получена полная метаболическая регрессия опухоли, которая сохраняется на протяжении всего периода лечения – 36 мес. Среди нежелательных явлений следует отметить нейтропению 2-й степени после 6 и 7 и 30-го циклов терапии. Иммуноопосредованных нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Применение атезолизумаба в монорежиме обеспечивает длительную общую выживаемость у пациентов с нелеченым *EGFR*- и *ALK*-отрицательным метастатическим НМРЛ с высоким уровнем экспрессии PD-L1, а также благоприятный профиль безопасности и качество жизни.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, метастатический, PD-L1, атезолизумаб

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Атезолизумаб в 1-й линии метастатического немелкоклеточного рака легкого. Клинический опыт применения. Современная Онкология. 2022;24(1):50–60. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201478

Введение

Рак легкого является одной из ведущих причин смертности. По данным Globocan, в 2020 г. в мире выявлен 2 206 771 случай рака легкого и 1 796 144 случая смерти от него [1]. Из них немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 80–85%, он представлен аденокарциномой – 40%, плоско- и крупноклеточной карциномой – 25–30 и 10–15% соответственно. В 57% случаев диагностируют запущенный опухолевый процесс, в связи с чем пятилетняя выживаемость составляет менее 20%. Метод лечения зависит от стадии процесса. У пациентов с метастатическим заболеванием варианты лечения включают химиотерапию, таргетную и иммунотерапию. При этом выбор лечения основан на тестировании драйверных мутаций в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1* и определении уровня экспрессии PD-L1 [2]. Последний позволяет прогнозировать ответ на иммунотерапию антителом PD-L1 [3].

В настоящее время стандартная терапия метастатического НМРЛ 1-й линии включает монотерапию ингибиторами контрольных точек, ингибиторами контрольных точек в сочетании с химиотерапией, с бевацизумабом или комбина-

цию с двумя ингибиторами контрольных точек [3–6]. Достижения в вариантах лечения 1-й линии за счет включения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа значительно улучшили клинические исходы у пациентов с метастатическим НМРЛ [4, 7].

Мы приводим собственный клинический опыт длительного применения ингибитора контрольных точек иммунного ответа PD-L1 атезолизумаба в монорежиме при метастатическом НМРЛ с высоким уровнем экспрессии PD-L1.

Клинический случай

Пациент Н., 64 года, считает себя больным с октября 2018 г., когда появилась осиплость голоса, кашель с мокротой, потливость, повышение температуры тела к вечеру до 37,6°C, потеря массы тела на 6 кг. В декабре 2018 г. возникла одышка при физической нагрузке. Пациент обнаружил опухолевый узел над ключицей справа. Из анамнеза известно, что больной курит с 14 лет по 1,5 пачки сигарет в день.

Объективно. Статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, шкала оценки общего состояния онкологического па-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, проф., канд. юрид. наук, зав. каф. онкологии МИ ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», зам. глав. врача по КЭР ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Антипова Татьяна Сергеевна – врач Центра ядерной медицины ООО «ПЭТ-Технолоджи». E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

✉Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Prof., Cand. Sci. (Law), Derzhavin Tambov State University, Deputy Chief doctor, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Tatiana S. Antipova – doctor, Nuclear Medicine Center "PET-Technology" LLC. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

Atezolizumab in the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer. Clinical experience of the drug application. Case report

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Tatiana S. Antipova²

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²LLC "PET-Technology", Tambov, Russia

Abstract

Background. Lung cancer is still the leading cause of cancer morbidity and mortality among both men and women. At the same time, non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for 85% of all cases of malignant tumors. Historically, the treatment for locally advanced and metastatic lung cancer was consisted of systemic cytotoxic therapy. The main aim was to destroy tumor cells, to reduce the severity of the disease manifestations, to improve the quality of life and to prolong survival. Recent discovery of mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene and ALK translocations or proto-oncogene 1 (ROS1) has led to a paradigm shift and the development of molecularly oriented therapeutic agents and options, such as targeted therapy as well as immunotherapy using immune checkpoint inhibitors.

Aim. Present the efficacy of atezolizumab application in the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer associated with high PD-L1 expression.

Clinical case report. A 64-year-old patient with T1N3M1 stage IV right lung cancer, brain and right adrenal metastases was under observation. Right supraclavicular lymph node biopsy was performed. The histological examination showed the metastases of squamous cell carcinoma. EGFR-activating mutations, ALK translocations and ROS1 were not detected (wild-type). The immunohistochemical analysis showed a high expression of programmed cell death ligand (PD-L1) – 90%. The patient was treated using atezolizumab 1200 mg every 21 days in monoregimen. The patient was receiving 50 injections of the drug for almost 3 years. The effect of the therapy was evaluated using hybrid 18-F-fluorodeoxyglucose PET/CT. The complete metabolic regression of the tumor was obtained after 14 cycles of treatment and was persisting throughout the treatment period for 36 months. Grade 2 neutropenia after 6, 7 and 30 cycles of therapy was noted among the adverse effects. Immune-mediated adverse events were not described.

Conclusion. The application of atezolizumab in monoregimen can provide long-term overall survival in patients with untreated metastatic EGFR-negative, ALK-negative NSCLC associated with high PD-L1 expression, as well as a favorable safety profile and quality of life.

Keywords: non-small cell lung cancer, metastatic, PD-L1, atezolizumab

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS. Atezolizumab in the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer. Clinical experience of the drug application. Case report. Journal of Modern Oncology. 2022;24(1):50–60. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201478

циента) – 1. Кожный покров обычной окраски. При перкуссии – легочный звук. При аускультации в легких – жесткое дыхание с рассеянными сухими хрипами справа. В надключичной области справа пальпируется лимфатический узел размером 2×1,6 см, плотный, несмещаемый, метастатического характера.

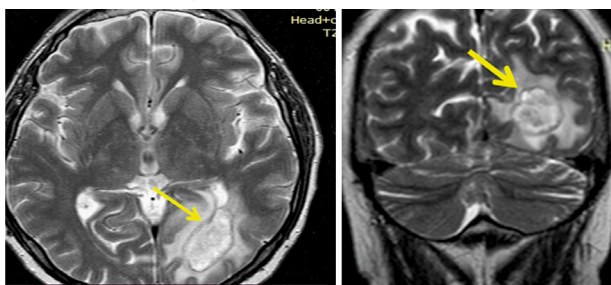
Известно, что пациент на протяжении длительного времени страдает гипертонической болезнью III стадии, риск 4, хроническая сердечная недостаточность I, нестабильная стенокардия. По поводу этого в 2015 г. выполнено аортокоронарное шунтирование с имплантацией стентов.

Обследование. Спиральная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от 14.12.2018. Справа в S6 определяется очаговое образование диаметром 9 мм. В верхнем средостении имеется объемное образование размером 33×36×35 мм. Выполнена бронхоскопия от 14.12.2018. Обнаружен парез левой голосовой связки. Произведена пункция надключичного лимфатического узла. Цитологически от 18.12.2018: метастаз низкодифференцированного рака. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастом 25.01.2019, в левой затылочной доле определяется образование размером 34×12 мм с перифокальной зоной отека. Заключение: метастаз в затылочную долю слева (рис. 1).

Для оценки распространенности опухолевого процесса 21.02.2019 выполнена комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская КТ (ПЭТ-КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой. В субплевральном отделе S6 правого легкого определяется опухоль размером до 12 мм с лучистым контуром, контактирующая с костальной плеврой, с метаболической активностью 18F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ), $SUV_{max}=2,09$.

В области шеи справа определяются лимфатические узлы: латеральный – до 10 мм, с диффузной фиксацией радио-

Рис. 1. Пациент Н., 64 года. На T2-FLAIR-аксиальной и коронарной проекциях в левой затылочной доле определяется образование размером 34×12 мм с перифокальной зоной отека, неоднородно накапливающее контрастный препарат.
Fig. 1. A 64-year-old patient N. Axial and coronal T2 FLAIR images demonstrating a lesion in the left occipital lobe measuring 34×12 mm with perifocal edema; the tumor heterogeneously accumulates the contrast agent.



фармпрепарата ($SUV_{max}=2,14$); надключичный – 15×10 мм ($SUV_{max}=6,07$).

Ретротрахеально справа имеется инфильтрат без четких контуров, сливающийся с правой стенкой пищевода, размером до 19×41×58 мм, с повышенной активностью ФДГ $SUV_{max}=14,30$. Обнаружены увеличенные лимфатические узлы: превакцинарные – до 9 мм с повышенной метаболической активностью ФДГ ($SUV_{max}=12,80$); паратрахеальные верхней группы – до 12 мм ($SUV_{max}=9,20$).

В теле правого надпочечника определяется образование однородной плотности размером до 13×16 мм с повышенной метаболической активностью ФДГ ($SUV_{max}=5,08$; рис. 2).

Установлен окончательный диагноз: «Рак правого легкого, стадия IV, T1N3M1, метастазы в головной мозг и правый надпочечник».

В связи с появлением очаговой симптоматики проведено тотальное облучение головного мозга, разовая очаговая доза (РОД) 5 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 20 Гр, с применением радиомодификатора – темодала. После этого выполнена биопсия надключичного лимфатического узла. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании обнаружены метастазы плоскоклеточного рака. При иммуногистохимическом исследовании уровень экспрессии PD-L1 составил 90%. Активирующих мутаций в генах *EGFR*, *ALK* и *ROS1* не выявлено. Учитывая распространенность опухолевого процесса, с 08.04.2019 больному начата иммунотерапия ингибитором PD-L1 атезолизумабом в дозе 1200 мг с интервалом 21 день. Проведено 3 цикла. Нежелательных явлений не отмечалось. С целью оценки эффекта проводимой терапии 25.06.2019 (после 3 циклов терапии) выполнена ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. В левой затылочной доле очаги фиксации РФП не определяются, надключичный – до 6 мм с фоновой фиксацией, $SUV_{max}=2,35$ (ранее – 6,07). Субплеврально в S6 правого легкого – образование размером до 11×13 мм, с метаболической активностью ФДГ ($SUV_{max}=2,09$). В средостении ретротрахеально справа сохраняется инфильтрат, сливающийся с правой стенкой пищевода, размером до 14×23×27 мм, ранее – 19×41×58 мм, с фоновой метаболической активностью ФДГ ($SUV_{max}=3,12$, ранее – 14,30).

Лимфатические узлы: преваккулярные – размером до 5 мм (ранее – 9 мм без метаболической активности ФДГ); паратрахеальные верхней группы не дифференцируются. Образование в правом надпочечнике регрессировало. По критериям RECIST v.1.1 получена частичная клинико-метаболическая регрессия (рис. 3).

Состояние головного мозга оценивали с помощью МРТ через 3 и 6 мес – без отрицательной динамики, очаговой патологии не выявлено. Пациент регулярно получал атезолизумаб в дозе 1200 мг через 21 день. После 6 и 7-го циклов зафиксирована нейтропения 2-й степени.

Для оценки эффекта проводимой терапии 26.02.2020, после 14 циклов, выполнена ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. В левой затылочной доле очагов фиксации РФП нет. Лимфатические узлы шеи не увеличены, метаболически не активны.

В субплевральном отделе S6 правого легкого сохраняется образование размером до 9 мм без метаболической активности ФДГ.

В задневерхнем средостении паратрахеально справа имеется уплотнение клетчатки без четких контуров, сливающееся с правой стенкой пищевода, размером до 16×13×10 мм без метаболической активности ФДГ, медиастинальные лимфатические узлы не увеличены.

Образование в правом надпочечнике не определяется (рис. 4). По критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v.1.1 получена полная метаболическая регрессия.

Больному регулярно, без нарушения интервального режима, проводилось лечение атезолизумабом в дозе 1200 мг. Нежелательных явлений не отмечалось. Следующая оценка эффекта терапии выполнена 07.08.2020, по окончании 22-го цикла, при помощи ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. В левой затылочной доле очагов фиксации РФП не обнаружено. Лимфатические узлы шеи не увеличены, метаболически не активны. В субплевральном отделе S6 правого легкого сохраняется образование размером до 9 мм без метаболической активности ФДГ. В задневерхнем средостении паратрахеально справа – уплотнение клетчатки без четких контуров, размером 16×13×10 мм, без метаболической активности ФДГ. Медиастинальные лимфатические узлы не увеличены.

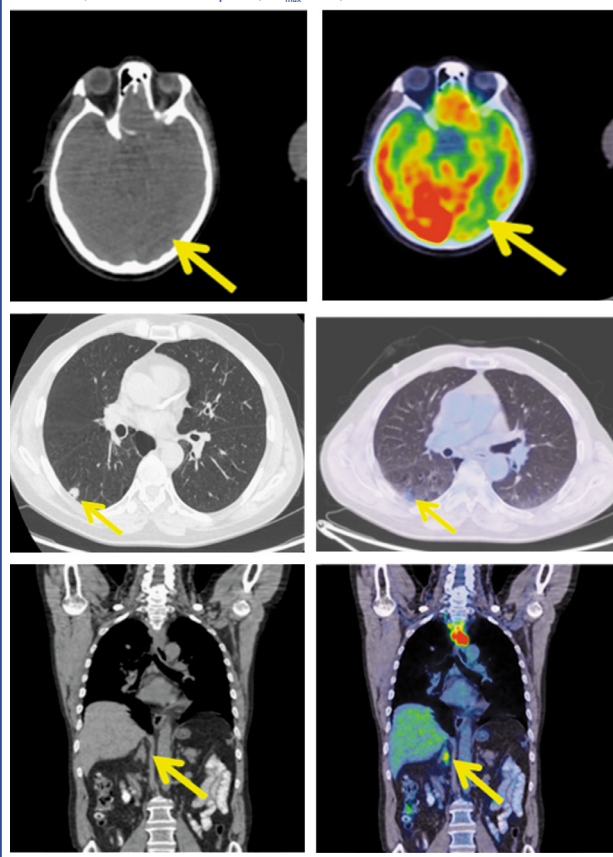
Опухоль в правом надпочечнике не определяется (рис. 5). По критериям RECIST v. 1.1 полная метаболическая регрессия сохраняется.

Лечение продолжено в аналогичной дозе и режиме. После 30-го цикла был эпизод нейтропении 2-й степени. Каких-

Рис. 2. Пациент Н., 64 года. До лечения. На проекциях максимальной интенсивности (МІР), аксиальных и коронарных КТ и ПЭТ/КТ-проекциях в затылочной доле слева имеется аметаболический очаг размером до 17×10 мм. В субплевральном отделе S6 правого легкого определяется образование размером до 12 мм с лучистым контуром, нешироко контактирующее с костальной плеврой, с метаболической активностью ФДГ; $SUV_{max}=2,09$. В области шеи справа – увеличенные лимфатические узлы: латеральный – до 10 мм, с диффузной фиксацией РФП ($SUV_{max}=2,14$), надключичный – 15×10 мм ($SUV_{max}=6,07$). Ретротрахеально справа – инфильтрат без четких контуров, сливающийся с правой стенкой пищевода, размером до 19×41×58 мм, с повышенной активностью ФДГ ($SUV_{max}=14,30$). Увеличены лимфатические узлы: преваккулярные – до 9 мм с повышенной метаболической активностью ФДГ ($SUV_{max}=12,80$), паратрахеальные верхней группы – до 12 мм ($SUV_{max}=9,2$). В теле правого надпочечника – образование однородной плотности размером до 13×16 мм, с повышенной метаболической активностью ФДГ ($SUV_{max}=5,08$).

Fig. 2. A 64-year-old patient N. Before the treatment.

MIP, axial and coronal CT and PET/CT images showing the nonmetabolic lesion measuring 17×10 mm in the left occipital lobe. The lesion measuring 12 mm with cord-like boundaries and slightly contacting with the costal pleura, with FDG uptake ($SUV_{max}=2,09$) is detected in the subpleural section of the right lung S6 segment. There are the enlarged lymph nodes in the right cervical region: lateral lymph nodes measuring 10 mm, with diffuse RFP uptake ($SUV_{max}=2,14$), the supraclavicular lymph nodes measuring 15×10 mm ($SUV_{max}=6,07$). In the right paratracheal space is an infiltrate with poorly defined boundaries, merging with the right esophageal wall, measuring 19×41×58 mm, without increased RFP uptake ($SUV_{max}=14,30$). The lymph nodes are enlarged: the prevascular lymph nodes measuring 9 mm with increased FDG uptake ($SUV_{max}=12,80$), the upper paratracheal lymph nodes group measuring 12 mm ($SUV_{max}=9,2$). The lesion of a homogeneous density in the right adrenal gland, measuring 13×16 mm, with increased RFP uptake ($SUV_{max}=5,08$) is detected.



либо иммуноопосредованных нежелательных явлений не отмечалось. Очередная оценка эффекта лечения проведена 18.02.2021 после 31-го цикла с помощью ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. В левой затылочной доле очагов фиксации РФП нет. Лимфатические узлы шеи не увеличены, метаболически не активны. В субплевральном отделе S6 правого легкого – образование прежнего размера, до 9×6 мм, без метаболической активности ФДГ. В задневерхнем средостении паратрахеально справа – неширокое уплотнение клетчатки, без метаболической активности ФДГ. Образования в правом надпочечнике нет (рис. 6). По критериям RECIST v.1.1 полная метаболическая регрессия сохраняется.

Рис. 3. Пациент Н., 64 года. После 3 циклов лечения. На МР, аксиальной и корональной КТ и ПЭТ/КТ-проекциях в левой затылочной доле очагов фиксации РФП нет. Латеральный шейный лимфатический узел справа не определяется, а надключичный – 6 мм с фоновой фиксацией ($SUV_{max}=2,35$, ранее – 6,070). Субплеврально в S6 правого легкого – образование размером до 11×13 мм с метаболической активностью ФДГ ($SUV_{max}=2,09$). В средостении ретротрахеально справа сохраняется инфильтрат, сливающийся с правой стенкой пищевода, размером до 14×23×27 мм, ранее – 19×41×58 мм, с фоновой метаболической активностью ФДГ ($SUV_{max}=3,12$, ранее – 14,30). Лимфатические узлы: преваккулярные – размером до 5 мм, ранее – 9 мм без метаболической активности ФДГ; паратрахеальные верхней группы не дифференцируются. Регресс опухоли в правом надпочечнике.

Fig. 3. A 64-year-old patient N. The condition of the patient after 3 cycles of treatment.

MIP, axial and coronal CT and PET/CT images show the left occipital lobe without increased uptake of radiopharmaceutical. The right lateral cervical lymph node is not detected, but there is a supraclavicular lymph node measuring 6 mm with background FDG uptake ($SUV_{max}=2.35$, previously – 6.070). In the subpleural section of the right lung S6 segment there is a lesion measuring 11×13 mm with FDG uptake ($SUV_{max}=2.09$). The infiltrate, merging with the right esophageal wall, measuring 14×23×27 mm, previously – 19×41×58 mm, with background FDG uptake ($SUV_{max}=3.12$, previously – 14.30) is still detected in the mediastinum in the right retrotracheal space. The lymph nodes: the prevascular lymph nodes measuring 5 mm, previously – 9 mm without FDG uptake; the upper paratracheal lymph nodes group is not differentiated. The regression of the tumor on the right adrenal gland.

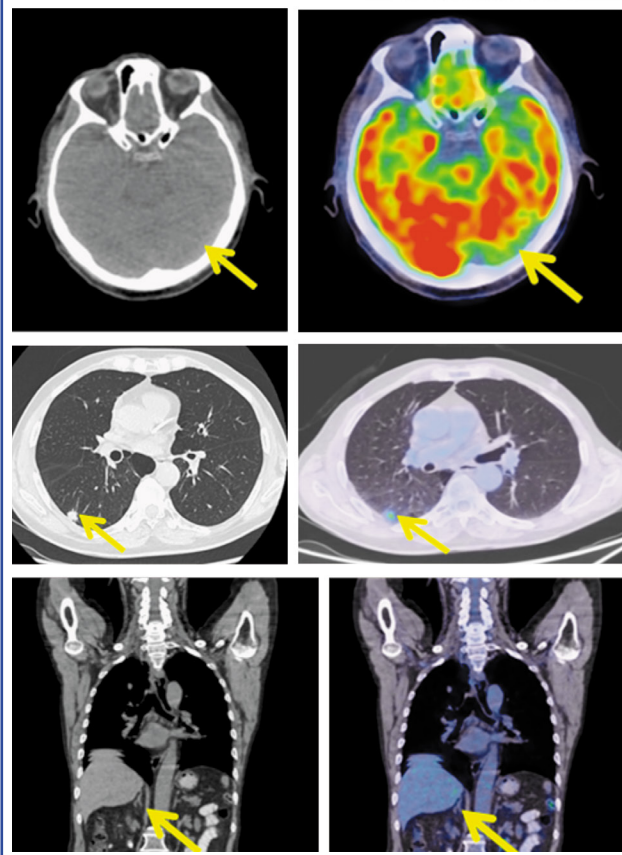
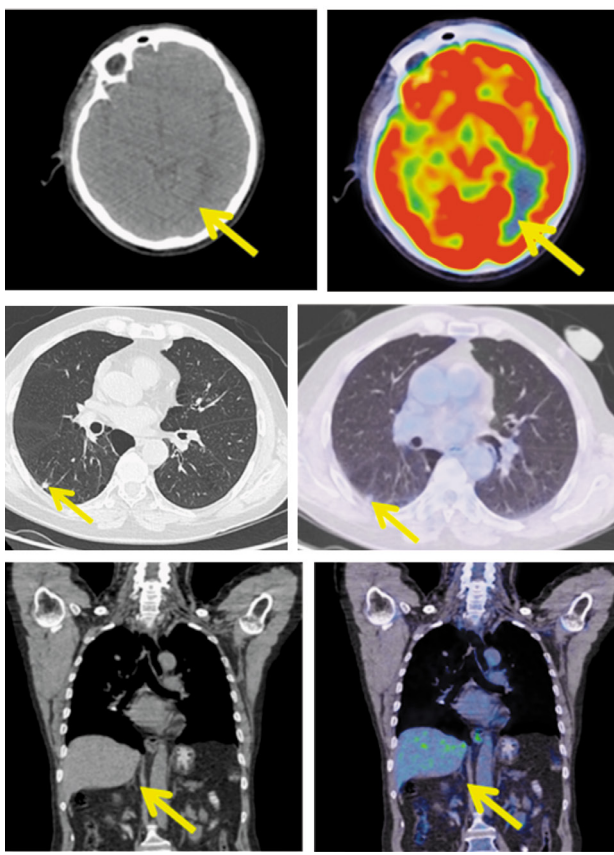


Рис. 4. Пациент Н., 64 года. После 14 циклов терапии. На МР, аксиальной и корональной КТ и ПЭТ/КТ-проекциях в левой затылочной доле очагов фиксации РФП нет. Лимфатические узлы шеи не увеличены, метаболически не активны. В субплевральном отделе S6 правого легкого сохраняется образование размером до 9 мм, без метаболической активности ФДГ. В задневерхнем средостении паратрахеально справа уплотнение клетчатки без четких контуров, размером 16×13×10 мм без метаболической активности. ФДГ, медиастинальные лимфоузлы не увеличены. Образование в правом надпочечнике регрессировало.

Fig. 4. A 64-year-old patient N.

The condition of the patient after 12 cycles of therapy. MIP, axial and coronal CT and PET/CT images show the left occipital lobe without increased uptake of radiopharmaceutical. Cervical lymph nodes are not enlarged and without metabolic activity. The lesion measuring 9 mm, without increased RFP uptake is still detected in the subpleural section of the right lung S6 segment. In the posterosuperior mediastinum in the right paratracheal space a fiber compaction with poorly defined boundaries, measuring 16×13×10 mm without RFP uptake is detected, the mediastinal lymph nodes are not enlarged. The lesion on the right adrenal gland has regressed.



По данным МРТ головного мозга через 26 мес – без отрицательной динамики, очаговой патологии не выявлено. Лечение атезолизумабом в дозе 1200 мг продолжено. Нежелательных явлений не отмечалось. После 40-го цикла осуществлена оценка эффективности лечения. По данным ПЭТ/КТ от 02.09.2021 с 18-ФДГ в левой затылочной доле – без фиксации РФП. Лимфатические узлы шеи не увеличены и метаболически не активны. В субплевральном отделе S6 правого легкого – образование без динамики, до 9×6 мм, контактирующее с костальной плеврой, без метаболической активности ФДГ. В задневерхнем средостении паратрахеально справа сохраняется уплотнение клетчатки без четких контуров, сливающееся с правой

стенкой пищевода без очаговой фиксации РФП. Медиастинальные лимфатические узлы не увеличены. Образование в правом надпочечнике регрессировало (рис. 7). По критериям RECIST v.1.1 полученная ранее полная метаболическая регрессия сохраняется.

Лечение продолжено. Пациенту вводили атезолизумаб в дозе 1200 мг внутривенно каждые 3 нед. Продолжительность терапии атезолизумабом составила 36 мес. Проводимая терапия привела к полной клинической и метаболической регрессии проявлений злокачественной опухоли. Переносимость препарата удовлетворительная. Из нежелательных явлений следует отметить нейтропению 2-й степени. Иммуно-

Рис. 5. Пациент Н., 64 года. После 22 циклов терапии. На МР, аксиальных и коронарных КТ и ПЭТ/КТ проекциях в левой затылочной доле очагов фиксации РФП нет. Лимфатические узлы шеи не увеличены, метаболически не активны. В субплевральном отделе S6 правого легкого сохраняется образование размером до 9 мм без метаболической активности ФДГ. В задневерхнем средостении паратрахеально справа — уплотнение клетчатки без четких контуров, размером до 16×13×10 мм, без метаболической активности ФДГ. Медиастинальные лимфатические узлы не увеличены. Регресс опухоли в правом надпочечнике.

Fig. 5. A 64-year-old patient N.

The condition of the patient after 22 cycles of therapy. MIP, axial and coronal images show the left occipital lobe without increased uptake of radiopharmaceutical. Cervical lymph nodes are not enlarged and without metabolic activity. The lesion measuring 9 mm without increased RFP uptake is still detected in the subpleural section of the right lung S6 segment. In the posterosuperior mediastinum in the right paratracheal space a fiber compaction with poorly defined boundaries, measuring 16×13×10 mm in size, without RFP uptake is detected. The mediastinal lymph nodes are not enlarged. The regression of the tumor on the right adrenal gland.

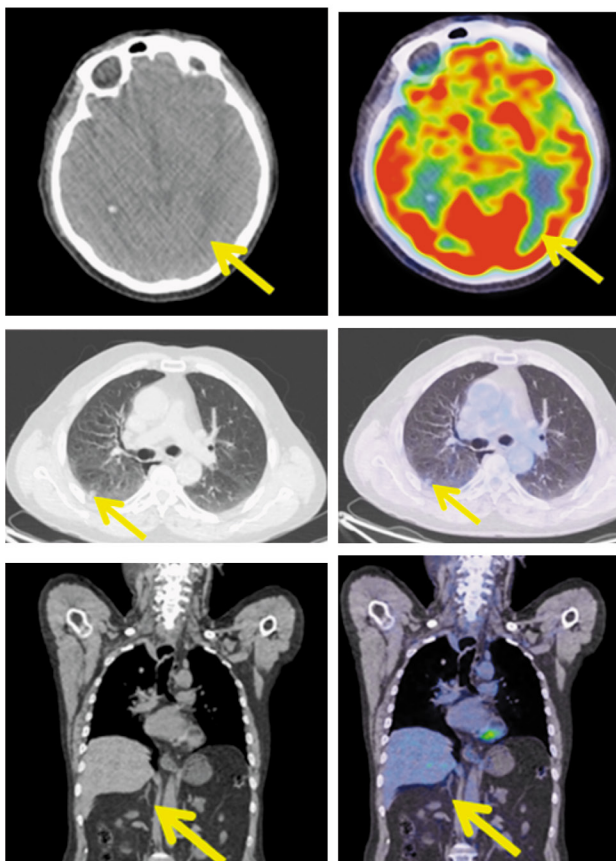
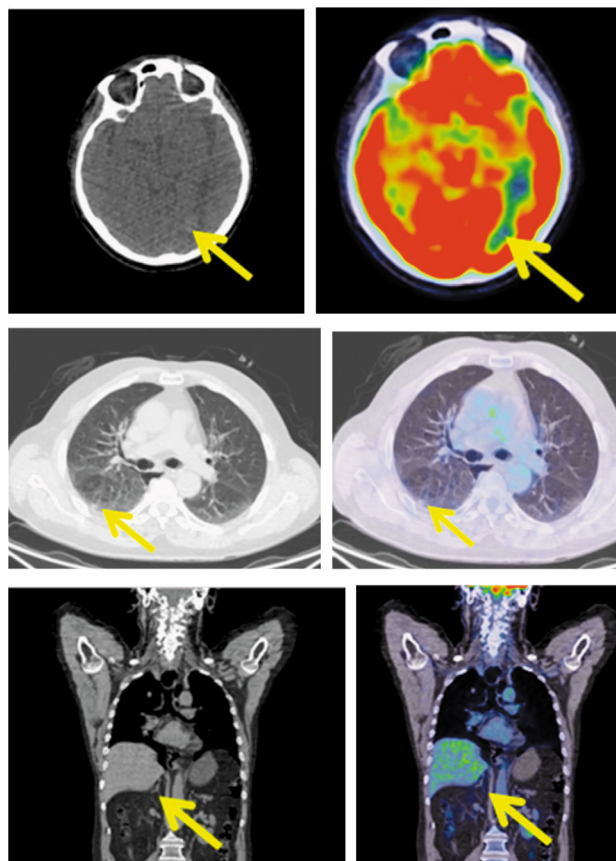


Рис. 6. Пациент Н., 64 года. После 31 цикла лечения. На МР, аксиальных и коронарных КТ и ПЭТ/КТ-проекциях в левой затылочной доле очагов фиксации РФП нет. Лимфатические узлы шеи не увеличены и метаболически не активны.

В субплевральном отделе S6 правого легкого — образование прежнего размера, до 9×6 мм, без метаболической активности ФДГ. В задневерхнем средостении паратрахеально справа — неширокое уплотнение клетчатки, сливающееся с правой стенкой пищевода, без метаболической активности ФДГ. Образования в правом надпочечнике нет.

Fig. 6. A 64-year-old patient N.

The condition of the patient after 31 cycles of therapy. MIP, axial and coronal CT and PET/CT images show the left occipital lobe without increased uptake of radiopharmaceutical. Cervical lymph nodes are not enlarged and without metabolic activity. The lesion has the same size, measuring 9×6 mm and without increased RFP uptake is still in the subpleural section of the right lung S6 segment. In the posterosuperior mediastinum in the right paratracheal space a narrow fiber compaction, merging with the right esophageal wall, without increased RFP uptake is detected. There is no evidence of mass in the right adrenal gland.



опосредованных нежелательных явлений не зафиксировано. Качество жизни сохранено.

Обсуждение

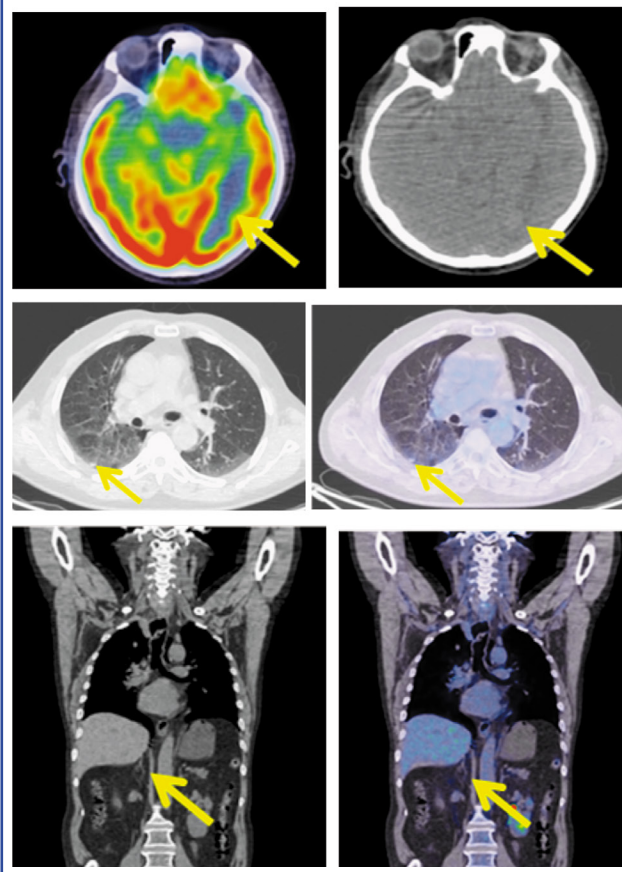
Понимание молекулярных механизмов злокачественной трансформации при НМРЛ привело к разработке агентов, нацеленных на определенные сигнальные пути. Это послужило основой современной парадигмы лечения — разработке персонализированной генотип-направленной терапии распространенного НМРЛ [2].

С целью определения эффективности атезолизумаба против лиганда запрограммированной смерти PD-L1 по срав-

нению с химиотерапией с включением платины в 1-й линии метастатического НМРЛ с экспрессией PD-L1 было проведено открытое рандомизированное исследование III фазы IMpower110 [8]. В исследование были включены 572 пациента с метастатическим неплоскоклеточным или плоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавшие химиотерапию, без сенсбилизирующих мутаций *EGFR* и *ALK*, в возрасте 30–81 год (медиана 64 года). Уровень лиганда запрограммированной смерти PD-L1 оценивали на опухолевых клетках или иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, по результатам иммуногистохимического анализа VENTANA SP142. Среди пациентов с опухолями дикого типа в отно-

Рис. 7. Пациент Н., 64 года, после 40-го цикла терапии. На МРП, аксиальной и коронарной КТ и ПЭТ/КТ проекциях в левой затылочной доле – без фиксации РФП. Лимфатические узлы шеи не увеличены и метаболически не активны. В субплевральном отделе S6 правого легкого – образование без динамики до 9×6 мм, без метаболической активности ФДГ. В задневерхнем средостении паратрахеально справа сохраняется уплотнение клетчатки без четких контуров и очаговой фиксации РФП. Медиастинальные лимфатические узлы не увеличены. Опухоли в правом надпочечнике нет.

Fig. 7. A 64-year-old patient N. The condition of the patient after 40 cycles of therapy. MIP, axial and coronal images show the left occipital lobe without increased uptake of radiopharmaceutical. Cervical lymph nodes are not enlarged and without metabolic activity. In the subpleural section of the right lung S6 segment the lesion is the same, measuring 9×6 mm, without increased RFP uptake. In the posterosuperior mediastinum in the right paratracheal space, fiber compaction with poorly defined boundaries is still detected and without focal increased radiopharmaceutical uptake. Mediastinal lymph nodes are not enlarged. There is no tumor in the right adrenal gland.



шении мутаций *EGFR* и *ALK* транслокаций 38,6% в группе атезолизумаба и 35,4% в группе химиотерапии имели высокую экспрессию лиганда PD-L1 (50% на опухолевых клетках или 10% на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках). В исследуемой популяции выделяли подгруппу с высокой экспрессией PD-L1, затем – подгруппу с высокой или промежуточной экспрессией PD-L1 – 5% на опухолевых или иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, а затем – подгруппу с любой экспрессией PD-L1 – 1% аналогичного характера. Плоскоклеточный рак диагностирован у 30,7% пациентов, а неплоскоклеточный – в 69,3% случаев.

В период с июля 2015 по февраль 2018 г. пациенты были рандомизированы в 144 центрах 19 стран, при этом 285 больным назначили атезолизумаб, а 287 – химиотерапию. Больных случайным образом распределяли в соотношении 1:1 для получения атезолизумаба в дозе 1200 мг внутривенно или химиотерапии по поводу неплоскоклеточного НМРЛ (получали либо цисплатин 75 мг/м², либо карбоплатин 6AUC в комбинации с пеметрекседом – 500 мг/м² внутривенно). Пациенты с плоскоклеточным НМРЛ получали цисплатин в дозе 75 мг/м² + гемцитабин 1250 мг/м² или карбоплатин 5AUC + гемцитабин 1000 мг/м². Продолжать прием атезолизумаба после прогрессирования заболевания разрешалось пациентам, у которых сохранялась клиническая польза. Первичной конечной точкой в отобранной PD-L1-популяции была общая выживаемость. Вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке исследователя, частоту объективного ответа и длительность ответа. Исследовательские конечные точки включали общую и ВБП, оцененную исследователем. Анализ проведен на дату отсечки 10.09.2018.

Согласно полученным данным среди пациентов с опухолями дикого типа, имеющих высокую экспрессию PD-L1, медиана общей выживаемости составила на 7,1 мес больше в группе атезолизумаба, чем у пациентов, получающих химиотерапию: 20,2 мес vs 13,1 мес. Отношение рисков (ОР) для смерти 0,59 (95% доверительный интервал – ДИ 0,40–0,80; $p \leq 0,01$). На основании этих результатов атезолизумаб был одобрен в США в качестве препарата 1-й линии для лечения НМРЛ без мутаций *EGFR* и *ALK*-транслокаций с высокой экспрессией PD-L1.

Подтверждено снижение риска смерти на 31% по сравнению с химиотерапией. Общая выживаемость в рандомизированных группах, в зависимости от уровня экспрессии PD-L1, представлена в табл. 1. Медиана общей выживаемости значительно больше в группе получающих атезолизумаб при высоком уровне PD-L1. В других случаях выявлена тенденция к увеличению медианы. Интересно отметить, что 6-месячная продолжительность жизни больных практически одинакова при всех уровнях экспрессии лиганда PD-L1 и составляет 76,2–79,3%. Аналогичная ситуация прослеживается и на уровне годичной выживаемости.

При этом анализе улучшение общей выживаемости не было статистически значимым в группах пациентов с высокой или промежуточной экспрессией PD-L1. ВБП составила 8,1 мес в группе атезолизумаба и 5 мес в группе химиотерапии. ОР прогрессирования или смерти составило 0,63 (95% ДИ 0,45–0,88). ВБП у больных дикого типа, которые имели высокую или промежуточную экспрессию PD-L1, была равна 7,2 мес в группе атезолизумаба и 5,5 мес у больных, получающих химиотерапию. ОР для прогрессирования или смерти составило 0,67 (95% ДИ 0,52–0,88).

Объективный ответ, подтвержденный исследователем у пациентов дикого типа с высоким уровнем экспрессии PD-L1, составил 38,3% в группе атезолизумаба и 28,6% в группе химиотерапии. При этом длительность ответа продолжалась у 68,3% больных, получающих атезолизумаб, и в 35,7% случаев в группе химиотерапии. В то же время среди пациентов с опухолями дикого типа в отношении мутаций *EGFR* или *ALK*-транслокаций с высокой или промежуточной экспрессией PD-L1 частота подтвержденных ответов составила 30,7% в группе атезолизумаба и 32,1% у лиц, получавших химиотерапию. Длительность ответов продолжалась в 70,6% случаев у пациентов, лечившихся атезолизумабом, и 34,6% случаев в группе химиотерапии. Аналогичные данные получены у лиц с опухолями *EGFR* и *ALK* дикого типа с какой-либо экспрессией. Процент подтвержденных ответов составил 29,2 в группе атезолизумаба и 31,8 – у пациентов в группе химиотерапии, а длительность ответов оказалась равна 70,4 и 33% в группе атезолизумаба и полихимиотерапии соответственно.

Уровень экспрессии лиганда запрограммированной смерти PD-L1 определяли иммуногистохимически с применением различных моноклональных антител, в частности SP142,

Таблица 1. Общая выживаемость пациентов в зависимости от экспрессии PD-L1 [8]
Table 1. Overall survival of patients according to PD-L1 expression [8]

Уровень PD-L1	Рандомизация	6 мес выживания, %	12 мес выживания, %	Медиана, мес	Отношение рисков для смерти
Высокий	Атезолизумаб	76,3	64,9	20,2	0,59
	Химиотерапия	70,1	50,6	13,1	
Высокий или промежуточный	Атезолизумаб	79,3	60,7	18,2	0,72
	Химиотерапия	76,1	56,0	14,9	
Любой	Атезолизумаб	76,2	57,6	17,5	0,83
	Химиотерапия	75,7	54,3	14,1	

Таблица 2. Обновленные вторичные контрольные точки IMpower 110 [11]
Table 2. Updated secondary checkpoints – IMpower 110 (J. Jassem et al., 2021) [11]

Уровень PD-L1	Рандомизация	Медиана ВБП, мес	Частота объективного ответа, %	Медиана длительности ответа, мес	Одногодичная ВБП, мес	Двухгодичная ВБП, мес
Высокий	Атезолизумаб	8,2	40,2	38,9	39,2	25,7
	Химиотерапия	5,0	28,6	8,3	19,2	7,9
Высокий или промежуточный	Атезолизумаб	7,3	33,7	38,9	37,0	22,0
	Химиотерапия	5,5	32,1	5,8	17,7	6,3
Любой	Атезолизумаб	5,8	31,4	26,3	32,8	18,6
	Химиотерапия	5,6	32,1	5,7	17,5	5,2

22C3 BEP-DT и SP263 BEP-DT. Среди больных с высокой экспрессией PD-L1, оцененной с помощью теста SP142, медиана общей выживаемости составила 20,2 мес у пациентов, получающих атезолизумаб, и 13,1 мес – в группе химиотерапии. Риск наступления смерти составил 0,59 (95% ДИ 0,40–0,89). У больных с применением антител 22C3 медиана продолжительности жизни была равна 20,2 мес при применении атезолизумаба и 11 мес – в группе химиотерапии (ОР 0,60; 95% ДИ 0,42–0,86), а у пациентов с анализом с SP263 BEP-DT медиана общей выживаемости при применении атезолизумаба составила 19,5 и 16,1 мес – у лиц после химиотерапии.

Полученные промежуточные данные свидетельствуют о том, что атезолизумаб увеличивает общую продолжительность жизни у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 вне зависимости от вида антител, применяемых для тестирования.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 90,2% пациентов, получавших атезолизумаб, и у 94,7% больных на химиотерапии. Нежелательные явления 3 или 4-й степени наблюдали у 30,1% пациентов в группе атезолизумаба и у 52,2% больных в группе химиотерапии. Иммуноопосредованные нежелательные явления развились у 40,2% пациентов в группе атезолизумаба и в 16,7% случаях при применении химиотерапии, из них 3 или 4-я степень констатированы у 6,6 и 1,5% больных соответственно.

Авторы считают, что монотерапия атезолизумабом сопровождается более длительной общей выживаемостью по сравнению с комбинированной химиотерапией на основе платины [8].

Y. Wang и соавт. в 2019 г. опубликовали результаты систематического обзора и метаанализ 125 клинических исследований с участием 20 128 пациентов по частоте нежелательных явлений, связанных с лечением ингибиторами контрольных точек иммунного ответа PD-1 и PD-L1. Это самый крупный и наиболее полный метаанализ нежелательных явлений, обусловленных применением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Поиск проводился по базе данных PubMed, Web of Science, Embase и Scopus с 1 октября 2017 г. по 15 декабря 2018 г. При этом общая частота нежелательных явлений всех степеней составила 66%, среди них нежелательные явления 3-й степени и выше наблюдались в 14% случаев. Средняя частота нежелательных явлений развилась в зависимости от препарата. Общая средняя частота нежелательных явлений всех степеней

составила 1,66%, а средняя частота нежелательных явлений 3-й степени и выше – 0,11%. Метаанализ показал, что такая частота нежелательных явлений связана с иммунной системой. Ниволумаб имеет более высокую среднюю частоту развития нежелательных явлений по сравнению с пембролизумабом. Риск возникновения нежелательных явлений 3-й и выше степени при лечении ингибиторами PD-1 на 58% выше, чем при использовании PD-L1 ингибиторов. Ингибиторы PD-L1 связаны с более низкой средней частотой нежелательных явлений 3-й степени или выше по сравнению с ниволумабом и пембролизумабом [9]. Полученные результаты свидетельствуют о лучшей переносимости ингибиторов PD-L1.

В ряде исследований (KEYNOTE-024, KEYNOTE-042) при применении пембролизумаба при уровнях экспрессии PD-L1 ≥ 1 и $\geq 50\%$ при лечении местно-распространенного и метастатического плоскоклеточного или неплоскоклеточного HMPJ частота нежелательных явлений 3–5-й степени составила 31,2 и 18% соответственно по сравнению с 14,3% в группе атезолизумаба [4, 10].

В 2021 г. J. Jassem и соавт. опубликовали результаты по анализу общей выживаемости в группах дикого типа с высоким или промежуточным уровнем экспрессии и любой экспрессии PD-L1. Кроме того, они представили обновленный исследовательский анализ общей выживаемости для группы с высокой экспрессией PD-L1, а также обновленные данные по другим конечным точкам и безопасности. Согласно результатам анализа на дату отсечки 4 февраля 2020 г. медиана продолжительности выживаемости составила 31,3, 31,0 и 30 мес при высоком, высоком или промежуточном уровне экспрессии и любой экспрессии PD-L1.

В обновленном анализе общей выживаемости в группе с высокой экспрессией PD-L1 после 17 мес дополнительного наблюдения и после промежуточного анализа было установлено длящееся ее улучшение в группе с атезолизумабом по сравнению с химиотерапией. Медиана общей выживаемости при этом составила 20,2 и 14,7 мес соответственно (ОР 0,76; 95% ДИ 0,54–1,09). Общая продолжительность жизни в группе атезолизумаба по сравнению с химиотерапией с высокой или промежуточной экспрессией PD-L1 также статистически не значима (ОР 0,87; 95% ДИ 0,66–1,14). Медиана ее была равна 19,9 и 16,1 мес соответственно. Медиана общей выживаемости у лиц с любой экспрессией PD-L1 была равна 18,9 мес для атезолизумаба и 14,7 мес для химиотерапии (ОР 0,85; 95% ДИ 0,69–1,04).

Таблица 3. Генотипы НМРЛ на примере Тамбовской обл. (собственные данные, n=128)
Table 3. Non-small cell lung cancer genotypes on the example of the Tambov region (own data, n=128)

Генотипы	Абс.	%
Мутация в гене <i>KRAS</i>	21	16,4
Мутация в гене <i>EGFR</i>	18	14,1
Транслокация в гене <i>ALK</i>	5	3,9
Амплификация гена <i>HER2</i>	2	1,6
Транслокация в гене <i>ROS1</i>	1	0,8
Транслокация в гене <i>RET</i>	1	0,8
Делеция в экзоне 14 <i>MET</i>	1	0,8

Таблица 4. Результаты секвенирования мутаций гена *KRAS* (n=21), %
Table 4. The results of the sequencing for *KRAS* mutations (n=21), %

Кодоны	Абс.	%
G12V	9	42,9
G12D	6	28,5
G12C	5	23,8
Q61H	1	4,8

При обновленном анализе вторичных конечных точек установлено, что ВБП пациентов популяции дикого типа при всех уровнях экспрессии PD-L1 больше при использовании атезолизумаба, чем при химиотерапии. Причем это преимущество атезолизумаба было наибольшим при высоком уровне экспрессии PD-L1, медиана ВБП составила 8,2 мес по сравнению с 5 мес при химиотерапии (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,43–0,81). Однолетняя ВБП была равна 39,2 и 19,2% в группе атезолизумаба и химиотерапии соответственно. Аналогичные результаты получены при других уровнях экспрессии PD-L1 (табл. 2).

Частота объективного ответа была выше при применении атезолизумаба по сравнению с химиотерапией в группе с высокой экспрессией PD-L1, составляя 40,2 и 28,6% при применении атезолизумаба и полихимиотерапии соответственно. Схожие результаты получены и при других уровнях экспрессии PD-L1 (см. табл. 2).

Медиана длительности ответа также была больше при применении атезолизумаба, чем химиотерапии, во всех группах, составляя по 38,9 и 26,3 мес соответственно у пациентов с высоким, высоким/промежуточным и любым уровнем PD-L1 (см. табл. 2).

При изучении безопасности установлено, что нежелательные явления были зарегистрированы у 92 и 95,1% пациентов, получающих атезолизумаб в моно- и химиотерапии соответственно. Причем нежелательные явления 3–4-й степени возникли у 33,9 и 53,2% больных, получающих атезолизумаб и химиотерапию. Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений составила 46,2% при применении атезолизумаба и 18,3% в группе химиотерапии, а 3–4-я степень их выявлена в 8,7 и 1,5% случаях соответственно [11].

Таким образом, в этом исследовании авторы представили результаты обновленного исследовательского анализа через 17 мес дополнительного наблюдения после промежуточного анализа. Они подтвердили преимущество атезолизумаба в отношении общей выживаемости у пациентов с нелеченым без мутации *EGFR* или *ALK*-транслокаций при метастатическом НМРЛ с высокой экспрессией лиганда запрограммированной смерти PD-L1 (50% на опухолевых клетках или 10% на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках). В то же время в данном анализе статистическое исследование общей выживаемости в этой популяции по формальному признаку не проводилось, поскольку первичный анализ ее был выполнен ранее, при промежуточном анализе III фазы

исследования IMpower110. В нем было установлено, что атезолизумаб обеспечивает статистически и клинически значимые улучшения общей выживаемости по сравнению с химиотерапией для подгруппы с высокой экспрессией PD-L1. Однако в обновленном анализе медиана общей выживаемости в группе химиотерапии также увеличилась, составляя 14,7 мес. Можно предположить, что снижение пользы от общей выживаемости произошло за счет применения иммунотерапии после прогрессирования, что и способствовало улучшению выживаемости.

Вторичные конечные точки в подгруппе пациентов с высоким уровнем PD-L1 при применении атезолизумаба превосходили таковые у лиц, получающих химиотерапию. Безопасность в этом обновленном анализе соответствовала промежуточному результату. Атезолизумаб демонстрирует более благоприятный профиль безопасности по сравнению с химиотерапией, в том числе по более низкой частоте встречаемости нежелательных явлений 3–4-й степени и нежелательных явлений, приводящих к отмене лечения.

Обновленный анализ общей выживаемости подтвердил преимущества монотерапии атезолизумабом в 1-й линии при НМРЛ [11].

В настоящее время определение молекулярно-генетического портрета при НМРЛ на догоспитальном этапе является неотъемлемой диагностической опцией. Именно такое решение обеспечивает персонализированный подход к выбору как адъювантного лечения, так и терапии при прогрессировании опухолевого процесса. С целью подбора персонализированной терапии нами проведены молекулярно-генетические исследования у 128 больных с НМРЛ I–IV стадии, получивших комплексное лечение в Тамбовском областном онкологическом клиническом диспансере. Возраст больных находился в пределах от 37 до 80 лет (медиана 62,2 года). Аденокарцинома была диагностирована у большинства пациентов – 103/80,5%, а плоскоклеточный рак – в 25/19,5% наблюдений. Определение мутаций проводилось в опухолевой ткани, полученной при биопсии или интраоперационно. Проведенный анализ позволил выявить мутации у 49 пациентов, что составило 38,3%. Это несколько превышает данный показатель относительно общепризнанного у больных НМРЛ европеоидной расы (табл. 3).

Согласно полученным данным в Тамбовской обл. при НМРЛ чаще всего наблюдались мутации в генах *KRAS* и *EGFR*, составляя соответственно 21/16,4 и 18/14,1%. Мутации в гене *KRAS* были выявлены у 21 пациента с аденокарциномой. Возраст больных колебался от 40 до 79 лет (медиана 63,4 года). Из них на долю мужчин приходилось подавляющее большинство – 14/66,7%, тогда как женщин было меньше в 2 раза – 7/33 (3%). В подавляющем большинстве случаев онкогенные мутации *KRAS* выявлены в кодоне 12, составляя 95,2%. При этом они отсутствовали в кодоне 13, а в кодоне 3 экзона 61 мутация была обнаружена однократно, составляя 4,8%.

Ниже представлены результаты секвенирования мутаций гена *KRAS* (табл. 4).

Анализ секвенирования гена *KRAS* в нашем исследовании показал, что большинство мутаций (42,9%) представляли собой аминокислотную замену в кодоне 12 с глицина на валин (G12V), а мутации, связанные с заменой глицина на аспарагиновую кислоту (G12D), наблюдались в 28,5% случаев. Мутации в кодоне 12 с заменой глицина на цистеин (G12C) были идентифицированы у 23,8% пациентов (табл. 4).

В литературе отмечены этнические различия в частоте мутаций генов при НМРЛ.

Мутация в гене *KRAS* при НМРЛ является наиболее распространенной, составляя 30% в западных странах и около 10% в азиатском регионе. Так, S. Bhaumik и соавт. (2016 г.) определяли частоту и характер распределения мутаций генов в популяции 204 индийских пациентов с НМРЛ. Это крупное исследование по оценке мутационного статуса генов *KRAS*, *BRAF*, *HER2* и *PTEN*. Мутации определяли на фиксированных и парафинированных образцах опухоли. Среди них преобладала

аденокарцинома, составляя 88,7% случаев, а плоскоклеточный рак наблюдался у 6,8% больных. Мужчин было 63,7%, женщин – 36,3% (медиана возраста 60 лет). Мутации в гене *KRAS* были обнаружены в 6,4% случаев, встречаясь чаще у мужчин. Среди различных типов мутаций преобладала мутация G12C. Частота мутаций *BRAF* и *HER2* составила 1,5 и 1,5% соответственно [12]. Авторы предполагают, что мутации гена *KRAS* встречаются значительно чаще, чем генов *BRAF*, *HER2* и *PTEN*. Они значительно варьируют в различных частях земного шара. Так, в США эти мутации встречаются в 15,4–25% случаев [13, 14]. В Греции мутации в гене *KRAS* обнаружены в 26,5% случаев [15]. Минимальная частота мутаций выявлена в Китае, составляя 3,6–5,9% [16, 17]. Аналогичные данные приводят и другие авторы [18, 19]. Мутации этого гена чаще встречаются у женщин и пациентов молодого возраста [20, 21]. Онкогенные мутации гена *KRAS* чаще всего наблюдаются в экзоне 2 кодона 12, реже – в кодоне 13 (3–5%) и еще реже – в кодоне 3 экзона 61, составляя менее 1% [22]. Чаще всего у больных с аденокарциномой наблюдается мутационный подтип *KRAS* G12C, затем G12V, G12D и G12A [23].

Начиная с 2004 г. впервые были выявлены активирующие мутации в гене *EGFR*, в основном при аденокарциноме. Они представлены делецией в экзоне 19 и однонуклеотидной заменой в экзоне 21. Кроме того, при аденокарциноме в гене *EGFR*, а также в других генах, включая *ALK*, *ROS1*, *RET*, *HER2*, *BRAF*, обнаруживаются редкие мутации. На долю редких мутаций в гене *EGFR* приходится 10%. Мутации *EGFR* и *KRAS* при НМРЛ встречаются наиболее часто [24].

Мутации рецептора тирозинкиназы эпидермального фактора роста в США встречаются примерно в 15% случаев аденокарциномы НМРЛ [25]. В азиатских популяциях частота их значительно выше – до 62% [26]. При распространенном опухолевом процессе наличие мутаций обеспечит более благоприятный прогноз.

Мутации гена *EGFR* нами были выявлены у 18/14,1% пациентов с аденокарциномой, из них было 17 женщин и только лишь 1 мужчина. Возраст больных колебался от 55 до 68 лет (медиана 67,5 года). Спектр драйверных мутаций представлен делецией в экзоне 19 и однонуклеотидной заменой в экзоне 21 (L858R). При этом данные мутации наблюдались с одинаковой частотой: по 9/50% случаев в указанных экзонах.

Транслокация с участием киназы анапластической лимфомы (*ALK*) встречается примерно в 4% случаев при аденокарциномах у молодых и некурящих больных. Согласно полученным данным *ALK*-транслокация обнаружена нами у 5/3,9% пациентов с аденокарциномой в возрасте от 57 до 79 лет (медиана 64,8 года). Из них мужчин было 3 и 2 женщины.

Амплификация гена *HER2* при НМРЛ была выявлена у 2 больных с аденокарциномой в возрасте 83 и 75 лет. По данным литературы она встречается в 1–3% случаев при НМРЛ [12, 27], составляя 0,67% в Польше [28] и до 4% в Великобритании [29].

MET представляет собой тирозинкиназный рецептор фактора роста гепатоцитов с делецией в экзоне 14. Делеция в экзоне 14 гена MET обнаружена нами только в 1 случае у мужчины 75 лет.

Транслокации в гене *RET* были идентифицированы в 1–2% наблюдений при аденокарциноме, чаще у молодых и некурящих пациентов. По нашим данным, она была выявлена в 1/0,8% случаев у мужчины 51 года.

Транслокации в гене *ROS1* встречаются при аденокарциноме в 1–2% случаев при НМРЛ у молодых некурящих пациентов. Транслокацию в гене *ROS1* мы наблюдали у мужчины 48 лет.

Частота *BRAF*-мутаций варьирует по всему миру от 0,3 до 4,9% [16, 30]. Данную мутацию мы не наблюдали.

Полученные нами результаты по изучению молекулярно-генетических особенностей при НМРЛ в целом сопоставимы с данными литературы. Тем не менее установлены некоторые биологические особенности, которые и составляют основу персонализированного подхода к лечению НМРЛ.

Заключение

Применение атезолизумаба у больных с метастатическим нелеченым EGFR- и ALK-отрицательным НМРЛ с высокой экспрессией лиганда запрограммированной смерти PD-L1 позволяет значительно улучшить общую выживаемость. В приведенном случае у пациента получена полная клинико-метаболическая регрессия опухоли. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования при этом составила 36 мес.

Среди методов медицинской визуализации ПЭТ/КТ с 18-ФДГ является способом выбора для оценки эффективности проводимой терапии. Атезолизумаб обеспечивает благоприятный профиль безопасности.

С целью выбора рациональной персонализированной терапии при НМРЛ необходимо выделять биомаркеры молекулярных путей, обеспечивающие злокачественную трансформацию.

В Тамбовской обл. у больных НМРЛ чаще наблюдают мутации в гене *KRAS* (16,4%) и в гене *EGFR* (14,1%).

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Globocan cancer observatory, 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/>. Accessed: 22.01.2022.
- Sequist LV, Neal JW, Lilenbaum RC, Vora SR. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer, 2022. Available at: <https://www.wolterskluwer.com/en/known-clinical-efficiency-terms>. Accessed: 15.02.2022.
- Sezer A, Kilickap S, Gumus M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10274):592-604. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00228-2
- Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, et al.; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:1819-30. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32409-7
- West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:924-37. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30167-6
- Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:198-211. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30641-0
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378:2288-301. DOI:10.1056/NEJMoa1716948
- Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383:1328-39. DOI:10.1056/NEJMoa1917346
- Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Wang Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008-19. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.0393
- Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. LBA51 – KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 4):S1142-215. DOI:10.1016/annonc/annonc325
- Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naïve Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(11):1872-82. DOI:10.1016/j.jtho.2021.06.019
- Bhaumik S, Ahmad F, Das BR. Somatic mutation analysis of KRAS, BRAF, HER2 and PTEN in EGFR mutation-negative non-small cell lung carcinoma: determination of frequency, distribution pattern and identification of novel deletion in HER2 gene from Indian patients. *Med Oncol*. 2016;33(10):117. DOI:10.1007/s12032-016-0828-7
- Araujo LH, Lammers PE, Matthews-Smith V, et al. Somatic mutation spectrum of non-small-cell lung cancer in African Americans: a pooled analysis. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1430-6. DOI:10.1097/JTO.0000000000000650
- Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011;29:2046-51. DOI:10.1200/JCO.2010.33.1280
- Chatziandreu I, Tsioli P, Sakellariou S, et al. Comprehensive molecular analysis of NSCLC; Clinicopathological Associations. *PLoS One*. 2015;10:e0133859. DOI:10.1371/journal.pone.0133859
- Dong YU, Ren W, Qi J, et al. EGFR, ALK, RET, KRAS and BRAF alterations in never-smokers with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2016;11:2371-8. DOI:10.3892/ol.2016.4235
- Chen LF, Chen XY, Yu XB. Correlation of clinicopathologic features and driver gene mutation in non-small cell lung cancer. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2016;45:221-5 (in Chinese). DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.04.002
- Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2371-6. DOI:10.1093/annonc/mdt205
- Yang H, Liang S-Q, Schmid RA, Peng R-W. New horizons in KRAS-mutant lung cancer: dawn after darkness. *Front Oncol*. 2019;9:953. DOI:10.3389/fonc.2019.00953
- Matikas A, Mistriotis D, Georgoulis V, Kotsakis A. Targeting KRAS mutated non-small cell lung cancer: a history of failures and a future of hope for a diverse entity. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;110:1-12. DOI:10.1016/j.critrevonc.2016.12.005
- Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P, et al. Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of KRAS mutation status and KRAS mutation subtype in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2173-81. DOI:10.1200/jco.2012.48.1390
- Timar J. The clinical relevance of KRAS gene mutation in non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(2):138-44. DOI:10.1097/cco.000000000000051
- Ghimessy A, Radeckzy P, Laszlo V, et al. Current therapy of KRAS-mutant lung cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(4):1159-77. DOI:10.1007/s10555-020-09903-9
- D'Arcangelo M, D'Incecco A, Cappuzzo F. Rare mutations in non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2013;9(5):699-711. DOI:10.2217/fon.13.16
- Kawaguchi T, Koh Y, Ando M, et al. Prospective Analysis of Oncogenic Driver Mutations and Environmental Factors: Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study. *J Clin Oncol*. 2016;34:2247. DOI:10.1200/JCO.2015.64.2322
- Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*. 2014;9:154. DOI:10.1097/JTO.0000000000000033
- Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*. 2012;18:4910. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0912
- Nicos M, Krawczyk P, Mlak R, et al. The presence of HER2 exon 20 insertion in patients with central nervous system metastases from non-small lung cancer – a potential application in classification for therapy. *Pneumonol Alergol Pol*. 2013;81:294-7.
- Stephens P, Hunter C, Bignell G, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature*. 2004;431:525-6. DOI:10.1038/431525b
- Mazieres J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol*. 2013;31:1997-2003. DOI:10.1200/JCO.2012.45.6095



OMNIDOCOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022

Лапароскопические резекции печени и ободочной кишки при синхронных метастазах колоректального рака: серия наблюдений

В.К. Лядов^{✉1-3}, А.Н. Москаленко¹, Н.Н. Брицкая¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать результаты одноэтапного хирургического лечения больных при синхронных метастазах рака толстой кишки в печень с использованием лапароскопических технологий.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы результаты лечения 9 больных колоректальным раком и синхронными метастазами в печень, которым с июля 2019 по июль 2021 г. проведено одномоментное хирургическое лечение в отделении онкологии №4 ГБУЗ ГКОБ №1 с использованием лапароскопических технологий. У 4 пациентов операции проводились полностью лапароскопически, у 5 после мини-инвазивной резекции кишки выполняли резекцию печени правосторонним подреберным доступом. Одной из пациенток проведена двухэтапная лапароскопическая правосторонняя гемигепатэктомия по методике ALPPS с частичным разделением паренхимы печени. Периоперационное ведение всех пациентов осуществлялось в рамках принятого в отделении протокола ускоренного выздоровления.

Результаты. Летальных исходов во время госпитализации или в течение 90 сут после операции не отмечено. Тяжелых осложнений, потребовавших повторных операций или длительной интенсивной терапии (степени IIIB–IVB по Dindo–Clavien), также не отмечено. Двоим пациентам проводилось дренирование под ультразвуковым контролем гематомы и биломы соответственно. Также отмечен 1 случай развития печеночной недостаточности степени А, у 1 пациента проводилась антибактериальная терапия в связи с длительной гипертермией. Средняя длительность вмешательства составила 401±121 мин, средний объем кровопотери – 383±331 мл. Средняя продолжительность послеоперационного койко-дня составила 10±4 сут.

Заключение. Первоначальный опыт внедрения лапароскопических операций в алгоритм ведения пациентов с синхронными метастазами рака толстой кишки в печень свидетельствует, что применение мини-инвазивных технологий у данной категории пациентов способно снизить число осложнений и повысить эффективность лечения. С нашей точки зрения, требуются дальнейшее накопление опыта и анализ отдаленных результатов.

Ключевые слова: колоректальный рак, синхронные метастазы, симультанные операции, лапароскопические резекции

Для цитирования: Лядов В.К., Москаленко А.Н., Брицкая Н.Н. Лапароскопические резекции печени и ободочной кишки при синхронных метастазах колоректального рака: серия наблюдений. Современная Онкология. 2022;24(1):61–65.

DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201433

Введение

В последнее время в России отмечается неуклонный рост заболеваемости раком толстой кишки. В 2019 г. на момент диагностики IV стадия, т.е. наличие у пациентов первичной опухоли с синхронными отдаленными метастазами, выявлена у 26,2% пациентов с опухолями ободочной кишки и 22% больных раком прямой кишки, что в абсолютных цифрах составляет более 18 тыс. человек [1, 2]. Радикальная (R0) резекция печени в сочетании с лекарственной противоопухолевой терапией – наиболее эффективный метод лечения у больных с метастазами колоректального рака, позволяющий добиться показателя 5-летней общей выживаемости 42% [3]. В то же время наличие у пациентов синхронного опухолевого поражения толстой кишки и печени является мощным фактором неблагоприятного прогноза и требует персонализированного подхода к определению тактики лечения. Международная междисциплинарная груп-

па специалистов по лечению метастазов рака толстой кишки считает, что одномоментные вмешательства в данной группе пациентов сопровождаются более высоким риском развития осложнений и могут проводиться лишь в ситуациях, когда не требуется обширная резекция печени или операция на прямой кишке [4]. Тем не менее вопрос о выборе хирургической тактики и этапности комплексного лечения больных с синхронными метастазами колоректального рака остается дискуссионным. Многие исследователи считают, что применение лапароскопического подхода при проведении одномоментных резекций толстой кишки и печени позволяет увеличить долю радикальных операций и сокращает срок пребывания пациента в стационаре [5, 6].

Цель исследования – анализ результатов одноэтапного хирургического лечения больных при синхронных метастазах рака толстой кишки в печень с использованием лапароскопических технологий.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Лядов Владимир Константинович – д-р мед. наук, зав. отд.-нием онкологии №4 ГБУЗ ГКОБ №1, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ РМАНПО, зав. каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ РМАНПО. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591

Москаленко Алексей Николаевич – врач-онколог отд.-ния онкологии №4, зав. операционным блоком ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: mansurgkokod@gmail.com

Брицкая Наталья Николаевна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: britska_surg@mail.ru

✉Vladimir K. Lyadov – D. Sci. (Med.), City Clinical Oncology Hospital №1, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591

Aleksei N. Moskalenko – oncologist, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: mansurgkokod@gmail.com

Natalia N. Britskaia – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: britska_surg@mail.ru

Laparoscopic resections of the liver and the colon in patients with synchronous colorectal metastases: a case series

Vladimir K. Lyadov^{✉1-3}, Aleksei N. Moskalenko¹, Natalia N. Britskaia¹

¹City Clinical Oncology Hospital №1, Moscow, Russia;

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

³Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the results of laparoscopic simultaneous colorectal and liver resections in patients with synchronous liver metastases.

Materials and methods. From July 2019 to July 2021 9 patients with synchronous liver metastases of colorectal origin underwent one-stage mini-invasive surgery in the Department of Oncology №4 City Clinical Oncological Hospital №1. There were 4 totally laparoscopic procedures while 5 patients had laparoscopic colon resection and an open hepatectomy. A laparoscopic rALPPS right hepatectomy with sigmoid colon resection was performed in one case.

Results. There were no deaths during hospitalization or within 90 days after surgery. There were no severe complications requiring repeated surgeries or long-term intensive therapy (Dindo–Clavien IIIB–IVB grade). Two patients needed an ultrasound-guided drainage of hematoma and biloma, respectively. There was one case of grade A of liver failure and one case with prolonged antibacterial therapy caused by unclear fever. The average duration of interventions was 401±121 min, the average volume of blood loss was 383±331 ml. Mean post-operative hospital stay was 10±4 days.

Conclusion. Our initial experience in the implementation of one-stage laparoscopic surgery in the treatment of patients with synchronous liver metastases of colorectal origin is promising and requires further research and analysis of long-term results.

Keywords: colorectal cancer, synchronous metastases, simultaneous surgeries, laparoscopic resections

For citation: Lyadov VK, Moskalenko AN, Britskaia NN. Laparoscopic resections of the liver and the colon in patients with synchronous colorectal metastases: a case series. Journal of Modern Oncology. 2022;24(1):61–65. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201433

Материалы и методы

Нами проанализированы результаты лечения 9 больных колоректальным раком и синхронными метастазами в печени, которым с июля 2019 по июль 2021 г. проведено одномоментное хирургическое лечение в отделении онкологии №4 ГБУЗ ГКОБ №1. Критериями включения больных в исследование стали возраст старше 18 лет и морфологически подтвержденный диагноз рака толстой кишки, а также наличие синхронного метастатического поражения печени. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Сопутствующие заболевания отмечены у 8 из 9 пациентов, в том числе у 7 больных выявлены ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь 2-й степени. У пациента №2 при поступлении отмечена тяжелая железодефицитная анемия (гемоглобин 78 г/л), потребовавшая гемотрансфузии.

Ни у одного из пациентов не выявлено мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, однако у пациента №7 после операции выявлена мутация в кодоне V600E гена *BRAF*. Предоперационная химиотерапия не проводилась у 3 пациентов в связи с пожилым возрастом, наличием тяжелой анемии, солитарного характера поражения печени. У пациентки №8 после 1 курса химиотерапии развилась кишечная непроходимость, потребовавшая стентирования толстой кишки. После этого, учитывая наличие солитарного очага в печени, принято решение о проведении одномоментной операции.

Все резекции печени проводились с использованием биполярной коагуляции и аппарата CUSA для разделения паренхимы. Стремались минимизировать использование временного пережатия гепато-дуоденальной связки с целью профилактики развития печеночной недостаточности. В представленной группе пациентов прингл-маневр использовали только у 1 пациента.

У всех пациентов использовали единый протокол ускоренного выздоровления, основанный на рекомендациях Международного общества ERAS [7, 8]. На предоперационном этапе подготовка кишечника проводилась только пациентке, перенесшей резекцию прямой кишки. Премедика-

ция не проводилась. Пациенты не голодали вечером перед операцией, утром (не позднее 2 ч до индукции наркоза) разрешалось выпить до 400 мл воды или сладкого чая. Интраоперационно стремились к минимальному объему инфузионной терапии. Назогастральный зонд не устанавливался. Дренаж устанавливали к зоне резекции печени у пациентов, перенесших анатомические резекции. Пребывание в отделении интенсивной терапии минимизировано до 1 сут (7 пациентов). Пить разрешали вечером в день операции либо на следующее утро, далее с 1–2-х суток пациенты получали щадящую диету, с 3–4-х суток – общий стол. Применяли комплексное мультимодальное обезболивание – продолженную (от 2 до 4 сут) эпидуральную аналгезию с помощью эластомерной помпы, трамадол, парацетамол и кетопрофен в соответствующих дозировках.

Статистический анализ проводили, используя программы Statistica 13.2 (Dell Inc., USA) и IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corp., USA).

Результаты

Летальных исходов во время госпитализации или в течение 90 сут после операции не отмечено. Тяжелых осложнений, потребовавших повторных операций или длительной интенсивной терапии (степени IIIB–IVB по Dindo–Clavien), также не отмечено. Двоим пациентам проводилось дренирование под ультразвуковым контролем гематомы и биломы соответственно. У 1 пациента отмечалась длительная гипертермия, обусловленная, по-видимому, ишемией участка печени после резекции. Также отмечен 1 случай развития печеночной недостаточности степени А. Средняя длительность вмешательств составила 401±121 мин, средний объем кровопотери – 383±331 мл. Описание проведенных операций и их результатов содержится в табл. 2.

Полностью лапароскопически операции выполнены у 4 пациентов (№1, 4, 7, 9). У остальных пациентов лапароскопически выполняли резекцию кишки, после чего выполнялась подреберная лапаротомия справа для проведения вмешательства на печени. У пациента №2 резекция киш-

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

№	Возраст, лет	Пол	Индекс массы тела, кг/м ²	Локализация первичной опухоли	Число метастазов	Предоперационное лечение
1	70	Женщина	26,5	Сигмовидная кишка	1	Отсутствовало
2	68	Мужчина	27,1	Сигмовидная кишка	3	Отсутствовало
3	53	Мужчина	27,5	Сигмовидная кишка	>5	FOLFOX + цетуксимаб 10 циклов
4	76	Женщина	20,7	Сигмовидная кишка	3	11 циклов, далее – капецитабин
5	52	Мужчина	28,7	Сигмовидная кишка	>5	FOLFOX + панитумумаб 13 циклов
6	75	Женщина	19,8	Сигмовидная кишка	2	XELOX 4 курса
7	42	Мужчина	24,8	Селезеночный изгиб	4	Отсутствовало
8	59	Женщина	28,6	Селезеночный изгиб	1	FOLFOX 1 курс
9	36	Женщина	24,3	Прямая кишка	1	FOLFOX 3 курса

ки выполнена в obstructивном варианте с учетом тяжелой предоперационной анемии. В дальнейшем после адьювантной полихимиотерапии успешно проведена колопластика. У всех пациентов в ходе резекции кишки выполнялась лимфаденэктомия в объеме D2. Среднее число удаленных лимфоузлов составило 25±11 (12–38). Метастазы в лимфатические узлы выявлены у всех пациентов, в среднем диагностировали 4±3 (1–11) пораженных лимфоузлов. Средняя длительность послеоперационного койко-дня составила 10±4 сут (5–17).

У пациентки №4 с множественным поражением правой доли печени и объемом планируемого остатка печени (сегменты II, III, IV) выполнено полностью лапароскопическое двухэтапное вмешательство по методике rALPPS: на I этапе лапароскопическая резекция сигмовидной кишки, лигирование правой долевой воротной вены, частичное разделение паренхимы печени. Далее через 19 сут проведена лапароскопическая правосторонняя гемигепатэктомия. При компьютерной томографии через 11 сут после операции отмечено наличие асцита и недостаточного объема прироста остатка печени (55% к исходному), в связи с чем II этап отложили. Объем остатка печени на момент II этапа составлял 36%, что позволило предотвратить развитие печеночной недостаточности, несмотря на пожилой возраст пациентки и длительную предоперационную химиотерапию.

Обсуждение

В последние годы многие хирурги воздерживаются от удаления бессимптомной первичной опухоли у пациентов с синхронным метастатическим поражением печени или легких, поскольку проспективными исследованиями показано отсутствие влияния резекции кишки на выживаемость таких пациентов при наличии значительного числа осложнений и летальных исходов (послеоперационная летальность 3,7% в исследовании III фазы JCOG1007) [7]. Кроме того, достижения лекарственной терапии позволяют уменьшить объем поражения и успешно выполнить резекцию почти у 40% пациентов даже при первично нерезектабельном метастатическом поражении [8]. Эти тенденции приводят к тому, что все большее число пациентов нуждаются в удалении как первичного очага, так и метастазов в печень. В то же время традиционно используемый при проведении резекций правой доли печени правосторонний подреберный или J-образный доступ не позволяет провести вмешательство на левых отделах ободочной кишки.

С нашей точки зрения, применение в такой ситуации лапароскопического подхода позволяет уменьшить травматичность одномоментных операций и, следовательно, потенциально повысить их безопасность. Даже в ситуациях, когда применение лапароскопии при резекции печени пред-

ставляется нецелесообразным из-за размера, расположения или большого числа метастазов, выполнение резекции кишки лапароскопическим доступом избавляет пациента от дополнительной срединной лапаротомии.

В таком контексте мы согласны с авторами, считающими, что применение одноэтапных симультанных операций на печени и толстой кишке при синхронных метастазах колоректального рака может быть эффективным и безопасным методом, хотя и требующим тщательного отбора пациентов. Так, А.А. Пономаренко и соавт. [9] провели метаанализ результатов симультанных и этапных операций у больных с синхронными метастазами в печень при колоректальном раке, включив в исследование 5518 пациентов из 29 исследований. Авторами отмечено, что в группе этапных операций преобладали больные с множественными и билобарными метастазами в печени, чаще выполнялись обширные резекции печени. Частота осложнений и послеоперационный койко-день в группе симультанных операций ниже, в то время как объем кровопотери и летальность статистически не различались, как и общая 5-летняя выживаемость: 37% против 38% соответственно.

Е. Ratti и соавт. [10] одними из первых провели сравнительный квазирандомизированный анализ результатов полностью лапароскопических и открытых симультанных резекций печени и кишки при колоректальном раке. Несмотря на небольшой размер выборки (по 25 пациентов в каждой группе), авторам удалось показать статистически значимое снижение объема кровопотери (350 мл против 600 мл), продолжительности пребывания на койке (9 сут против 12 сут) и числа тяжелых осложнений при использовании мини-инвазивного подхода. Интерес также представляет ретроспективное исследование Н. Nozawa и соавт. [5], которые провели сравнение результатов 36 открытых одномоментных резекций печени и кишки, 17 лапароскопических и 18 гибридных (лапароскопическая резекция кишки и открытая резекция печени). Последний вариант чаще использовали при большом числе или неудобном для лапароскопии расположении метастазов. Вновь показано, что использование полностью лапароскопического или гибридного доступа позволило существенно снизить объем кровопотери и сократить продолжительность стационарного лечения пациентов.

Наиболее полный на сегодняшний день систематический обзор литературы и метаанализ результатов лапароскопических и открытых симультанных резекций печени и толстой кишки представлен J. Gong и соавт. [11]. Авторам удалось обнаружить за период 2011–2021 гг. 13 сравнительных обсервационных исследований, в том числе несколько квазирандомизированных, которые включали 425 лапароскопических и 756 открытых операций. При статистическом

Таблица 2. Результаты лечения
Table 2. Results of treatment

№	Тип операции	Длительность, мин	Кровопотеря, мл	Осложнения, степень по Clavien	Осложнения, описание	Послеоперационный койко-день, сут
1	Резекция сигмовидной кишки, сегментэктомия V–VI	310	700	0	Отсутствовали	8
2	Резекция сигмовидной кишки, сегментэктомия V, VII, атипичная резекция SII	465	100	0	Отсутствовали	9
3	Резекция сигмовидной кишки, сегментэктомия VI, атипичная резекция SV, VII, VIII	345	200	II	Гипертермия, антибактериальная терапия	13
4	Резекция сигмовидной кишки, I этап rALPPS	470	300	IIIA	Гематома, дренаж	11
5	Резекция сигмовидной кишки, сегментэктомия V, VII, атипичная резекция SVIII	645	700	II	Печеночная недостаточность, степень A	17
6	Резекция сигмовидной кишки, атипичная резекция SIII, VIII	305	200	0	Отсутствовали	8
7	Гемиколэктомия слева, атипичная резекция SIV, V, VI, VII	440	200	0	Отсутствовали	7
8	Гемиколэктомия слева, бисегментэктомия V–VIII	400	1000	IIIA	Билома, дренаж	12
9	Передняя резекция прямой кишки, атипичная резекция SII	235	50	0	Отсутствовали	5

анализе показано, что мини-инвазивные операции большей длительности (в среднем на 35 мин) сопровождаются меньшим объемом кровопотери (в среднем на 151 мл), реже требуют гемотрансфузии (отношение шансов – ОШ 0,61), ведут к сокращению послеоперационного койко-дня (в среднем на 3,3 сут) благодаря снижению числа осложнений (ОШ 0,59) и, что чрезвычайно важно, сопровождаются ростом показателей общей (ОШ 1,66) и безрецидивной (ОШ 1,49) выживаемости. В то же время надо отметить, что даже в наиболее крупных из включенных в метаанализ исследований проводилась тщательная селекция пациентов: лапароскопически значительно чаще оперировали пациентов с небольшими, солитарными, не требующими анатомических резекций печени метастазами, что не позволяет уверенно экстраполировать результаты данного исследования на всю популяцию пациентов.

Необходимо отметить, что мы также с осторожностью относимся к симульному проведению резекций толстой кишки и обширным резекций печени, особенно после длительной предшествующей химиотерапии. В то же время в представленной нами группе пациентов лишь у 4 проводились атипичные резекции печени, в то время как 4 операции проводились в объеме анатомической бисегментэктомии сегментов правой доли печени в сочетании с атипичными резекциями, а 1 пациентке с обширным поражением правой доли печени и низким объемом планируемого остатка (23%) мы выполнили двухэтапную правостороннюю гемигепатэктомию по методике rALPPS. Отсутствие тяжелых осложнений в представленной группе пациентов, с нашей точки зрения, обусловлено не только погрешностью малого объема выборки, но также селекцией пациентов, активной профилактикой кровопотери и применением стандартизированного протокола ускоренного выздоровления.

Заключение

Развитие лапароскопической хирургии наряду с внедрением в анестезиологическую и хирургическую практику программ ускоренной периоперационной реабилитации позволяет активно внедрять симультанные операции в лечении пациентов с синхронными метастазами рака толстой кишки в печень. Мы считаем, что развитие данного подхода возможно только в условиях высокоспециализированных центров печеночной хирургии и требует тщательной комплексной оценки функциональных резервов пациентов с учетом предшествующего лекарственного лечения.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. В.К. Лядов – концепция исследования, научное руководство, утверждение окончательного варианта статьи; А.Н. Москаленко – дизайн исследования, написание текста, редактирование; Н.Н. Брицкая – сбор материала и обработка материала, написание текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. V.K. Lyadov – the concept of research, scientific management, scientific approval of the final version of the article; A.N. Moskalenko – research design, text writing, editing; N.N. Britskaia – collection and processing of material, text writing.

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2020 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Zlokoachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow, 2020 (in Russian)].
- Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(3):145–64. DOI:10.3322/caac.21601
- Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist.* 2012;17(10):1225–39. DOI:10.1634/theoncologist.2012-0121
- Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(9):729–41. DOI:10.1016/j.ctrv.2015.06.006
- Nozawa H, Ishizawa T, Yasunaga H, et al. Open and/or laparoscopic one-stage resections of primary colorectal cancer and synchronous liver metastases: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2021;9(3):100–11. DOI:10.1097/MD.00000000000025205
- Расулов А.О., Алиев В.А., Подлужный Д.В., и др. Симультианная гибридная лапароскопическая экстирпация прямой кишки и открытая резекция печени при раке с синхронными отдаленными метастазами (клиническое наблюдение). *Онкологическая колопроктология.* 2016;6(4):45–51 [Rasulov AO, Aliiev VA, Podluzhnyy DV, et al. Simultaneous hybrid laparoscopic rectum extirpation and open liver resection in case of cancer with synchronous distant metastases: a case report. *Pelvic Surgery and Oncology.* 2016;6(4):45–51 (in Russian)].
- Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et al. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(10):1098–107. DOI:10.1200/JCO.20.02447
- Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):e170278. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.0278
- Пономаренко А.А., Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г., Ачкасов С.И. Метаанализ результатов симультиантных и этапных операций у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени. *Колопроктология.* 2017;61(3):6–21 [Ponomarenko AA, Shelygin YuA, Rybakov EG, Achkasov SI. Simultaneous and staged resections for synchronous colorectal liver metastases: meta-analysis. *Koloproktologia.* 2017;(3):6–21 (in Russian)].
- Ratti F, Catena M, Di Palo S, et al. Impact of totally laparoscopic combined management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases on severity of complications: a propensity-score-based analysis. *Surg Endosc.* 2016;30(11):4934–45. DOI:10.1007/s00464-016-4835-8
- Gong J, Gao F, Xie Q, et al. Open Resection Compared to Mini-Invasive in Colorectal Cancer and Liver Metastases: A Meta-Analysis. *Front Surg.* 2021;30(8):726217. DOI:10.3389/fsurg.2021.726217

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

От главного редактора журнала «Современная Онкология» академика РАН И.В. Поддубной

Вступление

Онкогематология относится к наиболее быстро и успешно развивающимся направлениям современной клинической онкологии и современной медицины в целом, а лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) – одна из самых актуальных клинических проблем онкогематологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. в мире диагностировано 544 352 новых случая неходжкинских лимфом (НХЛ), 176 404 случая множественной миеломы (ММ) и 83 087 случаев лимфомы Ходжкина (ЛХ). При этом потери составили 259 793, 117 077 и 23 376 случаев соответственно. Успехи в терапии ЛПЗ несомненны – это подтверждают данные об увеличении 5-летней выживаемости за последние несколько десятилетий: за период с 1960 по 2015 г. этот показатель при НХЛ увеличился с 31 до 75%, при ММ – с 12 до 54%, а при ЛХ – с 40 до 89%.

Первостепенное значение для клиницистов имеет выбор оптимальной лечебной тактики при наиболее агрессивных формах заболеваний, которые требуют от врача быстрого принятия решения. В течение многих лет при диффузных В-крупноклеточных лимфомах и ММ использовались лишь стандартные схемы лечения, вариантов терапии было мало. Но время не стоит на месте, и даже в этих клинических ситуациях появились новые возможности, способные реально изменить ситуацию.

Однако появление новой коронавирусной инфекции поставило перед онкогематологами новые проблемы: что должно измениться в терапии ЛПЗ в период пандемии COVID-19? Именно обсуждению этих вопросов посвящен симпозиум, организованный Российским обществом онкогематологов и компанией «Рош» 20 января 2022 г. «Терапия лимфопролиферативных заболеваний в эру COVID-19: сложности и решения». Основой обсуждения стал опыт работы Гематологической службы ГБУЗ ГКБ №52 г. Москвы. Руководитель Гематологической службы ГБУЗ ГКБ №52 Е.Н. Мисюрина представила данные о 2490 пациентах, госпитализированных в течение 2020–2021 гг. для лечения новой коронавирусной инфекции, подчеркнув, что случаи ЛПЗ составили большинство (49,8% – в 2020 г. и 58,2% – в 2021 г.) среди гематологических пациентов, а летальность от COVID-19 при наличии онкогематологической патологии оказалась в 3–4 раза выше, особенно среди пациентов с острым лейкозом.

При ЛПЗ одним из эффективных и обязательных компонентов терапии являются моноклональные антитела (МКА) против CD20. Вопрос применения МКА против CD20 в ус-

ловиях COVID-19 активно обсуждается. Мировой взгляд на проблему и отечественный опыт освещен заведующей отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ ГКБ №52 г. Москвы доктором медицинских наук Е.А. Барях. Отечественный опыт основан на наблюдении за 506 пациентами с ЛПЗ и новой коронавирусной инфекцией в период с марта 2020 по ноябрь 2021 г. Столь большой собственный опыт позволяет автору убедительно подводить итоги и делать обоснованные выводы: выявлены особенности течения COVID-19 при ЛПЗ и выделены факторы прогноза. Показано, что отсутствие в начале пандемии сведений о необходимости изменения терапии демонстрировало ухудшение течения инфекции при использовании МКА против CD20. Осуществленный авторами сравнительный анализ влияния применения МКА против CD20 у больных ЛПЗ с COVID-19 демонстрирует, что их влияние на течение инфекции зависит от сроков использования: летальность при применении МКА против CD20 больше 1 года назад составила всего 9%, что меньше, чем среди пациентов, совсем не получавших МКА (12%). Поскольку использование МКА в сочетании с химиотерапией статистически достоверно повышает эффективность противоопухолевой терапии, необходимо найти решения их оптимального использования. Этому способствуют вакцинация пациента и раннее начало этиотропной терапии COVID-19. Летальный исход от COVID-19 при лимфомах (НХЛ+ЛХ) у вакцинированных пациентов равен 7% по сравнению с 23% у невакцинированных больных. Однако необходимо констатировать, что антителозависимый иммунный ответ снижается при применении МКА в ближайшие 12 мес и на фоне проводимого или недавно проведенного системного лечения (исследование PROSECO, Великобритания). Следует подчеркнуть несколько положений: терапия против CD20 снижает антителный ответ, но Т-клеточный ответ при этом сохраняется, обеспечивая защищенность пациента; антителный и клеточный ответы улучшаются после окончания терапии; целесообразно использование бустерной дозы мРНК-вакцины.

Завершил обсуждение профессор L. Pagano, посвятив свое выступление изменениям в международных клинических рекомендациях по ведению пациентов в условиях COVID-19 на основании обзора, проведенного Европейской гематологической ассоциацией (EPICOVIDENA), – 4117 случаев в 132 центрах, расположенных в 34 странах (НХЛ составили 29%, летальность равна 31,9%). Вакцинация пациентов значительно улучшает течение инфекции и снижает риск развития тяжелых осложнений и летальности от COVID-19.

Терапия лимфопролиферативных заболеваний в эру COVID-19: сложности и решения

Аннотация

Симпозиум «Терапия лимфопролиферативных заболеваний в эру COVID-19: сложности и решения», организованный Российским обществом онкогематологов, состоялся 20 января 2022 г. На симпозиуме обсуждался опыт работы гематологической службы ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» г. Москвы, а также были представлены изменения в международных клинических рекомендациях по ведению пациентов в условиях COVID-19 на основании обзора, проведенного Европейской гематологической ассоциацией (EPICVIDEHA).

Ключевые слова: лимфопролиферативные заболевания, COVID-19

Для цитирования: Терапия лимфопролиферативных заболеваний в эру COVID-19: сложности и решения. Современная Онкология. 2022;24(1):66–72. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201441

NEWS

Therapy of lymphoproliferative diseases in the era of COVID-19: challenges and solutions

Abstract

On January 20, 2022, the symposium "Therapy of lymphoproliferative diseases in the era of COVID-19: difficulties and solutions" was held. It was organized by the Russian Society of Oncohematologists. At the symposium, the experience of the hematology service of City Clinical Hospital №52 of Moscow was discussed, as well as changes in international clinical guidelines for managing patients in conditions of COVID-19 based on a review conducted by the European Hematology Association (EPICVIDEHA).

Keywords: lymphoproliferative diseases, COVID-19

For citation: Therapy of lymphoproliferative diseases in the era of COVID-19: challenges and solutions. Journal of Modern Oncology. 2022;24(1):66–72. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201441

1

ПРОГРАММА СИМПОЗИУМА

Председатели: Livio Pagano, Е.Н. Мисюрина

1. Открытие симпозиума, приветственное слово
Е.Н. Мисюрина, Livio Pagano
2. Применение анти-CD20-моноклональных антител (МКА) в условиях COVID-19
Е.А. Барях
3. Что нового в международных рекомендациях по ведению пациентов в условиях COVID-19?
Livio Pagano

2

Терапия лимфопролиферативных заболеваний в эру COVID-19: сложности и решения



Мисюрина Елена Николаевна

Канд. мед. наук, врач-гематолог высшей квалификационной категории, рук. гематологической службы ГБУЗ ГКБ №52, Москва

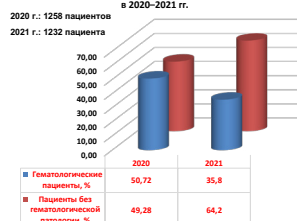
20 января 2022 г.
г. Москва

3

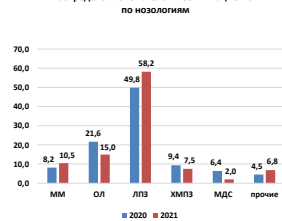
Общая статистика

С 2020 по 2021 г. всего госпитализированы 2490 пациентов

Число госпитализированных пациентов в 2020–2021 гг.



Распределение гематологических пациентов по нозологиям



Примечание. Здесь и на слайде 4: ММ – множественная миелома, ОЛ – острый лейкоз, ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания, ХМПЗ – хронически миелоидные заболевания, МДС – миелодиспластический синдром.

Из личного архива Е.Н. Мисюриной, ГБУЗ ГКБ №52

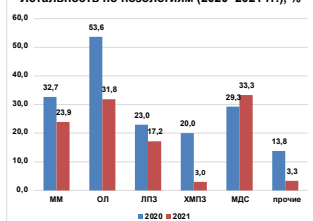
4

Летальность

График летальности (2020–2021 гг.)



Летальность по нозологиям (2020–2021 гг.), %



Из личного архива Е.Н. Мисюриной, ГБУЗ ГКБ №52

5 Применение анти-CD20-МКА в условиях COVID-19



Барях Елена Александровна
Д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-гематолог, зав. отд. гематологии и химиотерапии ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. И.И. Пирогова», Москва

20 января 2022 г.

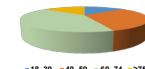
6 Характеристика больных ЛПЗ с COVID-19

506 Март 2020 – ноябрь 2021 г.

284 56% 222 44%

Медиана возраста 59 (18-92) лет

Возрастная характеристика больных ЛПЗ



Нозологии	Число больных (n=506)	Возраст медиана, годы	Индекс коморбидности, медиана	Летальность, n=116 (23%)
ХЛЛ	179	66	6	46 (26%)
ДВКЛ	123	55	5,6	29 (24%)
ПМВКЛ	17	38	5,2	3 (17%)
ЛБ	3	31	3,0	1/3
ФЛ	77	57	5,1	13 (17%)
Лимфома маргинальной зоны	23	60	5,1	3 (13%)
ЛКМЗ	38	66	5,7	10 (26%)
ПТКЛ	15	57	5,6	4 (27%)
ЛХ	28	40	5,0	6 (21%)
ВКЛ	3	54	5,0	1/3

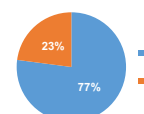
Примечание: ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома, ПМВКЛ – первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, ЛБ – лимфома Беркитта, ФЛ – фолликулярная лимфома, ЛКМЗ – лимфома из клеток маргинальной зоны, ПТКЛ – периферическая Т-клеточная лимфома, ЛХ – лимфома Ходжкина, ВКЛ – волосистоклеточный лейкоз.

Из личного архива Е.А. Барях, ГБУЗ ГКБ №52

7 Характеристика больных ЛПЗ и летальность

Больные ЛПЗ, госпитализированные в ГКБ №52

- Впервые выявленное гематологическое заболевание на фоне COVID-19
- Развитие коронавирусной инфекции у пациентов онкогематологического профиля в процессе полихимиотерапии
- COVID-19 у больных ЛПЗ вне терапии (ремиссия, watch & wait)
- Продолжение противоопухолевой терапии после COVID-19 (персистенция ПЦР+ или витальные показатели для продолжения полихимиотерапии)



Нозологии	Годы	Число больных (n=506)	Летальность
НХЛ+ЛХ	2020	192	41 (21%)
	2021	135	29 (22%)
В-ХЛЛ	2020	100	27 (27%)
	2021	79	19 (23%)

Примечание: НХЛ – неходжкинская лимфома, ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Из личного архива Е.А. Барях, ГБУЗ ГКБ №52

8 Особенности течения COVID-19 у больных ЛПЗ и факторы прогноза

- Длительность госпитализации: средний койко-день 14 дней (пролонгированность от 5 до 50 койко-дней)
- Высокая вероятность присоединения вторичной бактериальной и/или оппортунистической инфекции = основная причина летальности
- Увеличение сроков иммунного ответа
- Длительная персистенция вирусной инфекции

ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

- В-ХЛЛ, агрессивные НХЛ, ПТКЛ, ЛКМЗ
- Возраст ≥60 лет
- Статус заболевания (отсутствие ремиссии)
- ≥1 линий ИХТ для ХЛЛ
- Агранулоцитоз (миелотоксический или опухолевый)
- КТ 3-4
- Госпитализация в ОРИТ, ИВЛ
- Сепсис, септический шок

Примечание: ИХТ – иммунотерапия, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, КТ – компьютерная томография, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

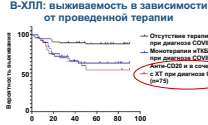
Из личного архива Е.А. Барях, ГБУЗ ГКБ №52

9 Влияние применения анти-CD20 МКА у больных ЛПЗ с COVID-19

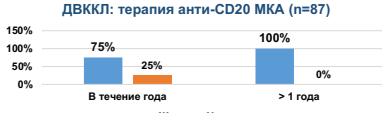
Характеристика больных по срокам получения анти-CD20 МКА

Сроки получения анти-CD20 МКА	Число больных (n=210)	Выписаны из стационара	Умерли	p
Получили анти-CD20-МКА в течение 12 мес	129	94 (73%)	35 (27%)	0,020
Получили анти-CD20-МКА больше 1 года назад	33	30 (91%)	3 (9%)	
Не получали анти-CD20-МКА	48	42 (87,5%)	6 (12,5%)	

В-ХЛЛ: выживаемость в зависимости от проведенной терапии



ДВКЛ: терапия анти-CD20 МКА (n=87)



Примечание: МКА – моноклональные антитела, ИТК – ингибитор тирозиназы Брутона.

Из личного архива Е.А. Барях, ГБУЗ ГКБ №52

10 COVID-19 + анти-CD20-МКА в анамнезе: пути решения проблемы

11 Развитие анти-CD20 терапии



ЦЕЛЬ: Оптимальное комбинаторное лечение для увеличения эффективности терапии и сокращения числа рецидивов и случаев рефрактерности

Crosstalk with ongoing basic/clinical research

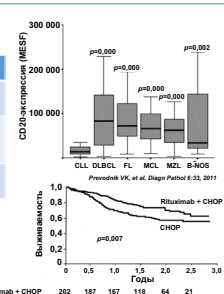
- Improved mouse models (humanised mice)
- Patient samples (genetics, immunophenotype)
- Translational feedback from clinical trials
- Systems biology

Marshall MJE, et al. Front Immunol. 2017;8:1245

12 Добавление МКА к химиотерапии при лимфомах

Основные клинические исследования комбинации R-CHOP при агрессивных В-клеточных лимфомах

Группы пациентов	Режим	Общая выживаемость	ВВП
Coiffier, et al ²⁶	Ранее нелеченные (n=389), возраст 60-80 лет	R-CHOP vs CHOP	70% vs 57% 57% vs 38%
Pfreundschuh, et al ²⁸	Ранее нелеченные (n=824), возраст 18-80 лет	R-CHOP-подобная терапия vs CHOP-подобная терапия	93% vs 84% (p=0,0001) 79% vs 59% (p=0,0001)
Habermann, et al ²⁹	Ранее нелеченные (n=522), возраст ≥60 лет	R-CHOP vs CHOP	Не достигнуто 53% vs 46% (p=0,04)



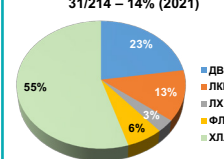
Muhammad R, et al. How the discovery of rituximab impacted the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphomas. J Blood Med. 2019;10:71-84.

13 Пути решения проблемы

- Вакцинация
- Ранняя этиотропная терапия
- Постконтактная профилактика (в перспективе)

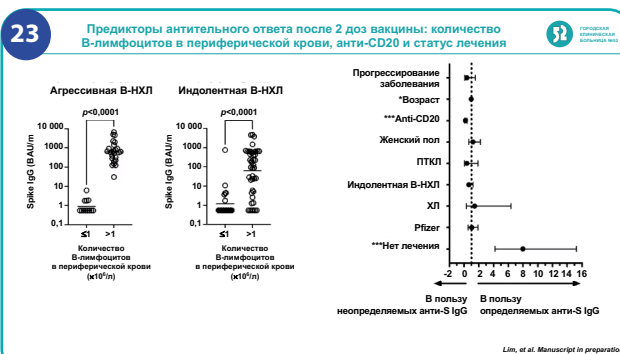
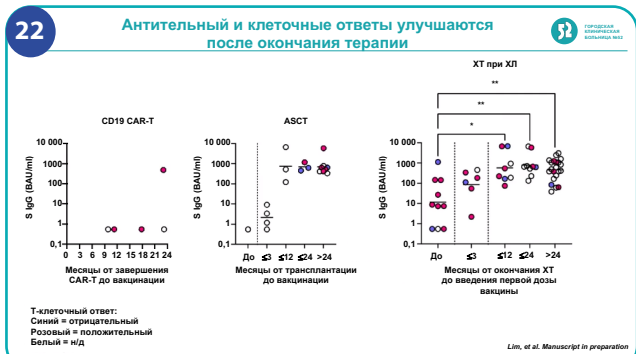
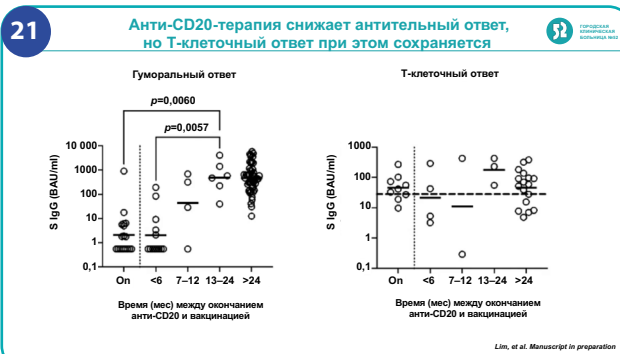
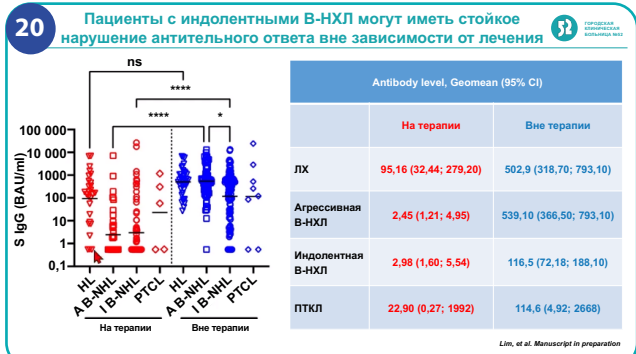
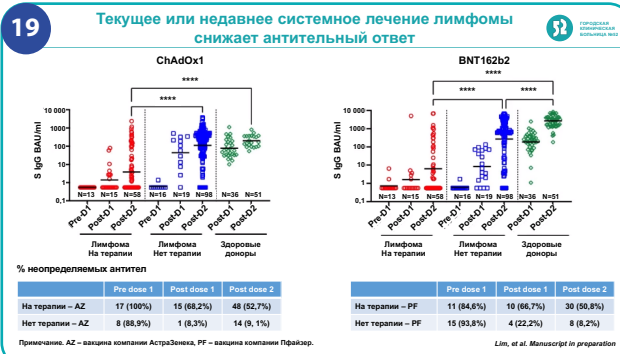
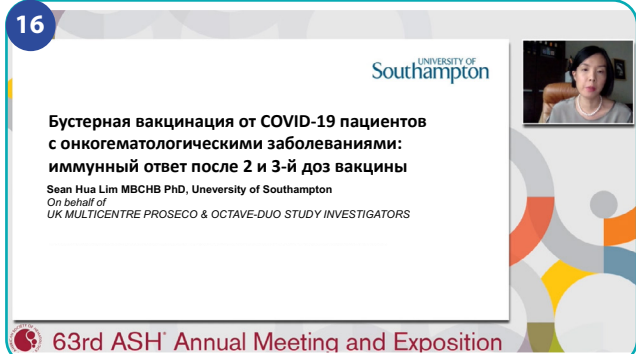
14 Вакцинация

Вакцинированы 31/214 – 14% (2021)




Нозологии	Статус по вакцинации	Число больных	Летальность	p
НХЛ+ЛХ	Вакцинированные	14	1 (7%)	0,03
	Невакцинированные	121	28 (23%)	
В-ХЛЛ	Вакцинированные	17	4 (24%)	-
	Невакцинированные	62	14 (23%)	

Из личного архива Е.А. Барях, ГБУЗ ГКБ №52



25

13 августа Экспертная панель CDC по вакцинации одобрила рекомендацию FDA. Третья доза мРНК вакцины от COVID-19 рекомендована пациентам с умеренным или тяжелым иммунодефицитом. Оценки уровня ответа указали CDC относительно того, какие пациенты будут соответствовать этим критериям. Тем не менее мы считаем, что необходимо выделить следующие группы пациентов:

- Онкогематологические пациенты, получившие активное лечение
- Пациенты, которые до первичной вакцинации получили лечение препаратами, вызывающими длительную В-клеточную аплазию или лимфопению (CD19, CD20 AT, BTKis, алектузаумаб и др.), в период не позднее 12 мес
- ХЛЛ (независимо от лечения)
- Аспления
- CAR-T-клеточные реципиенты (в течение 2 лет)
- Реципиенты при трансплантации ГСК (в течение 2 лет). Ведутся споры о соотношении риск/польза у пациентов с активной РТТХ
- Активная или нелеченная ВИЧ-инфекция (CD4<200/uL)
- Активное использование высоких доз стероидов (эквивалент преднизона ≥20 мг в день в течение >2 нед)

Даже при использовании 3-й дозы вакцины у значительного числа пациентов может не развиться достаточный гуморальный ответ, поэтому их следует предупреждать о необходимости поддерживать социальное дистанцирование и другие меры по снижению вероятности заражения. Комиссия не уточнила, нужно ли проверять уровни антител перед назначением 3-й дозы вакцины.

<https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines> (дата доступа: 19.01.2022) **Примечание.** ГСК – гематологические стволовые клетки.

26

Пути решения проблемы

- Вакцинация
- Ранняя этиотропная терапия
- Постконтактная профилактика

27

9–10 суток от первых симптомов COVID-19 до госпитализации в гематологический (COVID) стационар



28

Клинические рекомендации по тактике использования МКА в эпоху COVID-19 (проект)

- Использование МКА в сочетании с химиотерапией статистически достоверно повышает эффективность противоопухолевой терапии
- В то же время терапия анти-CD20-МКА препятствует формированию полноценного противовирусного (антиковидного) иммунитета
- В период эпидемии новой коронавирусной инфекции противоопухолевая терапия проводится в полном объеме с включением в протоколы анти-CD20-МКА в соответствии с национальными клиническими рекомендациями
- Особенности терапевтической тактики включают обязательную вакцинацию пациентов и активное тестирование на SARS-CoV-2 в процессе лечения
- Предпочтение должно отдаваться протоколам с амбулаторным введением препаратов (если это возможно в соответствии с клиническими рекомендациями), максимально ограничиваются посещения клиники и активно используются телемедицинские консультации
- В случаях необходимости проведения химиотерапии по витальным показаниям на фоне COVID-19 введение анти-CD20-МКА исключают из программы на этапе острой инфекции

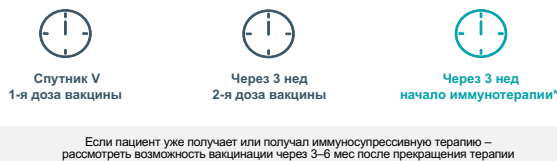
Иммунный статус реконвалесцента COVID-19	Тактика противоопухолевой терапии
ПЦР «+», IgG к SARS-CoV-2 отсутствуют	Анти-CD20-МКА не вводится, химиотерапия проводится по витальным/срочным показаниям на фоне этиотропной терапии COVID-19, активный мониторинг состояния пациента
ПЦР «+», IgG к SARS-CoV-2 отсутствуют	ИХТ в полном объеме, активное тестирование на SARS-CoV-2 в процессе лечения, вакцинация
ПЦР «+», IgG к SARS-CoV-2 в достаточном титре	ИХТ в полном объеме

Из личного архива Е.А. Барин, ГБУЗ ГКС №52

29

Рекомендации по вакцинации и началу терапии анти-CD20-МКА в условиях пандемии COVID-19 (проект)

Онкогематологические пациенты, которым назначена вакцинация против SARS-CoV-2, должны завершить полную схему вакцинации не менее чем за 3 нед до начала терапии анти-CD20-МКА



*Химиотерапия может быть начата раньше по показаниям

Анти-CD20 – ритуксимаб и обинтузумаб. Из личного архива Барин ЕА, ГБУЗ ГКС №52

30

Что нового в международных рекомендациях по ведению пациентов в условиях COVID-19?



Livio Pagano

MD, PhD – проф. в Католическом Университете Святого Сердца и врач отделения гематологии А. Gemelli, г.Рим, Италия. Координатор эпидемиологического регистра по COVID-19 у пациентов с гематологическими ЗНО от EHA и координатор ECIL для COVID-19

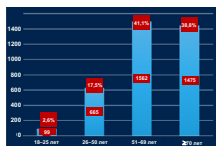
20 января 2022 г.

31

COVID-19 у взрослых пациентов с гематологическими ЗНО: обзор, проведенный Европейской гематологической ассоциацией (EPICVIDENHA)

Этническое происхождение	Число	Процент
Американские индейско-коренные жители Аляски	2	0,1%
Азиаты	83	2,2%
Негроидная раса/афроамериканцы	33	0,9%
Коренные жители Тихоокеанских островов, включая Гавайский архипелаг	0	0,0%
Европейская раса	3284	86,3%
Неизвестно	399	10,5%

4117 случаев в 132 центрах, расположенных в 34 странах
3801 подтвержденный случай



- 316 случаев исключены
- Возраст <18 лет
 - Клинический диагноз COVID-19
 - Двойное включение
 - Прочие гематологические заболевания/сопутные злокачественные опухоли
 - Гематологические ЗНО после COVID-19
 - Неполная информация
 - Более 5 лет без терапии

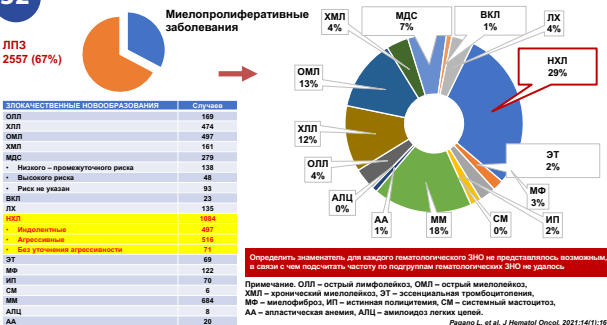
Женщины	1679	41,6%
Мужчины	2222	58,4%

*Материалы предоставлены с разрешения проф. L. Pagano. Примечание. ЗНО – злокачественные новообразования.

Pagano L, et al. J Hematol Oncol. 2021;14(1):168.

32

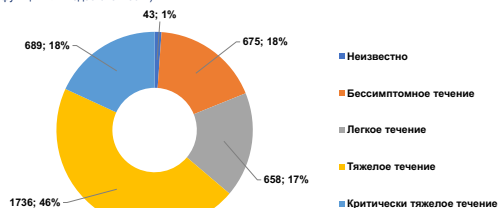
Распределение случаев COVID-19 среди гематологических ЗНО



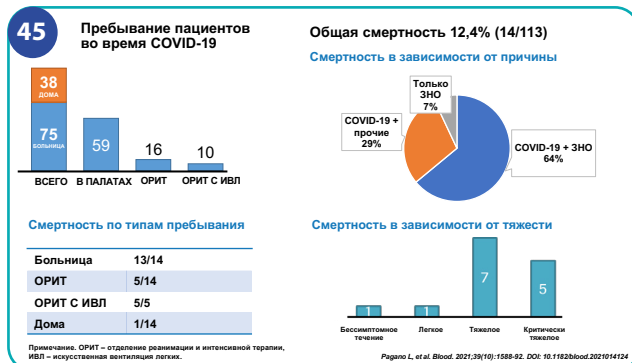
33

Стратификация тяжести

Оценивалась степень тяжести COVID-19 при поступлении согласно определениям Китайского центра контроля и профилактики инфекционных заболеваний: легкое течение (без пневмонии и легкая пневмония), тяжелое течение (одышка, частота дыхания ≥30 в мин, SpO₂ ≤93%, PaO₂/FiO₂ <300 или инфильтрация легочных полей >50%) и критическая тяжесть (дыхательная недостаточность, оптический шок либо полиорганная дисфункция или недостаточность)



Pagano L, et al. J Hematol Oncol. 2021;14(1):168.



Заключение

На основании взвешенного всестороннего обсуждения проблем терапии ЛПЗ в эру COVID-19 с учетом мирового и большого отечественного опыта лечения пациентов в ГБУЗ ГКБ №52 г. Москвы клиницисты-онкогематологи располагают возможностью принятия обоснованного терапевтического решения. В период эпидемии новой коронавирусной инфекции противоопухолевая терапия проводится в полном объеме с включением в протоколы анти-CD20-МКА в

соответствии с национальными клиническими рекомендациями. В случаях необходимости проведения химиотерапии по витальным показаниям на фоне COVID-19 введение анти-CD20-МКА исключают из программы на этапе наличия острой инфекции. Особенности терапевтической тактики включают обязательную вакцинацию пациентов и активное тестирование на SARS-CoV-2 в процессе лечения.

И.В. Поддубная



Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022

Иммуно-морфологическая характеристика костного мозга у больных раком яичников

А.М. Кожоналиева¹, С.В. Чулкова^{✉1,2}, И.С. Стилиди^{1,2}, Е.В. Артамонова², И.В. Поддубная³, О.П. Колбацкая², Н.А. Купрышина², А.В. Егорова¹, Н.Н. Тупицын²

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Одним из перспективных направлений в настоящее время является изучение костного мозга при злокачественных опухолях. Известно, что гематогенное метастазирование в костный мозг при раке – нередкое событие. Выявление поражения костного мозга при раке яичников, а также изучение гемопоэза может предоставить дополнительную информацию об особенностях метастазирования данной опухоли и позволит оценить перспективу таргетной терапии.

Цель. Оценить возможность обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у пациенток с раком яичников, установить частоту поражения костного мозга и проанализировать взаимосвязь с клинико-морфологическими параметрами опухоли.

Материалы и методы. В данную работу включены 42 больные раком яичников, которые получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Исследование выполнено морфологическим и иммунологическим методами. Морфологическое исследование костного мозга (подсчет миелограмм, расчет индексов миелограммы, поиск опухолевых клеток) выполнено двумя независимыми врачами-морфологами. С помощью проточной цитометрии выполнено исследование диссеминированных опухолевых клеток (FACS Canto II, США, программа Kaluza Analysis v2.1). Использованы моноклональные антитела: CD45, EPSCAM. Проведена оценка состояния гемопоэза в зависимости от поражения костного мозга.

Результаты. Диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге больных раком яичников определялись на основании яркой экспрессии антигена EPSCAM и отсутствия экспрессии CD45. Диссеминированные опухолевые клетки обнаружены у 65,2% (n=15) больных раком яичников. Наличие диссеминированных опухолевых клеток не коррелировало с размером опухоли, статусом лимфоузлов, стадией опухолевого процесса. При III стадии опухолевого процесса частота поражения костного мозга выше и составила 78,6% (11 из 14 больных), тогда как при I стадии – 33,3% (1 из 3 больных). При IV стадии отмечено 40,0% положительных случаев (2 из 5 больных). При первичном раке яичников опухолевые клетки обнаружены в 78,6% (n=11) аспиратов костного мозга, тогда как при рецидивном – в 44,4% (n=4).

Заключение. Установлено наличие гематогенной диссеминации рака яичников в костный мозг, которая отмечена даже на ранних стадиях опухолевого процесса. Частота выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных раком яичников составила 65,2%. При первичном раке яичников отмечено более частое поражение костного мозга. Количество миелоцитов достоверно ниже при отсутствии диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге в случаях первичного рака яичников. Содержание лимфоцитов ниже при наличии поражения костного мозга.

Ключевые слова: диссеминированные опухолевые клетки, костный мозг, гематогенная диссеминация, рак яичников, морфология, проточная цитометрия

Для цитирования: Кожоналиева А.М., Чулкова С.В., Стилиди И.С., Артамонова Е.В., Поддубная И.В., Колбацкая О.П., Купрышина Н.А., Егорова А.В., Тупицын Н.Н. Иммуно-морфологическая характеристика костного мозга у больных раком яичников. Современная Онкология. 2022;24(1):73–79. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201304

Информация об авторах / Information about the authors

✉Чулкова Светлана Васильевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. онкологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-4412-5019

Кожоналиева Айчурок Муханбеткалыевна – аспирант каф. онкологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6573-7669

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-0493-1166

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 ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Колбацкая Ольга Павловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоэза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-8493-9012

Купрышина Наталья Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоэза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-8509-0954

✉Svetlana V. Chulkova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4412-5019

Aichuruk M. Kozhonalieva – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6573-7669

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

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

Olga P. Kolbatskaya – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-8493-9012

Natalya A. Kupryshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-8509-0954

Immuno-morphological characteristics of bone marrow in patients with ovarian cancer: Clinical trial

Aichurok M. Kozhonalieva¹, Svetlana V. Chulkova^{1,2}, Ivan S. Stilidi^{1,2}, Elena V. Artamonova², Irina V. Poddubnaya³, Olga P. Kolbatskaya², Natalya A. Kupryshina², Angelina V. Egorova¹, Nikolai N. Tupitsyn²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

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

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Nowadays, one of the promising areas is the study of bone marrow in malignant tumors. It is known that hematogenous metastasis to the bone marrow in cancer is a common event. Identification of bone marrow lesions in ovarian cancer, as well as the study of hematopoiesis, can provide additional information about the features of metastasis of this tumor and will make it possible to assess the prospects for targeted therapy.

Aim. To assess the possibility of detecting disseminated tumor cells in the bone marrow in patients with ovarian cancer, to establish the frequency of bone marrow damage and to analyze the relationship with the clinical and morphological parameters of the tumor.

Materials and methods. This work includes 42 patients with ovarian cancer who received treatment at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The study was carried out by morphological and immunological methods. Morphological examination of the bone marrow (counting myelograms, calculating myelogram indices, detection of tumor cells) was performed by two morphologists. Disseminated tumor cells were detected using flow cytometry (FACS Canto II, USA, Kaluza Analysis v2.1 software). Monoclonal antibodies were used: CD45, EPCAM.

Results. Disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with ovarian cancer were determined based on the expression of the EPCAM antigen and lack of expression of CD45 antigen. Disseminated tumor cells were found in 65.2% (n=15) of bone marrow aspirates. Disseminated tumor cells did not correlate with tumor size, lymph nodes status and stage. The frequency of bone marrow damage was higher at stage III and reached 78.6% (11 out of 14 patients), while it was 33.3% (1 of 3 patients) in stage I. 40.0% of positive cases (2 out of 5 patients) were detected at stage IV. Disseminated tumor cells were found in 78.6% (n=11) of bone marrow aspirates in primary ovarian cancer, while in recurrent ovarian cancer they were found only in 44.4% (n=4).

Conclusion. The hematogenous dissemination of ovarian cancer in the bone marrow was established. Bone marrow lesions was noted even in the early stages of the tumor process. The frequency of detection of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with ovarian cancer was 65.2%. More frequent bone marrow damage was noted in primary ovarian cancer. The number of myelocytes was significantly lower in primary ovarian cancer without bone marrow damage. The number of lymphocyte was lower in cases of bone marrow lesions.

Keywords: disseminated tumor cells, bone marrow, hematogenous dissemination, ovarian cancer, morphology, flow cytometry

For citation: Kozhonalieva AM, Chulkova SV, Stilidi IS, Artamonova EV, Poddubnaya IV, Kolbatskaya OP, Kupryshina NA, Egorova AV, Tupitsyn NN. Immuno-morphological characteristics of bone marrow in patients with ovarian cancer: Clinical trial. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):73–79. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201304

Введение

Рак яичников по-прежнему остается одной из самых распространенных злокачественных опухолей у женщин всего мира. За последнее десятилетие практически во всех странах отмечается тенденция к росту показателей заболеваемости наряду с незначительным снижением смертности и пятилетней выживаемости [1]. По данным Международного агентства по изучению рака, при сохраняющейся тенденции к 2030 г. заболеваемость и смертность от рака яичников в России в абсолютных числах составит 13 898 и 8624 случая соответственно [2].

Течение рака яичников отличается частым рецидивированием, что затрудняет проведение дальнейшего лекарственного лечения, поскольку опухоль становится устойчивой к лекарственным средствам [3]. Следует отметить, что возможности хирургического лечения таких больных жестко лимитированы, и даже при повторных циторедуктивных вмешательствах достигнуть желаемого результата не удается [4].

Известно, что злокачественные опухоли уже на ранних стадиях своего развития способны к гематогенному мета-

стазирования, которое часто наблюдается в костный мозг. На современном этапе установлена возможность обнаружения гематогенных метастазов в костном мозге при различных видах рака, а также показано важное прогностическое значение поражения костного мозга [5–11]. Поражение костного мозга может быть представлено как отдельными диссеминированными опухолевыми клетками, так и их скоплениями в виде кластеров. Почти в 40% случаях поражения костного мозга наблюдаются ранние стадии опухолевого процесса. К сожалению, следует констатировать, что даже на ранних стадиях возможности иммунного надзора над диссеминированными опухолевыми клетками могут быть недостаточны. Диссеминированные опухолевые клетки обладают отличительными биологическими свойствами, придающими им способность к выживанию даже в условиях лекарственной и лучевой терапии, что обеспечивает их длительную персистенцию в костном мозге [12–14]. Это главным образом связано со способностью диссеминированных опухолевых клеток находиться в неактивном («дремлю-

Информация об авторах / Information about the authors

Егорова Ангелина Владимировна – канд. мед. наук, проф., зав. учебной частью каф. онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-3904-8530

Тупицын Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. иммунологии гемопоэза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-3966-128X

Angelina V. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-3904-8530

Nikolai N. Tupitsyn – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-3966-128X

Таблица 1. Используемые в работе моноклональные антитела
Table 1. The application of monoclonal antibodies

№	Антитело	Флуоресцентная метка	Производитель
1	CD45	V500-A, V450, PerCP	Becton Dickinson, США
2	CD326	FITC-A, PE	Becton Dickinson, США

шем») состоянии благодаря генетическим преимуществам, приобретенным в ходе селекции опухолевого клона, что существенно отличает их от первичной опухоли [15–16].

По данным нескольких научных работ, частота выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у больных раком яичников варьирует от 27 до 60% [17–21]. Хотя известные на сегодняшний день исследования диссеминированных опухолевых клеток у больных раком яичников немногочисленны, их результаты позволяют констатировать, что обнаружение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге имеет важное прогностическое значение. Так, в работе отечественных авторов установлено, что при трехлетнем наблюдении показатели общей выживаемости у больных раком яичников с поражением костного мозга достоверно ниже [22]. Корреляцию диссеминированных опухолевых клеток с неблагоприятным прогнозом у больных раком яичников отмечают также и другие исследователи [17, 19, 21, 23].

Изучение гемопоэза при злокачественных опухолях становится все более популярным. Установлены некоторые взаимосвязи между гемопоэзом и развитием опухоли, в которых обнаруживаются отличительные характеристики гранулоцито-, эритропоэза [24–28]. Выявлены особенности гемопоэза при наличии в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток [24–26, 29].

Таким образом, в настоящее время актуально проведение более глубокого и детального изучения биологии рака яичников: исследование диссеминированных опухолевых клеток, особенностей гемопоэза, что может повлиять в дальнейшем на выбор тактики лечения данной категории больных.

Цель исследования – оценить частоту выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у больных раком яичников, а также установить взаимосвязь поражения костного мозга с клиническими параметрами.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы костного мозга 42 больных с верифицированным диагнозом рака яичников. Средний возраст больных составил 59,2±1,6 года. Все больные находились на обследовании и получили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2018 по 2021 г. В соответствии с классификацией FIGO установлено, что в исследовании преобладали больные с III стадией (63,6%, n=28). На долю I стадии пришлось 9,1% (n=4), II стадии – 2,3% (n=1). У 11 (25,0%) больных раком яичников установлена IV стадия опухолевого процесса.

Исследование костного мозга выполнялось в лаборатории иммунологии гемопоэза клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (заведующий – Н.Н. Тупицын). Костный мозг для исследования получен при пункции задней верхней ости подвздошной кости (spina iliaca posterior superior). Морфологическое исследование костного мозга выполняли на 6 стеклах. Просмотр препаратов костного мозга на предмет наличия диссеминированных опухолевых клеток, а также подсчет миелограммы выполняли два независимых врача-морфолога. Миелокарициты подсчитывались на гематологическом анализаторе Micros ES 60 HORIBA ABX. Процентный подсчет клеток пункта проводился по методу М.И. Аринкина, расчет индексов миелограммы – по методу Г.И. Алексеева [30]. Сопоставление параметров миелограммы выполнено с гематологической нормой по А.И. Воробьеву [31].

Для установления наличия в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток выполнялось иммунологическое

Рис. 1. Пример цитометрической оценки диссеминированных опухолевых клеток (EpCAM+CD45-) в костном мозге при раке яичников: а – по оси абсцисс – экспрессия пан-лейкоцитарного антигена CD45+, по оси ординат – параметр бокового светорассеяния лазерного луча, отражающий рабочее цитометрическое понятие – гранулярность клеток, диссеминированные опухолевые клетки имеют низкие характеристики бокового светорассеяния SSC; б – оценка экспрессии панэпителиального клеточного антигена EpCAM, по оси абсцисс – экспрессия пан-лейкоцитарного антигена CD45+, по оси ординат – экспрессия эпителиального антигена EpCAM, в гейте А – клетки, позитивные по EpCAM в сочетании с отсутствием экспрессии CD45.

Fig. 1. The example of flow cytometric assessment of disseminated tumor cells (EpCAM+CD45-) in bone marrow in case of ovarian cancer: а – on the abscissa axis – expression of the pan-leukocyte antigen CD45+, on the ordinate axis – the parameter of side light scattering of the laser beam, reflecting the working cytometric concept – the granularity of the cells, disseminated tumor cells have low characteristics of side light scattering SSC; б – the assessment of the expression of the pan-epithelial cell antigen EpCAM, on the abscissa axis – expression of the pan-leukocyte antigen CD45+, on the ordinate axis – expression of the epithelial antigen EpCAM, in gate A – EpCAM-positive cells in combination with the absence of CD45 expression.

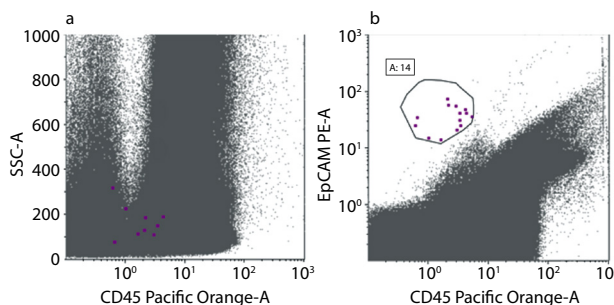
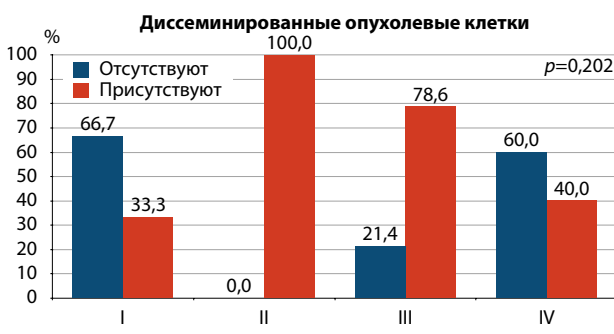


Рис. 2. Частота поражения костного мозга больных раком яичников в зависимости от стадии опухолевого процесса.
Fig. 2. The frequency of bone marrow damage in patients with ovarian cancer, depending on stage of cancer.



исследование костного мозга проточно-цитометрическим методом. Для этого использованы меченые моноклональные антитела CD45, CD326 (EpCam); табл. 1.

После поступления пробирки с костным мозгом в лабораторию ставилась реакция иммунофлуоресценции по общепринятому протоколу. На проточном цитометре FACSCanto II (США) выполнялся сбор клеток (20 млн миелокарицитов или все клетки образца). Для анализа экспрессии антигенов использована программа Kaluza Analysis v2.1 (Beckman Coulter, USA). Диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге определялись на основании яркой экспрессии антигена EpCAM и по отсутствию панлейкоцитарного антигена CD45. Пример анализа приведен на рис. 1.

Результаты и обсуждение

При микроскопии препаратов костного мозга опухолевые клетки ни в одном аспирате не обнаружены. Иммунологически диссеминированные опухолевые клетки (CD45-EpCAM+) выявлены в 65,2% (n=15) случаев. Далее проводился анализ взаимосвязи поражения костного мозга больных раком яичников с клинико-морфологическими характеристиками первичной опухоли. На рис. 1 представлено распределение больных по стадиям в зависимости от наличия в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток. Поражение костного мозга при раке яичников встречалось и на ранних, и на распространенных стадиях опухо-

Таблица 2. Частота выявления диссеминированных опухолевых клеток в зависимости от символа Т
Table 2. The frequency of detection of disseminated tumor cells depending on the T symbol

Индекс Т		Диссеминированные опухолевые клетки		Итого
		отсутствуют	присутствуют	
Т1	Абс.	2	1	3
	%	66,7	33,3	100,0
Т2	Абс.	0	1	1
	%	0,0	100,0	100,0
Т3	Абс.	6	13	19
	%	31,6	68,4	100,0
Итого	Абс.	8	15	23
	%	34,8	65,2	100,0

$p=0,333$

Таблица 3. Взаимосвязь уровня миелоцитов с наличием в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток при раке яичников
Table 3. The relationship between the level of myelocytes and the presence of disseminated tumor cells in the bone marrow in case of ovarian cancer

Диссеминированные опухолевые клетки		Миелоциты			Итого
		снижены	норма	повышены	
Отсутствуют	Частота	5	2	1	8
	%	62,5	25,0	12,5	100,0
Присутствуют	Частота	5	10	0	15
	%	33,3	66,7	0,0	100,0
Итого	Частота	10	10	12	1
	%	43,5	43,5	52,2	4,3

$p=0,08$

левого процесса. Анализ частоты обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге в зависимости от стадии опухолевого процесса не обнаружил достоверных различий. Однако следует отметить, что при III стадии опухолевого процесса частота поражения костного мозга выше и составила 78,6% (11 из 14 больных), тогда как при I стадии – 33,3% (1 из 3 больных). При IV стадии отмечено 40,0% положительных случаев (2 из 5 больных); рис. 2.

Далее выполнен анализ связи между размером (символ Т) первичной опухоли и поражением костного мозга (табл. 2). Как видно из таблицы, большинство положительных аспиратов по наличию диссеминированных опухолевых клеток наблюдалось при Т3 стадии: (68,4%, 13 из 19). При Т1 стадии поражение костного мозга установлено у 33,3% больных. Но статистически значимых различий не наблюдалось.

Сравнение статуса лимфатических узлов и наличия в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток в нашем исследовании достоверных различий также не выявило. Данные представлены на рис. 3. Обращало внимание то, что отсутствие метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N0) не означало отсутствия диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больной. При стадии N0 и N1 диссеминированные опухолевые клетки выявлялись примерно с равной частотой: 66,5% (10 из 16) и 66,7% (2 из 3). В 4 случаях индекс N не определен. У 3 из этих больных установлено поражение костного мозга.

Проведенный анализ взаимосвязи наличия отдаленных метастазов (M1) с поражением костного мозга не установил каких-либо закономерностей. Проанализировав частоту поражения костного мозга в зависимости от вида клинического

Рис. 3. Частота выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных раком яичников в зависимости от статуса лимфоузлов.
Fig. 3. The frequency of detection of disseminated tumor cells in the bone marrow in patients with ovarian cancer, depending on the status of the lymph nodes.

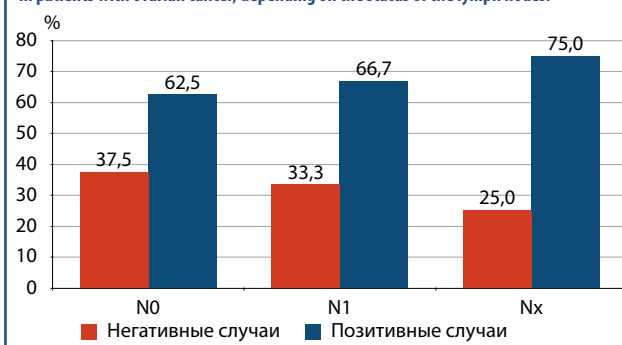
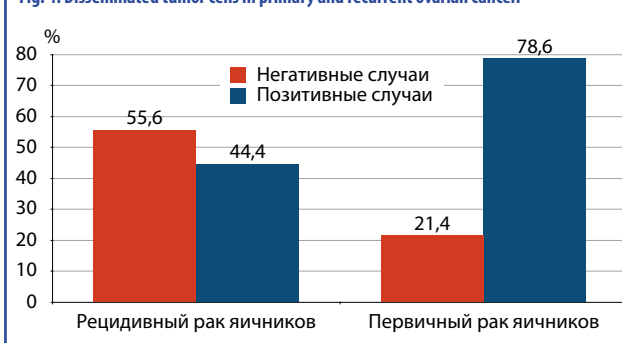


Рис. 4. Диссеминированные опухолевые клетки при первичном и рецидивном раке яичников.
Fig. 4. Disseminated tumor cells in primary and recurrent ovarian cancer.



течения рака яичников, мы обратили внимание на одну особенность. Частота выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных первичным раком яичников выше по сравнению с рецидивным раком (рис. 4). Такое наблюдение, на наш взгляд, вполне ожидаемо. Вероятность обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге до начала специального лечения, включающего лекарственную терапию, довольно высока, что описано и при других видах злокачественных опухолей [7, 11, 25, 29].

Итак, при первичном раке яичников опухолевые клетки обнаружены в 78,6% (n=11) аспиратов костного мозга, тогда как при рецидивном – в 44,4% (n=4). Иными словами, диссеминированные опухолевые клетки присутствуют в костном мозге почти в 1/2 случаев после проведенного лечения (это больные, которым выполнена пункция костного мозга при рецидиве болезни). Различия близки к достоверным ($p=0,094$), хотя и на уровне тенденции.

Далее проанализированы показатели миелограммы больных раком яичников в зависимости от наличия диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге. При положительных случаях отмечено, что клеточность костного мозга снижена чаще: 35,7% (5/14) против 25,0% (2/8), однако достоверности не достигнуто ($p=0,6$).

Интересно, что при отсутствии поражения костного мозга чаще наблюдались сниженные уровни миелоцитов (62,5% против 33,3%), различия близки к достоверным ($p=0,08$), что представлено в табл. 3. При этом следует отметить, что при наличии в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток не наблюдалось повышенных уровней миелоцитов.

Отдельный анализ при первичном раке яичников установил, что пониженное содержание миелоцитов достоверно чаще наблюдается при отрицательных случаях ($p=0,026$); табл. 4.

Необходимо отметить, что у большинства больных раком яичников (86,7%, n=13), в костном мозге которых установлено наличие диссеминированных опухолевых клеток, снижен индекс созревания гранулоцитов, в то время как при отсутствии поражения костного мозга только у 62,5% (n=5)

больных отмечалось снижение индекса созревания гранулоцитов. Разница статистически незначима ($p=0,19$).

Следующим этапом изучены взаимосвязи показателей эритроидного роста с поражением костного мозга больных раком яичников. Нами не установлено четких закономерностей. Уровни базофильных, полихроматофильных, оксифильных нормобластов в равной степени схожи при негативных и положительных случаях. Обращало внимание то, что сумма клеток эритроидного роста (СЭР) у большинства (80,0%) больных с поражением костного мозга в норме, в то время как при отсутствии диссеминированных опухолевых клеток – только у 62,5%, но различия статистически незначимы. Индекс созревания эритроцитов (ИСЭ) при отсутствии диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных раком яичников в основном повышен (62,5% больных), тогда как при поражении костного мозга его значения чаще оказывались в пределах нормы, что отмечено у 60,0% больных.

Поскольку частота обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге выше при первичном раке яичников, мы изучили показатели миелограмм больных первичным раком яичников в зависимости от поражения костного мозга. В результате анализа средних значений показателей миелограмм не выявлено достоверных различий за исключением сегментоядерных эозинофилов ($1,5\pm0,7$ и $0,6\pm0,1\%$ соответственно при отсутствии и наличии в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток). Обращало внимание, что содержание лимфоцитов ниже при поражении костного мозга: $11,5\pm0,9$ и $16,3\pm3,2\%$, различия близки к достоверным ($p=0,058$). Результаты проведенного анализа представлены в табл. 5.

Таким образом, в ходе работы установлено наличие гематогенной диссеминации рака яичников в костный мозг, которая отмечена даже на ранних стадиях опухолевого процесса. Частота выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных раком яичников составила 65,2%. По данным разных источников, процент обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге варьирует от 27 до 60% [17–21]. Сообщается, что при начальных стадиях рака яичников поражение костного мозга встречается в 13–18% случаев [21, 23]. Надо сказать, это достаточно высокие проценты. Поскольку диссеминированные опухолевые клетки благодаря своим особым генетическим программам способны осуществлять эпителиально-мезенхимальный переход, интра- и экстравазацию, они, возможно, могут колонизировать первичную опухоль, что может вести к бурному прогрессированию рака [6, 8, 16]. Это подчеркивает важность выполнения циторедуктивных вмешательств в полном объеме.

Установлено, что при первичном раке яичников поражение костного мозга выявляется чаще по сравнению с рецидивным. Взаимосвязи диссеминированных опухолевых клеток с клинической стадией, размерами первичной опухоли (T), статусом лимфатических узлов (N) нами не обнаружено. Аналогичные данные получены Т. Fehm и соавт. и P. Wimberger и соавт., исследования которых дополнительно установили отсутствие связи между объемом циторедуктивной операции и поражением костного мозга [19, 23]. Напротив, оценка прогностической значимости, согласно литературным данным, выявила, что наличие диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге является важным фактором прогноза даже у больных, которым выполнена оптимальная циторедукция [17], а в своей работе L. Cui и соавт. показали наличие связи поражения костного мозга больных раком яичников с ответом на лечение [32].

Изучение показателей миелограмм в зависимости от наличия в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток установило, что клеточность костного мозга снижена. Уровень миелоцитов оказался достоверно ниже при отсутствии диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у больных первичным раком яичников. Содержание лимфоцитов ниже при наличии поражения костного мозга,

Таблица 4. Связь уровня миелоцитов с наличием в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток при первичном раке яичников
Table 4. The relationship between the level of myelocytes and the presence of disseminated tumor cells in the bone marrow in case of primary ovarian cancer

Диссеминированные опухолевые клетки		Миелоциты		Итого
		снижены	норма	
Отсутствуют	Частота	3	0	3
	%	100,0	0,0	100,0
Присутствуют	Частота	4	7	11
	%	36,4	63,6	100,0
Итого	Частота	7	7	14
	%	50,0	50,0	100,0
$p=0,026$				

различия близки к достоверным. Изменения со стороны гемопоэза описаны также и при других видах солидных опухолей. Это касается как изменения клеточности костного мозга, так и отдельных показателей миелограммы, например плазматических клеток, скопление которых является маркером макроскопически выявляемого метастатического поражения костного мозга [29]. При наличии в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток описаны изменения пропорции гранулоцитарного роста [28], что также наблюдалось и в нашей работе.

Заключение

Установлено наличие гематогенной диссеминации рака яичников в костный мозг. Поражение костного мозга наблюдалось даже на ранних стадиях опухолевого процесса. Частота обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных раком яичников составила в 65,2%. При первичном раке яичников отмечено более частое поражение костного мозга. Не выявлено связи диссеминированных опухолевых клеток со стадией, размерами первичной опухоли (T), статусом лимфатических узлов (N). Полученные результаты работы согласуются с литературными данными. Выявленные изменения гемопоэза у больных раком яичников при наличии диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге требуют дальнейшего накопления материала для более углубленного анализа.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. С.В. Чулкова – написание текста рукописи, анализ данных, перевод; Н.Н. Тупицын – дизайн исследования, анализ данных, анализ рукописи; И.В. Поддубная, Е.В. Артамонова, И.С. Стилиди, А.В. Егорова – анализ рукописи; А.М. Кожоналиева – получение данных, написание текста рукописи; О.П. Колбацкая, Н.А. Купрышина – получение и анализ данных.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. S.V. Chulkova – writing manuscript text, data analysis, translation; N.N. Tupitsyn – research design, data analysis, manuscript analysis; I.V. Poddubnaya, E.V. Artamonova, I.S. Stilidi, A.V. Egorova – manuscript analysis; A.M. Kozhonalieva – obtaining data, writing manuscript text; O.P. Kolbatskaya, N.A. Kupryshina – obtaining data and data analysis.

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

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

Таблица 5. Средние значения показателей миелограмм больных первичным раком яичников в зависимости от наличия диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге
Table 5. Average values of myelograms in case of patients with primary ovarian cancer depending on the presence of disseminated tumor cells in the bone marrow

Показатель	Диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге	N	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего
Миелокарициты	Отсутствуют	3	39,000	9,5394	5,5076
	Присутствуют	6	37,667	24,9373	10,1806
Промиелоциты	Отсутствуют	3	0,800	0,5292	0,3055
	Присутствуют	11	0,727	0,3495	0,1054
Миелоциты	Отсутствуют	3	4,933	1,9732	1,1392
	Присутствуют	11	7,127	2,5648	0,7733
Метамиелоциты	Отсутствуют	3	5,267	0,6429	0,3712
	Присутствуют	11	6,345	2,3496	0,7084
Нейтрофилы палочкоядерные	Отсутствуют	3	16,933	6,5033	3,7547
	Присутствуют	11	18,800	7,4646	2,2507
Нейтрофилы сегментоядерные	Отсутствуют	3	31,533	7,8213	4,5157
	Присутствуют	11	31,200	11,3480	3,4215
Эозинофильные метамиелоциты	Отсутствуют	2	0,600	0,5657	0,4000
	Присутствуют	11	0,382	0,2442	0,0736
Эозинофилы палочкоядерные	Отсутствуют	3	0,533	0,4163	0,2404
	Присутствуют	11	0,764	0,3075	0,0927
Эозинофилы сегментоядерные $p=0,017$	Отсутствуют	3	1,533	1,2858	0,7424
	Присутствуют	11	0,655	0,3698	0,1115
Сумма гранулоцитарного ростка	Отсутствуют	3	62,333	5,6580	3,2667
	Присутствуют	11	66,309	5,6670	1,7087
ИСН	Отсутствуют	3	0,233	0,0577	0,0333
	Присутствуют	11	0,322	0,1202	0,0362
Моноциты	Отсутствуют	3	3,467	1,1719	0,6766
	Присутствуют	11	2,764	1,0538	0,3177
Лимфоциты $p=0,058$	Отсутствуют	3	16,333	5,6012	3,2338
	Присутствуют	11	11,545	3,0068	0,9066
Плазматические клетки	Отсутствуют	3	0,8000	0,52915	0,30551
	Присутствуют	11	0,7091	0,58899	0,17759
Нормобласты базофильные	Отсутствуют	3	1,000	0,8000	0,4619
	Присутствуют	11	0,945	0,6817	0,2055
Нормобласты полихроматофильные	Отсутствуют	3	8,667	6,8712	3,9671
	Присутствуют	11	9,473	3,4575	1,0425
Нормобласты оксифильные	Отсутствуют	3	6,067	1,0066	0,5812
	Присутствуют	11	7,345	2,3935	0,7217
СЭР	Отсутствуют	3	15,733	8,4198	4,8612
	Присутствуют	11	17,764	5,9133	1,7829
ИСЭ	Отсутствуют	3	0,9333	0,05774	0,03333
	Присутствуют	11	0,9455	0,05222	0,01575
ЛЭС	Отсутствуют	3	6,333	3,1390	1,8123
	Присутствуют	11	5,109	2,4081	0,7261

Примечание. ЛЭС – лейкоэритронормобластическое соотношение, ИСН – индекс созревания нейтрофилов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- GLOBOCAN 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>. Accessed: 14.12.2021.
- International Agency for research of cancer. 2020. Available at: <http://globocan.iarc.fr> accessed on day/month/year. Accessed: 14.12.2021.
- Покатаев И.А., Стенина М.Б., Чития Л.В., и др. Ретроспективный анализ эффективности химиотерапии при платинорезистентном и платинорефрактерном раке яичников. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009;20(2):34-9 [Pokataev IA, Stenina MB, Chitia LV, et al. Retrospective analysis of chemotherapy efficacy in platinum-resistant and platinum-refractory ovarian cancer. *Vestn. RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2009;20(2):34-9 (in Russian)].
- Румянцев А.А., Покатаев И.А., Тюляндина А.С., Тюляндин С.А. Вопросы качества хирургического лечения при раке яичников. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(1):31-7 [Rumyantsev AA, Pokataev IA, Tjulandina AS, Tjulandin SA. Surgical quality issues in ovarian cancer patients. *Malignant Tumours*. 2018;8(1):31-7 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2018-8-1-31-37
- Рябчиков Д.А., Безнос О.А., Дудина И.А., и др. Диссеминированные опухолевые клетки у пациентов с люминальным раком молочной железы. *Рос. биотерапевт. журн*. 2018;17(1):53-7 [Ryabchikov DA, Beznos OA, Dudina IA, et al. Disseminated tumor cells of luminal breast cancer patients. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018;17(1):53-7 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57
- Тупицын Н.Н. Циркулирующие и диссеминированные раковые клетки при раке молочной железы и раке яичников. *Онкогинекология*. 2013;1:12-8 [Tupitsyn NN. Tsirkuliruiushchie i disseminirovannye rakovye kletki pri rake molochnoi zhelezy i rake iaichnikov. *Onkoginekologiya*. 2013;1:12-8 (in Russian)].
- Бесова Н.С., Обаревич Е.С., Давыдов М.М., и др. Прогностическое значение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных диссеминированным раком желудка до начала противоопухолевой терапии. *Фарматека*. 2017;17(350):62-6 [Besova NS, Obarevich ES, Davydov MM, et al. Prognosticheskoe znachenie disseminirovannykh opukholevykh kletok v kostnom mozge bol'nykh disseminirovannym rakom zheludka do nachala protivopukholevoy terapii. *Farmateka*. 2017;17(350):62-6 (in Russian)].
- Chernysheva O, Markina I, Demidov L, et al. Bone marrow involvement in melanoma. Potentials for detection of disseminated tumor cells and characterization of their subsets by flow cytometry. *Cells*. 2019;8:627. DOI:10.3390/cells8060627; PMID: 31234438
- Flatmark K, Borgen E, Nesland JM, et al. Disseminated tumour cells as a prognostic biomarker in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011;104:1434-9.
- Lilleby W, Stensvold A, Mills IG, Nesland JM. Disseminated tumor cells and their prognostic significance in nonmetastatic prostate cancer patients. *Int J Cancer*. 2013;133:149-55.
- Джуманазаров Т.М., Чулкова С.В., Тупицын Н.Н., и др. Детекция диссеминированных опухолевых клеток и их взаимосвязь с популяцией костномозговых лимфоцитов у больных немелкоклеточным раком легкого. *Современная Онкология*. 2020;22(3):94-9 [Djumanazarov TM, Chulkova SV, Tupitsyn NN, et al. Detection of disseminated tumor cells and their relationship with a population of bone marrow lymphocytes in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(3):94-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.3.200137
- Чулкова С.В., Чернышева О.А., Маркина И.Г., и др. Стволовые опухолевые клетки меланомы. Поражение костного мозга. Обзор и представление собственных данных. *Вестн. Рос. научного центра рентгенорадиологии*. 2019; 4:182-97 [Chulkova SV, Chernysheva OA, Markina IG, et al. Stem tumor cells of melanoma. Bone marrow involvement. Review and own data. *Vestn. Ros. nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2019; 4:182-97 (in Russian)].
- Bartkowiak K, Effenberger KE, Harder S, et al. Discovery of a novel unfolded protein response phenotype of cancer stem/progenitor cells from the bone marrow of breast cancer patients. *J Proteome Res*. 2010;9:3158-68. DOI:10.1021/pr100039d; PMID: 20423148
- Sai B, Xiang J. Disseminated tumour cells in bone marrow are the source of cancer relapse after therapy. *J Cell Mol Med*. 2018;22:5776-86. DOI:10.1111/jcmm.13867; PMID: 30255991
- Ghajar CM. Metastasis prevention by targeting the dormant niche. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(4):238-47. DOI:10.1038/nrc3910; PMID:25801619
- Маркина И.Г., Тупицын Н.Н., Михайлова И.Н., Демидов Л.В. Гематогенное метастазирование опухолей: ключевые моменты и эволюционирующие парадигмы. *Иммунология гемопоза*. 2018;6(1):109-32 [Markina IG, Tupitsyn NN, Mikhailova IN, Demidov LV. Gematogennoe metastazirovanie opukholei: kluchevye momenty i evoliutsioniruiushchie paradigmy. *Immunologiya gemopoeza*. 2018;6(1):109-32 (in Russian)].
- Braun S, Schindlbeck C, Hepp F, et al. Occult tumor cells in bone marrow of patients with locoregionally restricted ovarian cancer predict early distant metastatic relapse. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):368-75.
- Schindlbeck C, Hantschmann P, Zerzer M, et al. Prognostic impact of Ki67, p53, human epithelial growth factor receptor 2, topoisomerase IIalpha, epidermal growth factor receptor, and nm23 expression of ovarian carcinomas and disseminated tumor cells in the bone marrow. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(5):1047-55.
- Wimberger P, Heubner M, Otterbach F, et al. Influence of platinum-based chemotherapy on disseminated tumor cells in blood and bone marrow of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;107(2):331-8.
- Fehm T, Becker S, Bachmann C, et al. Detection of disseminated tumor cells in patients with gynecological cancers. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):942-7.
- Banys M, Solomayer EF, Becker S, et al. Disseminated tumor cells in bone marrow may affect prognosis of patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(5):948-52.
- Чигринова Е.В., Бокин И.И., Жордания К.И., и др. Микрометастазы в костном мозге у больных раком яичников – новая проблема? *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2007;1-2:59-64 [Chigrinova YV, Bokin II, Zhordania KI, et al. Bone marrow micrometastases in patients with ovarian cancer: is it a new problem? *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2007;1-2:59-64 (in Russian)].
- Fehm T, Banys M, Marth C, et al. Detection of disseminated tumor cells in the bone marrow is an independent prognostic factor in primary ovarian cancer patients. *J Clin Oncol*. 2012;30:5042. DOI:10.1200/jco.2012.30.15_suppl.5042
- Мкртчян В.А., Воронников И.К., Чернышева О.А., и др. Взаимосвязь между NK-клетками костного мозга больных раком молочной железы и биологическими особенностями опухоли и эритропозом. *Онкогинекология*. 2019;3:4-13 [Mkrtyan VA, Voronnikov IK, Chernysheva OA, et al. Vzaimosv'az' mezhdu NK-kletkami kostnogo mozga bol'nykh rakom molochnoi zhelezy i biologicheskimi osobennostiami opukholi i eritropozom. *Onkoginekologiya*. 2019;3:4-13 (in Russian)].
- Тимонова Е.Г., Тупицын Н.Н., Подвызников С.О., и др. Результаты исследования характеристик костного мозга больных плоскоклеточным раком головы и шеи, их клиническое значение. *Опухоли головы и шеи*. 2016;6(1):55-67 [Timonina EG, Tupitsyn N N, Podvyaznikov SO, et al. Results of investigating the characteristics of bone marrow in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck, their clinical value. *Head and Neck Tumors*. 2016;6(1):55-67 (in Russian)].
- Тупицын Н.Н., Чэн Ц., Зейналова П.А. Иммунофенотипическое изучение дифференцировки эритрокариоцитов костного мозга у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Рос. биотерапевт. журн*. 2018;17(4):52-7 [Tupitsyn NN, Jiao C, Zeynalova PA. Immunophenotypic study of bone marrow erythrocyte differentiation in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018;17(4):52-7 (in Russian)].
- Чулкова С.В., Кожоналиева А.М., Стилиди И.С., и др. Сравнительная оценка показателей миелограммы при первичном и рецидивном раке яичников. *Мед. алфавит*. 2021;10:39-47 [Chulkova SV, Kozhonalieva AM, Stiliidi IS, et al. Characteristics of hematopoiesis in primary and recurrent ovarian cancer. *Medical Alphabet*. 2021;10:39-45 (in Russian)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-10-39-45
- Чулкова С.В., Кожоналиева А.М., Палладина А.Д., и др. Характеристика гранулоцитарного роста костного мозга у больных раком яичников: взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками. *Онкогинекология*. 2020;4(36):26-36 [Chulkova SV, Kozhonalieva AM, Stiliidi IS, et al. Characteristic of granulocytic bone marrow lineage in patients with ovarian cancer: its relation to the clinical and morphological features. *Onkoginekologiya*. 2020;4(36):26-36 (in Russian)].
- Крохина О.В. Иммуноцитологическая диагностика микрометастазов рака молочной железы в костный мозг. *Иммунология гемопоза*. 2007;2(4):116-32 [Krokhina OV. Immunocytological diagnosis of breast cancer micrometastases in the bone marrow. *Immunology of Hematopoiesis*. 2007;2(4):116-32 (in Russian)].
- Луговская С.А., Почтарь М.Е. Морфология клеток костного мозга в норме и патологии, интерпретация миелограмм. М., 2018 [Lugovskaia SA, Pocht'ar ME. Morfologiya kletok kostnogo mozga v norme i patologii, interpretatsiia mielogramm. Moscow, 2018 (in Russian)].
- Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Т. 1. М., 2002 [Vorob'ev AI. Rukovodstvo po gematologii. T. 1. Moscow, 2002 (in Russian)].
- Cui L, Kwong J, Wang CC, et al. Prognostic value of circulating tumor cells and disseminated tumor cells in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2015;8:38. DOI:10.1186/s13048-015-0168-9

Статья поступила в редакцию /
The article received: 19.11.2021

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность и безопасность применения препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®, БИОКАД) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты второго промежуточного анализа многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY

Е.С. Нестерова^{✉1}, А.Ф. Сайдуллаева², Д.Г. Шерстнев³, Т.В. Шелехова³, Т.Ю. Клиточенко⁴⁻⁶, Г.Н. Хусаинова⁷, И.Б. Лысенко⁸, И.С. Лялина⁹, М.В. Демченкова¹⁰, С.А. Орлова¹¹, А.В. Пройдаков¹², М.В. Бетророва¹³, Н.В. Фадеева¹⁴, А.А. Гофман¹⁵, Я.М. Марченко¹⁶, С.В. Волошин¹⁷, Е.А. Пашнева⁵, В.О. Саржевский¹⁸, Д.Г. Ищанов¹⁹, И.В. Поддубная¹⁹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

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

⁶Клиника «Сова», Волгоград, Россия;

⁷ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁹ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» Минздрава России, Иркутск, Россия;

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

¹²ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер», Сыктывкар, Россия;

¹³ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;

¹⁴ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

¹⁵КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

¹⁶ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия;

¹⁷ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁸ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

✉Нестерова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с дневным и круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: nest.ek@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6035-9547

Сайдуллаева Александра Федоровна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ТОКОД, врач высшей категории

Шерстнев Дмитрий Геннадьевич – ассистент каф. профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского», зав. отд-нием онкологии и гематологии для детей Университетской клинической больницы №3 им. В.Я. Шустова. ORCID: 0000-0002-2290-5180

Шелехова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». ORCID: 0000-0002-4737-7695

Клиточенко Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, ФГБОУ ВО ВолГМУ, врач-онкогематолог ГБУЗ ВОКОД, клиника «Сова»

Хусаинова Гульнара Наилевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №2 ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала». ORCID: 0000-0003-1916-9925

Лысенко Ирина Борисовна – д-р мед. наук, зав. гематологическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии». ORCID: 0000-0003-4457-3815

✉Ekaterina S. Nesterova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. E-mail: nest.ek@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6035-9547

Aleksandra F. Saydullaeva – Department Head, Tver Regional Clinical Oncological Dispensary

Dmitry G. Sherstnev – Assistant, Razumovsky Saratov State Medical University. ORCID: 0000-0002-2290-5180

Tatiana V. Shelekhova – D. Sci. (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University. ORCID: 0000-0002-4737-7695

Tatiana Yu. Klitochenko – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Clinic "Sova"

Gulnara N. Khusainova – Cand. Sci. (Med.), Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-1916-9925

Irina B. Lysenko – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Oncology. ORCID: 0000-0003-4457-3815

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпагфилграстим) с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения фебрильной нейтропении и инфекций, проявляющихся фебрильной нейтропенией, у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих миелосупрессивную терапию.

Материалы и методы. В работе представлены результаты второго промежуточного анализа многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования эффективности и безопасности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпагфилграстим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. Второй этап промежуточного анализа описывает характеристики пациентов, проводимую терапию для 221 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом «лимфома», получивших один и более циклов химиотерапии (ХТ) в рамках исследования LEGERITY. Конечные точки, представляющие интерес, включали частоту нейтропении 3–4-й степени у больных после первого цикла любой линии ХТ; частоту возникновения фебрильной нейтропении; частоту развития инфекционных осложнений 3–4-й степени; частоту назначения антибактериальных препаратов; оценку относительной дозоинтенсивности проведенных курсов ХТ. Кроме того, оценены частота развития всех случаев нежелательных реакций (НР) у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота возникновения всех случаев серьезных НР у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота случаев НР 3–4-й степени по классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0 у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота отмены лечения исследуемым препаратом вследствие наступления НР.

Результаты. На момент второго промежуточного анализа в исследование LEGERITY включен 221 пациент с разными типами индолентных и агрессивных лимфом. Медиана возраста пациентов составила 53 года (19–82). Группа пожилых больных (старше 60 лет) составила 34%. Пациенты получали не более 1 инъекции препарата Экстимия® за один цикл ХТ. Нейтропения 3–4-й степени тяжести развилась у 6,7% (n=14) пациентов. Всего нейтропении всех степеней тяжести репортирована у 21,4% (n=44) пациентов. Фебрильная нейтропения зарегистрирована в 2,9% случаев. Инфекции тяжелой степени, а также применение противомикробных препаратов на протяжении проведения ХТ и в межкурсовой период после каждого цикла терапии не регистрировались ни у одного пациента. Наиболее частыми НР стали оссалгии (6,8%) и миалгии, боли в спине, артралгии (3,2%) от легкой до умеренной степени, не требовавшие медикаментозного лечения. У 1 (0,5%) пациента развилась серьезная НР – эпизод гипотензии 4-й степени тяжести по классификации CTCAE 5.0.

Заключение. Данные промежуточного анализа подтверждают высокую клиническую эффективность и безопасность российского оригинального пегилированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора эмпагфилграстима (Экстимия®) у пациентов как с индолентными, так и агрессивными типами лимфом. Полученные данные реальной клинической практики демонстрируют благоприятный профиль безопасности и переносимости эмпагфилграстима во всех возрастных группах, включая популяцию больных пожилого возраста. На момент публикации промежуточного анализа исследование продолжается. Окончательные выводы о безопасности и эффективности препарата эмпагфилграстим (Экстимия®) будут сделаны после завершения исследования.

Ключевые слова: лимфома, эмпагфилграстим, Экстимия, пегилированный колониестимулирующий фактор, профилактика нейтропении

Для цитирования: Нестерова Е.С., Сайдуллаева А.Ф., Шерстнев Д.Г., Шелехова Т.В., Клиточенко Т.Ю., Хусаинова Г.Н., Лысенко И.Б., Лялина И.С., Демченкова М.В., Орлова С.А., Пройдаков А.В., Бетрзова М.В., Фадеева Н.В., Гофман А.А., Марченко Я.М., Волошин С.В., Пашнева Е.А., Саржевский В.О., Ищанов Д.Г., Поддубная И.В. Эффективность и безопасность применения препарата эмпагфилграстим (Экстимия®, БИОКАД) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты второго промежуточного анализа многоцентрового ретроспективно-проспективно-наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY. Современная Онкология. 2022;24(1):80–88.

DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201493

Информация об авторах / Information about the authors

Лялина Ирина Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ «Сахалинкодиспансер»

Демченкова Марина Викторовна – врач-онколог ГБУЗ ООД

Орлова Светлана Александровна – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 АУ ЧР РКОД

Пройдаков Андрей Викторович – зав. гематологическим отд.-нием ГУ КРОД

Бетрзова Мадина Владимировна – зав. гематологическим отд.-нием ГБУЗ «Онкологический диспансер», гл. внештат. гематолог Кабардино-Балкарской Республики

Фадеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ ЧОКЦОияМ

Гофман Алина Александровна – врач-онколог КГБУЗ АКОД

Марченко Яна Михайловна – канд. мед. наук, врач-онкогематолог ГБУЗ СК СККОД. ORCID: 0000-0003-3231-5421

Волошин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, доц., рук. клин. отд.-ния химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ. ORCID: 0000-0003-1784-0375

Пашнева Елена Александровна – зав. онкогематологическим отд.-нием ГБУЗ ВОКОД

Саржевский Владислав Олегович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vladisar100@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Ищанов Дамир Галимжанович – врач-онколог ФГБОУ ДПО РМАНПО

Irina S. Lyalina – oncologist, Sakhalin Regional Oncological Dispensary

Marina V. Demchenkova – oncologist, Regional Oncological Dispensary

Svetlana A. Orlova – Department Head, Republican Clinical Oncological Dispensary

Andrei V. Proidakov – Department Head, Komi Republican Oncological Dispensary

Madina V. Betrozova – Department Head, Oncological Dispensary

Natalia V. Fadeeva – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine

Alina A. Gofman – oncologist, Altai Regional Oncological Dispensary

Yana M. Marchenko – Cand. Sci. (Med.), Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-3231-5421

Sergey V. Voloshin – Cand. Sci. (Med.), Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. ORCID: 0000-0003-1784-0375

Elena A. Pashneva – Department Head, Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary

Vladislav O. Sarzhevskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical and Surgical Center. E-mail: vladisar100@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Damir G. Ishchanov – oncologist, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases who receive cytotoxic therapy: results of LEGERITY, the second interim analysis of multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study

Ekaterina S. Nesterova^{✉1}, Aleksandra F. Saydullaeva², Dmitry G. Sherstnev³, Tatiana V. Shelekhova³, Tatiana Yu. Klitochenko⁴⁻⁶, Gulnara N. Khusainova⁷, Irina B. Lysenko⁸, Irina S. Lyalina⁹, Marina V. Demchenkova¹⁰, Svetlana A. Orlova¹¹, Andrei V. Proydakov¹², Madina V. Betrozova¹³, Natalia V. Fadeeva¹⁴, Alina A. Gofman¹⁵, Yana M. Marchenko¹⁶, Sergey V. Voloshin¹⁷, Elena A. Pashneva⁵, Vladislav O. Sarzhevsky¹⁸, Damir G. Ishchanov¹⁹, Irina V. Poddubnaya¹⁹

¹National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Tver Regional Clinical Oncological Dispensary, Tver, Russia;

³Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

⁴Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁵Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia;

⁶Clinic "Sova", Volgograd, Russia;

⁷Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;

⁸National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

⁹Sakhalin Regional Oncological Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

¹⁰Regional Oncological Dispensary, Irkutsk, Russia;

¹¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia;

¹²Komi Republican Oncological Dispensary, Syktyvkar, Russia;

¹³Oncological Dispensary, Nalchik, Russia;

¹⁴Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

¹⁵Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russia;

¹⁶Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary, Stavropol, Russia;

¹⁷Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia;

¹⁸Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

¹⁹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess effectiveness and safety of Extimia® BIOCAD (INN: empegfilgrastim) used to decrease the rate and duration of neutropenia, the rate of febrile neutropenia and infections that manifest in febrile neutropenia in patients with lymphoproliferative diseases who receive myelosuppressive therapy.

Materials and methods. The paper presents the results of the second interim analysis of multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study of effectiveness and safety of Extimia® BIOCAD (INN: empegfilgrastim) in patients with lymphoproliferative diseases who receive cytotoxic therapy. The second stage of the interim analysis describes patient characteristics, therapy used in 221 patients with morphologically confirmed lymphoma who received one or more cycles of chemotherapy as part of LEGERITY study. The endpoints of interest included the rate of Grade 3/4 neutropenia in patients, after the first cycle of any therapy line; the rate of febrile neutropenia; the rate of Grade 3/4 infectious complications; the rate of antibacterial therapy prescriptions; and the assessment of the relative dose-intensity of received chemotherapy. Additionally, the incidence rate of all adverse drug reactions (ADRs) was assessed in patients who received at least one dose of the study drug; the incidence rate of all serious ADRs was assessed in patients who received at least one dose of the study drug; the incidence rate of Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0 Grade 3/4 ADRs – in patients who received at least one dose of the study drug; the rate of study drug discontinuations due to ADRs was also assessed.

Results. As of the second interim analysis, LEGERITY included 221 patients with various indolent and aggressive lymphomas. Median age of the patients was 53 years (19–82). A group of older patients (over 60 years of age) accounted for 34% of the study population. Patients received ≤1 injection of Extimia per chemotherapy cycle. Grade 3/4 neutropenia was registered in 6.7%

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

(n=14) patients. Overall, all-grade neutropenia was reported in 21.4% (n=44) patients. Febrile neutropenia was reported in 2.9% cases. Severe infections and the use of antimicrobials were reported in no patients throughout the CT period and after each cycle of therapy. Most commonly reported adverse reactions included mild-to-moderate ossalgias (6.8%) and myalgias, back pain, and arthralgias (3.2%), that did not require pharmaceutical therapy. One (0.5%) patient had a severe adverse drug reaction – a CTCAE 5.0 Grade 4 hypotension episode.

Conclusion. Interim analysis results support high effectiveness and safety of the Russian original pegylated granulocyte colony-stimulating factor of empegfilgrastim (Extimia®) in patients both with indolent and aggressive lymphomas. Real world evidence demonstrates a favourable safety and tolerability profile of empegfilgrastim in all age groups, including in the aging population. As of the moment of the interim analysis publication, the study is ongoing. Final conclusions on the safety and effectiveness of empegfilgrastim (Extimia®) are to be drawn upon the study completion.

Keywords: lymphoma, empegfilgrastim, Extimia, pegylated colony-stimulating factor, neutropenia prevention

For citation: Nesterova ES, Saydullaeva AF, Sherstnev DG, Shelekhova TV, Klitochenko TYu, Khusainova GN, Lysenko IB, Lyalina IS, Demchenkova MV, Orlova SA, Proydakov AV, Betrozova MV, Fadeeva NV, Gofman AA, Marchenko YaM, Voloshin SV, Pashneva EA, Sarzhevsky VO, Ishchanov DG, Poddubnaya IV. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases who receive cytotoxic therapy: results of LEGERITY, the second interim analysis of multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):80–88. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201493

Введение

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) – гетерогенная группа заболеваний, охватывающая В- и Т-клеточные опухоли с индолентным (фолликулярная лимфома – ФЛ, лимфома маргинальной зоны – ЛМЗ, хронический лимфолейкоз – ХЛЛ и др.) и агрессивным клиническим течением (диффузная В-крупноклеточная лимфома – ДВККЛ, лимфома Беркитта, лимфома высокой степени злокачественности, лимфома из клеток мантис (ЛКМ), первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома – ПМВКЛ и др.). Терапевтическая тактика при ЛПЗ варьирует от динамического наблюдения до проведения высокодозных режимов терапии, а также выполнения трансплантации аутологичных/аллогенных стволовых клеток периферической крови и трансплантации костного мозга (ТКМ). Системная химиотерапия (ХТ), а особенно – высокодозная ХТ (ВХТ) с трансплантацией аутологичных/аллогенных стволовых клеток периферической крови/ТКМ, направлены на максимальную эрадикацию опухолевого клона и улучшение показателей общей и бесспорной выживаемости. При своей высокой эффективности ВХТ вызывает длительную нейтропению, что в свою очередь приводит к высоким рискам развития фебрильной нейтропении (ФН) [1]. ФН – состояние, характеризующееся развитием лихорадки у больных в период нейтропении. Сообщается, что примерно у 10% пациентов, госпитализированных с ФН, имеются осложнения, ведущие к летальным исходам [2]. Лечение ФН часто ассоциировано с длительной госпитализацией в стационар [3], связанными с ней расходами, а также снижением качества жизни пациента вследствие частого посещения клиники, угнетением психоэмоционального состояния [4]. Риск развития ФН, связанный с химиотерапевтическим воздействием, можно снизить путем редукции доз цитостатиков или удлинения межкурсовых интервалов, однако эти меры снижают оптимальную дозу противоопухолевых препаратов, что приводит к снижению противоопухолевого ответа. Рекомбинантные человеческие гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) стимулируют продукцию зрелых функциональных нейтрофилов [5], благодаря чему применяются в качестве сопроводительной терапии для снижения частоты развития ФН, сокращают время пребывания пациента в стационаре, уменьшают тяжесть и продолжительность нейтропении, снижают риск инфицирования, улучшают переносимость цитотоксической ХТ [6]. В систематическом обзоре N. Kuderer и соавт. [3] сообщается, что профилактическое применение Г-КСФ приводит к существенному снижению частоты инфекционно-ассоциированной смертности и к повышению среднего значения относительной дозоинтенсивности. Американское общество клинической онкологии, Национальная сеть онкологических заболеваний, Европейская организация по исследованию и лечению онкологических заболеваний и Японское общество клинической онкологии разработали руководства, рекомендуемые профилактическое использование Г-КСФ в соответ-

ствии с риском возникновения химиоиндуцированной ФН и с учетом специфических для пациента факторов риска (возраст, статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы – Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG, стадия заболевания) [7–10]. В настоящее время широко используются три формы Г-КСФ: филграстим, пэгфилграстим/эмпэгфилграстим и ленограстим. Филграстим и ленограстим вводятся в виде серии ежедневных инъекций; клинические исследования показывают, что для восстановления абсолютного количества нейтрофилов до референсного значения требуется до 11 инъекций за цикл ХТ [11]. Пегилированные формы (пэгфилграстим/эмпэгфилграстим) – ПЭГ-Г-КСФ вводят в виде 1 инъекции после цикла ХТ [12].

Эмпэгфилграстим – пролонгированная форма филграстима, ковалентный конъюгат рекомбинантного человеческого Г-КСФ с одной молекулой полиэтиленгликоля с молекулярной массой 30 кДа. Увеличение молекулы филграстима позволяет исключить выведение препарата путем почечного клиренса. Таким образом, выведение осуществляется благодаря механизму саморегулируемого нейтрофилопосредованного клиренса. Эмпэгфилграстим стимулирует продукцию нейтрофилов и их предшественников, которые выводят лекарство из кровотока по мере достижения оптимальной концентрации абсолютного числа нейтрофилов в крови. Концентрация препарата уменьшается по мере увеличения количества нейтрофилов [13]. Эмпэгфилграстим связывается с рецептором Г-КСФ подобно филграстиму и пэгфилграстиму. Аналогично филграстиму эмпэгфилграстим регулирует образование и высвобождение нейтрофилов из костного мозга, заметно увеличивает количество нейтрофилов с нормальной или повышенной функциональной активностью (хемотаксис и фагоцитоз) в периферической крови в течение 24 ч и вызывает небольшое увеличение количества моноцитов и/или лимфоцитов. Преимущества ПЭГ-Г-КСФ уже продемонстрированы в качестве сопроводительной терапии как у больных с солидными опухолями, так и ЛПЗ. В работе M. Green и соавт. [11] в двойном слепом рандомизированном исследовании (в исследовании приняли участие 157 пациентов) продемонстрирована не меньшая эффективность пэгфилграстима по сравнению с ежедневным приемом филграстима у больных раком молочной железы: однократная инъекция пэгфилграстима в дозе 6 мг оказалась столь же эффективна, как и ежедневные многократные инъекции филграстима по всем показателям эффективности для всех циклов терапии. Преимущества ПЭГ-Г-КСФ подтверждены результатами крупнейшего метаанализа данных байесовской информационной базы [6], в которую включены 15 124 пациента с различными типами солидных опухолей и ЛПЗ. При оценке эффективности и переносимости 11 препаратов Г-КСФ у пациентов после ХТ пэгфилграстим при сравнении с филграстимом значительно снижает риски развития ФН; эмпэгфилграстим вошел в тройку лучших Г-КСФ по профилактике тяжелой нейтропении.

ПЭГ-Г-КСФ – экономически более выгодный вариант Г-КСФ по сравнению с Г-КСФ короткого действия [14]. Аналогичные результаты представлены при использовании ПЭГ-Г-КСФ у пациентов с ЛПЗ: в исследовании К. Kubo и соавт. [15] приняли участие 111 пациентов с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина (ЛХ), которые получали высокодозную ХТ по схеме CHASE: циклофосфамид в дозе 1200 мг/м² 1-й день, этопозид – 100 мг/м² и дексаметазон – 40 мг 1–3-й день, цитарабин (2000 мг/м² 2–3-й день) +/- ритуксимаб. Данный режим при его высокой эффективности в терапии прогрессирующей/рефрактерной неходжкинской лимфомы и ЛХ оказывает сильное миелосупрессивное действие и связан с 78% риском развития ФН. При одинаковой эффективности пэгфилграстима и филграстима ПЭГ-Г-КСФ оказывал сравнительно меньшее системное воздействие (болевого синдром в костных структурах наблюдался у 2,2% пациентов в группе пэгфилграстима и у 29,1% пациентов в группе филграстима) при значительном укорочении срока ФН. Однократное введение ПЭГ-Г-КСФ по эффективности соответствовало многократному введению филграстима, что снизило частоту визитов пациента в клинику и нагрузку на медицинский персонал. В соответствии с Консенсусом обновленных международных клинических рекомендаций по поддерживающей терапии 2017 г., однократное введение ПЭГ-Г-КСФ по эффективности соответствует 11 введениям филграстима [16].

В 2016 г. появление и применение в клинической практике российского оригинального пегилированного филграстима – эмпэгфилграстима (Экстимия®) позволило улучшить организацию ведения пациентов с онкологическими заболеваниями. Российские исследования, проведенные при солидных опухолях, подтвердили преимущества эмпэгфилграстима над филграстимом в профилактике развития ФН и укорочения ее сроков [17–19]. С учетом отсутствия опыта широкого использования эмпэгфилграстима у пациентов с ЛПЗ с 1 июня 2020 г. Региональной общественной организацией «Общество онкогематологов» инициировано многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (международное непатентованное наименование – МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с ЛПЗ, получающих цитотоксическую терапию: LEGERITY. На I этапе промежуточного анализа данных [20] продемонстрирована высокая эффективность эмпэгфилграстима в профилактике ФН в терапии индолентных и агрессивных лимфом. В данной работе на презентативной выборке пациентов представлены результаты II этапа анализа многоцентрового исследования LEGERITY, посвященного исследованию безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с ЛПЗ, получающих цитотоксическую терапию.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, возникающих на фоне ФН, у пациентов с ЛПЗ, которые получают миелосупрессивную терапию.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты с установленным диагнозом «лимфома» в возрасте 18 лет и старше, получающие системную ХТ по поводу основного заболевания и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты после проведенного курса иммунохимиотерапии в межкурсовый период в качестве сопроводительной терапии получали препарат эмпэгфилграстим (Экстимия® БИОКАД, МНН: эмпэгфилграстим, с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, обусловленных наличием ФН. Включение в исследование пациентов проводится с 1 июня 2020 г. по настоящее время; набор пациентов в исследование продолжен.

Пациенты исключаются из исследования, если имеют документированную гиперчувствительность к эмпэгфилграстиму, филграстиму, пэгфилграстиму и/или вспомогательным веществам, входящим в их состав, пегилированным препаратам, белковым рекомбинантным препаратам; если менее чем за 72 ч до первого введения препарата Экстимия® получили системную антибиотикотерапию; менее чем за 30 дней до начала исследования проходили лучевую терапию (за исключением точечной лучевой терапии костных метастазов); менее чем за 21 день (3 нед) до включения в исследование проводилось хирургическое лечение; если пациенты принимали любые экспериментальные лекарственные средства менее чем за 30 дней до включения в исследование; если в анамнезе есть указание на ТКМ или трансплантацию гематопозитических стволовых клеток; если у пациентов есть острые или активные хронические очаги инфекции.

В анализ безопасности включены данные 221 пациента, у которых есть информация о получении хотя бы 4 доз препарата Экстимия®.

Режим введения эмпэгфилграстима был следующий: в межкурсовый период, через 24 ч после окончания введения ХТ-препаратов эмпэгфилграстим вводился в качестве профилактики нейтропении в дозе 7,5 мг подкожно однократно. Визиты пациента в клинику и мониторинг показателей крови: общий анализ крови (+ лейкоцитарная формула) + биохимический анализ крови (общий билирубин, аспартатаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, калий, кальций, натрий) проводились согласно следующему алгоритму:

- **Визит 1** (первое введение препарата эмпэгфилграстим через 24 ч от окончания полихимиотерапии – ПХТ): включение пациента в исследование после принятия решения о назначении эмпэгфилграстима лечащим врачом в соответствии с рутинной практикой и инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим). Подписание информированного согласия пациента.
- **Визит 2** (через 3 дня от назначения препарата эмпэгфилграстим): включение пациента в исследование после принятия решения о назначении эмпэгфилграстима лечащим врачом в соответствии с рутинной практикой и инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим).
- **Последующие визиты** (визит 3 и далее): периодичность в зависимости от режима дозирования согласно инструкции по медицинскому применению препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим): однократно, подкожно, в дозе 7,5 мг (один шприц), не менее чем через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов.

Критерии оценки

Первичной конечной точкой эффективности в этом исследовании стала частота нейтропении 3–4-й степени у больных после первого цикла любой линии ХТ. Нейтропения 3–4-й степени тяжести будет оцениваться по абсолютному числу нейтрофилов менее 1000×10⁹/л на момент следующего цикла ХТ. Вторичными конечными точками эффективности стали частота возникновения ФН; частота развития инфекционных осложнений 3–4-й степени; частота назначения антибактериальных препаратов; относительная дозотоксичность проведенных курсов ХТ. Кроме того, оценена частота развития всех случаев нежелательных реакций (НР) у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота возникновения всех случаев серьезных НР у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота случаев НР 3–4-й степени по классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0 у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата; частота отмены лечения исследуемым препаратом вследствие наступления НР.

Таблица 1. Распределение случаев по диагнозам
Table 1. Distribution of cases by diagnosis

	n	%
ДВККЛ	105	47,5
АИБЛ	1	0,5
ЛКМ	5	2,3
ЛМЗ	5	2,3
ПТКЛ	1	0,5
ЛХ	66	29,9
ММ	5	2,3
ПЛЦНС	1	0,5
ПМВКЛ	6	2,7
ФЛ	15	6,8
ХЛЛ	11	5,0
Всего	221	100,0

Таблица 2. Режимы ХТ
Table 2. Chemotherapy regimens

Терапия	n	%
Брентуксимаб ведотин +/- AVD	14	6,3
BEACOPP-14	22	10,0
BEACOPP эскалированный	18	8,1
BeGEV	3	1,4
NHL-BFM-90	14	6,3
BR	17	7,7
R-CHOP	89	40,3
R-FCR	2	0,9
GEMOX	2	0,9
R-BAC	3	1,4
R-ICE	3	1,4
R-DA-EPOCH	19	8,6
R-DHAP	5	2,3
Бендамустин	4	1,8
VRD	5	2,3
Брентуксимаб ведотин + бендамустин	1	0,5

Дизайн исследования и статистический анализ

Исследование представляло собой многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпагфилграстим) у пациентов с ЛПЗ, получающих цитотоксическую терапию.

Сбор данных осуществлялся в соответствии с законом «О персональных данных». В каждом центре сохранены список включенных в исследование пациентов и их скрининговые номера. В индивидуальные регистрационные карты пациента вводились только скрининговые номера пациентов. Протокол исследования одобрен Межвузовским комитетом по этике (протокол №13 от 17.12.2020).

Статистический отчет выполнен с помощью IBM® SPSS® Statistics Version 26.0.

Результаты

На II этапе промежуточного анализа проанализированы данные пациентов (n=221), которые зарегистрированы в период с 1 июня 2020 г. по настоящее время в 10 исследовательских центрах (Москва, Волгоград, Хабаровск, Челябинск, Пермь, Южно-Сахалинск, Саратов, Санкт-Петербург, Барнаул).

На момент второго промежуточного анализа в исследование включены 127/221 (57,5%) женщин и 94/221 (42,5%) мужчины; все пациенты соответствовали статусу ECOG 0–2. Медиана возраста пациентов составила 53 года (19–82). Группа пожилых больных (старше 60 лет) составила 34%.

В исследовании приняли участие пациенты со следующими морфологически подтвержденными диагнозами: ДВККЛ (47,5%), ЛХ (29,9%), ФЛ (6,8%), ХЛЛ (5%), ПМВКЛ (2,7%), множественная миелома – ММ (2,3%), ЛМЗ (2,3%), лимфома из клеток мантии – ЛКМ (2,3%), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома – АИБЛ (0,5%), периферическая Т-клеточная лимфома – ПТКЛ (0,5%), первичная лимфома центральной нервной системы – ПЛЦНС (0,5%). Большинство больных имели диагноз агрессивной лимфомы (80%). Распределение пациентов в зависимости от диагноза представлено в табл. 1.

Запланированная терапия окончена у 132/221 (59,7%) пациентов, 89/221 (40,3%) больных продолжили получать лечение. Пациенты получили различные по интенсивности режимы терапии (табл. 2), в том числе высокоинтенсивные курсы (22%): BEACOPP эскалированный, BeGEV, NHL-BFM-90, GEMOX, R-BAC, R-ICE, R-DHAP.

Медиана наблюдения за пациентами от начала терапии до промежуточного анализа составила 3,5 мес (1,25–14,84 мес).

Введение исследуемого препарата

Пациентам, получавшим Экстимию, в среднем проводилось 5,2 (2–7) цикла ХТ.

Среднее количество инъекций эмпагфилграстима за весь период ПХТ (6 курсов) составило 5,3 (4–6) введения. Пациенты получали не более 1 инъекции исследуемого препарата за один цикл ХТ (табл. 3).

У 7/221 (3,2%) пациентов отмечен один пропуск в введении Г-КСФ по какой-либо причине (изменения в анализах крови/отсутствие препарата и др.), у 1/221 (0,5%) пациента – 2 пропуска.

Анализ безопасности

Неблагоприятные события

Нежелательные явления (НЯ) репортированы в 14,9% (33/221) случаев (табл. 4).

НР репортированы в 13,6% (30/221) случаев (табл. 5).

Наиболее частые НР – оссалгии (6,8%) и миалгии, боль в спине, артралгии (3,2%) от легкой до умеренной степени: оссалгии (n=15) в 13/15 (87%) случаях – 1-й степени согласно критериям токсичности СТСАЕ 5.0 и лишь в 2/15 случаях – 2-й степени; миалгии, боли в спине и артралгии (n=7) во всех случаях (7/7) – 2-й степени. Болевой синдром не требовал медикаментозного лечения и не являлся причиной отмены препарата. У 1 (0,5%) пациента развилась серьезная НР – эпизод гипотензии 4-й степени тяжести по классификации СТСАЕ 5.0 (табл. 5).

Изменения лабораторных показателей

В 1 случае наблюдалось временное умеренное повышение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) с быстрой регрессией без клинических последствий.

Анализ эффективности

Оценка эффективности профилактики эмпагфилграстимом проводилась у 206 (92,8%) пациентов на 949 визитах. Нейтропения любой степени тяжести развилась у 44 (21,4%) пациентов. Нейтропения 3–4-й степени тяжести зарегистрирована у 14 (6,7%) пациентов на фоне протоколов терапии: R-NMA, блок CC NHL-BFM-90, блок AA NHL-BFM-90, EACODD-14, R-CVP, BEACOPP. Из 206 пациентов без учета визитов ФН зарегистрирована у 6 (2,9%): 2 случая с ЛХ после первого курса ПХТ (BEACOPP-14, ICE) продолжительностью 5 дней, 3 случая с ЛХ после 2 курсов терапии продолжительностью 6–8 дней (BEACOPP-14, BEACOPP эскалированный, ICE),

Таблица 3. Число введений Экстимии за период наблюдения
Table 3. Number of injections of Extimia during the observation period

	п (число введений)	Среднее	Минимум	Медиана	Максимум
ДВККЛ	105	5,3	4	6,0	6
АИБЛ	1	6,0	6	6,0	6
ЛКМ	5	5,6	4	6,0	6
ЛМЗ	5	5,6	4	6,0	6
ПТКЛ	1	6,0	6	6,0	6
ЛХ	66	5,2	4	6,0	6
ММ	5	5,6	5	6,0	6
ПЛЦНС	1	6,0	6	6,0	6
ПМВКЛ	6	5,0	4	5,0	6
ФЛ	15	4,8	4	4,0	6
ХЛЛ	11	5,8	5	6,0	6
Всего	221	5,3	4	6,0	6

Таблица 4. Частота всех зарегистрированных НЯ
Table 4. Frequency of all reported adverse events

	п	%
Боли различной локализации, слабость	6	2,7
Гипертермия	3	1,4
Гипотензия	1/5	0,5
Головная боль	3/6	1,4
Миалгия, боль в спине, артралгия	7/8	3,2
Оссалгия	15/17	6,8
Периостит нижней челюсти	1	0,5
Повышение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ)	1	0,5
Тошнота	3	1,4
Всего	33/50	14,9

Примечание. Здесь и далее в табл. 5: показано число пациентов с НЯ в категории (процент, %)/число записей о НЯ (если отличается от числа пациентов). Процент рассчитан от числа пациентов в популяции безопасности.

1 случай ДВККЛ после третьего курса терапии по программе R-DA-EPOCH продолжительностью 3 дня.

Инфекции тяжелой степени (стоматит/мукозит, энтеропатия, пневмония и др.), а также применение противомикробных препаратов на протяжении ХТ и в межкурсовый период после каждого цикла терапии при профилактическом использовании Экстимии не регистрировались ни у одного пациента.

Обсуждение

Иммунохимиотерапия является высокоэффективным методом терапевтического воздействия в лечении ЛПЗ. В международных и российских клинических рекомендациях представлены алгоритмы ведения и лечения больных с учетом рисков рецидива опухоли. Снижение доз препаратов с целью уменьшения токсичности курсов является ответственным шагом, отражающимся на эффективности терапии. Высокий миелотоксический потенциал запланированного режима ХТ и известные факторы риска (пожилой возраст ≥ 65 лет, стадия, статус ECOG, поражение костного мозга, исходная концентрация гемоглобина <120 г/л и сопутствующая патология) увеличивают риски развития ФН, которые необходимо учитывать при выборе терапии [21, 22]. Профилактическое введение ПЭГ-Г-КСФ позволяет существенно снизить риски развития ФН (8,3% против 17,3% в группах пэгфилграстима и филграстима соответственно), риски прерывания курса ПХТ вследствие развития ФН, а также сократить сроки пребывания пациента в стационаре в связи с развитием ФН (0 против 15 дней в группах пэгфилграстима и филграстима соответственно) [23].

У пациентов старшей возрастной группы вероятность развития ФН значимо выше. Подгрупповой анализ 245 пациентов-участников с диагнозом ДВККЛ многоцентрового проспективного наблюдательного исследования MONITOR-Г-КСФ, популяция которых представлена преимущественно лицами пожилого возраста (51% в возрасте ≥ 65 лет и 39,2% – в возрасте ≥ 70 лет), получавшими терапию по схеме R-CHOP-21, продемонстрировал прямую корреляцию между вероятностью развития ФН и возрастом [24]. Осложнения на фоне терапии по схеме R-CHOP-21 развиваются чаще у пациентов старше 65 лет (в 35,5% случаев – развитие нейтропении и в 9,8% – ФН по сравнению с 34,8 и 5,9% пациентов 70 лет и старше соответственно). Развитие нейтропении явилось поводом к снижению доз цитостатиков (у 9% больных), удлинению межкурсового интервала (у 15,9%), отмене лечения (у 3,7%). Аналогичные выводы сделаны V. Bozzoli и соавт. [25]: при агрессивных лимфомах (ДВККЛ) режимы терапии с более короткими интервалами между циклами (CHOP-14) более эффективны, чем стандартные 21-дневные схемы лечения у пожилых людей; своевременная сопроводительная терапия позволяет следовать указанным терапевтическим алгоритмам, не снижая эффективность проводимого лечения.

Первичная профилактика нейтропении и ФН препаратом Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с ЛПЗ, получающих цитотоксическую терапию, безопасна и эффективна. Многие клинические данные указывают на преимущество профилактики ПЭГ-Г-КСФ над филграстимом, особенно при лечении ФН высокого риска [24–26], однако отсутствие проспективных исследований в профилактике ФН у больных с ЛПЗ на территории РФ ограничивает активное применение ПЭГ-Г-КСФ. Результаты промежуточного анализа многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERTY, изучавшего применение препарата Экстимия® у больных с ЛПЗ, которые получали миелосупрессивную терапию, продемонстрировали безопасность и высокую эффективность однократного введения фиксированной дозы Экстимии в профилактике ФН у больных разной возрастной группы, а особенно пожилых больных, с агрессивными (ДВККЛ, ПМВКЛ, ЛХ, АИБЛ, ПТКЛ, ПЛЦНС) и индолентными (ФЛ, ХЛЛ, ЛМЗ, ММ) лимфомами. Отсутствие значимых НЯ тяжелой степени согласно критериям токсичности, а также отсутствие клинически значимых изменений лабораторных показателей указывают на преимущество применения Экстимии с точки зрения качества жизни, которое всегда следует учитывать у пациентов с онкологическим заболеванием.

Заключение

Данные промежуточного анализа подтверждают высокую клиническую эффективность и безопасность российского оригинального пегилированного Г-КСФ эмпэгфилграстима

Таблица 5. Частота и тяжесть всех зарегистрированных НР
Table 5. Frequency and severity of all reported adverse reactions

				n	%
Хотя бы одна НР				30/44	13,6
Название НР	Боли различной локализации, слабость	Критерии серьезности	Нет	6	2,7
		Степень НР по классификации CTCAE 5.0	1	6	2,7
		Отменялся ли препарат из-за НР на эмпэгфилгратим?	Да	1	0,5
			Нет	5	2,3
		Развивались ли тяжелые инфекции (3–4-й степени)?	Нет	6	2,7
	Гипертермия	Назначались антибиотики	NA	6	2,7
		Критерии серьезности	Нет	3	1,4
			1	1	0,5
			2	1	0,5
			3	1	0,5
		Отменялся ли препарат из-за НР на эмпэгфилгратим?	Нет	3	1,4
	Гипотензия	Развивались ли тяжелые инфекции (3–4-й степени)?	Нет	3	1,4
		Назначались антибиотики	NA	3	1,4
		Критерии серьезности	Да*	1	0,5
			4	1	0,5
			Да	1	0,5
	Головная боль	Развивались ли тяжелые инфекции (3–4-й степени)?	Нет	1	0,5
		Назначались антибиотики	NA	1	0,5
		Критерии серьезности	Нет	2	0,9
			1	2	0,9
			Нет	2	0,9
	Миалгия, боль в спине, артралгия	Развивались ли тяжелые инфекции (3–4-й степени)?	Нет	2	0,9
		Назначались антибиотики	NA	2	0,9
		Критерии серьезности	Нет	7	3,2
			2	7	3,2
			Нет	7	3,2
	Оссалгия	Развивались ли тяжелые инфекции (3–4-й степени)?	Нет	7	3,2
		Назначались антибиотики	NA	7	3,2
		Критерии серьезности	Нет	15	6,8
			1	13	5,9
			2	2	0,9
	Тошнота	Отменялся ли препарат из-за НР на эмпэгфилгратим?	Нет	15	6,8
		Развивались ли тяжелые инфекции (3–4-й степени)?	Нет	15	6,8
		Назначались антибиотики	NA	15	6,8
		Критерии серьезности	Нет	2	0,9
			1	2	0,9
			Нет	2	0,9
	Тошнота	Развивались ли тяжелые инфекции (3–4-й степени)?	Нет	2	0,9
		Назначались антибиотики	NA	2	0,9
		Назначались антибиотики	NA	2	0,9

Примечание. *Связь отмечена как «определенная»; показано число пациентов с НЯ в категории (процент, %)/число записей о нежелательных явлениях (если отличается от числа пациентов), процент рассчитан от числа пациентов в популяции безопасности; относящимися к препарату, по мнению исследователей, считались НЯ с оценкой связи «вероятная», «возможная», «определенная».

(Экстимия®) у пациентов как с индолентными, так и агрессивными типами лимфом. Полученные данные реальной клинической практики демонстрируют благоприятный профиль безопасности и переносимости эмпэгфилгратима во всех возрастных группах, включая популяцию больных пожилого возраста. На момент публикации промежуточного анализа исследование продолжается. Окончательные выводы о безопасности и эффективности препарата эмпэгфилгратим (Экстимия®) будут сделаны после завершения исследования.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен Межвузовским комитетом по этике (протокол №13 от 17.12.2020). Одобрение и процедуру прове-

дения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study protocol was approved by the Interuniversity Ethics Committee (protocol №13, 12.17.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке 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.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64:328-40.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106:2258-66.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:3158-67.
- Brown R, Hutton J, Burrell A. Cost Effectiveness of Treatment Options in Advanced Breast Cancer in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2001;19:1091-102. DOI:10.2165/00019053-200119110-00003
- Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, et al. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood.* 1996;88:1907-29.
- Wang Y, Chen L, Liu F, et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):15374. DOI:10.1038/s41598-019-51982-4
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2006;24:3187-205.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47:8-32.
- Japan Society of Clinical Oncology. (2013) Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: G-CSF supportive treatment. Available at: <http://www.jscop-cpg.jp/item/30/index.html/> Accessed: 06.06.2014.
- NCCN. (2014) The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines (2014); Clinical practice guidelines in oncology: myeloid growth factors, version 1. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf Accessed: 06.06.2014.
- Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2003;14:29-35.
- Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta). *Curr Pharm Des.* 2004;10:1235-44. DOI:10.2174/1381612043452613
- Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:295-306.
- Whyte S, Cooper KL, Stevenson MD, et al. Cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis for febrile neutropenia in breast cancer in the United Kingdom. *Value Health.* 2011;14(4):465-74. DOI:10.1016/j.jval.2010.10.037
- Kubo K, Miyazaki Y, Murayama T, et al. A randomized, double-blind trial of pegfilgrastim versus filgrastim for the management of neutropenia during CHASE(R) chemotherapy for malignant lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;174(4):563-70. DOI:10.1111/bjh.14088
- Aapro M, Boccia R, Leonard R, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer.* 2017;25(11):3295-304. DOI:10.1007/s00520-017-3842-1
- Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Нечаева М.Н., и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная Онкология.* 2015;17(2):45-52 [Krivorotko PV, Burdaeva ON, Nechaeva MN, et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a double-blind controlled phase III study in patients with diagnosis "breast cancer" receiving myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Modern Oncology.* 2015;17(2):45-52 (in Russian)].
- Конonenko И.Б., Снеговой А.В., Гребенникова О.П., и др. Роль пролонгированных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в профилактике фебрильной нейтропении у пациентов, получающих двухнедельные режимы химиотерапии. *Современная Онкология.* 2020;22(3):133-41 [Kononenko IB, Snegovoy AV, Grebennikova OP, et al. Reduction of febrile neutropenia by using long-acting granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumors receiving every-2-week chemotherapy. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(3):133-41 (in Russian)].
- Снеговой А.В., Кагония Л.М., Кононенко И.Б., и др. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2015;4:342-9 [Snegovoi AV, Kagonia LM, Kononenko IB, et al. Prakticheskie rekomendatsii po naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov s tseliu profilaktiki razvitiia febril'noi neutropenii u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennyye opukholi.* 2015;4:342-9 (in Russian)].
- Нестерова Е.С., Клиточенко Т.Ю., Глонина Н.Н., и др. Промежуточные результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. *Современная Онкология.* 2020;22(4):77-84 [Nesterova EC, Klitochenko TYu, Glonina NN, et al. Interim results of a multicenter retrospective-prospective observational post-marketing study of Extimia® BIOCAD (INN: empegfilgrastim) to evaluate safety and efficacy in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(4):77-84 (in Russian)].
- Pettengell R, Johnsen HE, Lugtenburg PJ, et al. Impact of febrile neutropenia on R-CHOP chemotherapy delivery and hospitalizations among patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Support Care Cancer.* 2012;20:647-52.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47:8-32.
- Cerchione C, De Renzo A, Nappi D, et al. Pegfilgrastim in primary prophylaxis of febrile neutropenia in elderly patients with hematological malignancies-bendamustine and G-CSF support. *Support Care Cancer.* 2019;27(5):1587-8. DOI:10.1007/s00520-019-4651-4
- Gascón P, Krendyukov A, Höbel N, Aapro M. MONITOR-G-CSF DLBCL subanalysis: Treatment patterns/outcomes with biosimilar filgrastim for chemotherapy-induced/febrile neutropenia prophylaxis. *Eur J Haematol.* 2018;100(3):241-6. DOI:10.1111/ejh.13002; PMID: 29171913
- Bozzoli V, Tisi MC, Maiolo E, et al. Four doses of unpegylated versus one dose of pegylated filgrastim as supportive therapy in R-CHOP-14 for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2015;169(6):787-94. DOI:10.1111/bjh.13358; PMID: 25819007
- Leleu X, Gay F, Flament A, et al. Incidence of neutropenia and use of granulocyte colony-stimulating factors in multiple myeloma: is current clinical practice adequate? *Ann Hematol.* 2018;97(3):387-400.



Статья поступила в редакцию /
The article received: 10.02.2022

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.03.2022

Комплексная реабилитация онкологических пациентов

Е.В. Гамеева^{✉1}, А.М. Степанова¹, Г.А. Ткаченко², О.В. Гриднев³, С.В. Свиридов⁴, А.Е. Шестопалов^{5,6}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

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

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации», Лыткино, Россия

Аннотация

Благодаря улучшению результатов комбинированного лечения злокачественных новообразований выживаемость онкологических пациентов растет. Все более актуальным становится вопрос об улучшении качества жизни как на фоне лечения, так и после его завершения. Индивидуально подобранный комплекс восстановительного лечения, проводимый мультидисциплинарной командой, направленный на коррекцию не только медицинских проблем, но и социальных возможностей пациента, учитывающий персональный опыт пациента, его психологические черты, привычки и т.д., помогает значительно снизить количество осложнений, улучшить качество жизни больных. В статье рассматриваются этапы, методы реабилитации, нутритивная поддержка онкологических пациентов.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, комплексная реабилитация, нутритивная поддержка онкологических пациентов, методы медицинской реабилитации, качество жизни

Для цитирования: Гамеева Е.В., Степанова А.М., Ткаченко Г.А., Гриднев О.В., Свиридов С.В., Шестопалов А.Е. Комплексная реабилитация онкологических пациентов. Современная Онкология. 2022;24(1):90–96. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201476

REVIEW

Comprehensive rehabilitation of cancer patients: A review

Elena V. Gameeva^{✉1}, Aleksandra M. Stepanova¹, Galina A. Tkachenko², Oleg V. Gridnev³, Sergey V. Sviridov⁴, Aleksandr E. Shestopalov^{5,6}

¹Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁶Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Lytkino, Russia

Abstract

Due to the improvement of the results of combined treatment of malignant tumors the survival rate of cancer patients is increasing. The issue of improving the quality of life, both during treatment and after its completion, is becoming more and more urgent. Conducting an individually selected comprehensive rehabilitation treatment conducted by a multidisciplinary team aimed at correcting not only medical problems but also the social capabilities of the patient taking into account the personal experience of the patient, his psychological traits, habits, etc., helps reduce the number of complications significantly, improve the quality of life of patients. The article discusses the stages, methods of rehabilitation, nutritional support for cancer patients.

Keywords: malignant neoplasms, complex rehabilitation, nutritional support for cancer patients, methods of medical rehabilitation, quality of life

For citation: Gameeva EV, Stepanova AM, Tkachenko GA, Gridnev OV, Sviridov SV, Shestopalov AE. Comprehensive rehabilitation of cancer patients: A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(1):90–96. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201476

Информация об авторах / Information about the authors

✉Гамеева Елена Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: gameeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8509-4338

Степанова Александра Михайловна – канд. мед. наук, и.о. зав. отд.-нием медицинской реабилитации МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: stepanovas@list.ru; ORCID: 0000-0001-8085-8645

Ткаченко Галина Андреевна – канд. психол. наук, мед. психолог центра реабилитации ФГБУ ЦКБ УД Президента РФ. ORCID: 0000-0002-5793-7529

✉Elena V. Gameeva – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: gameeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8509-4338

Aleksandra M. Stepanova – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: stepanovas@list.ru; ORCID: 0000-0001-8085-8645

Galina A. Tkachenko – Cand. Sci. (Psychol.), Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the President of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-5793-7529

Введение

В 2019 г. в Российской Федерации впервые выявлен 640 391 случай злокачественных новообразований (ЗНО). Прирост по сравнению с 2018 г. составил 2,5%. На конец отчетного 2019 г. число пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением, составило 3 928 338. При этом благодаря совершенствованию хирургических тактик, разработке новых подходов к системной терапии выживаемость пациентов неуклонно растет.

Большинство пациентов, как проходящих терапию, так и находящихся в ремиссии, испытывают физические и психоэмоциональные расстройства, которые могут быть следствием как лечения, так и побочных эффектов от него. Эти нарушения отрицательно сказываются на социальной, профессиональной деятельности, ухудшают качество жизни и могут негативно влиять на результаты терапии ЗНО, в том числе на выживаемость [1, 2], при этом в соответствии с Международной классификацией функционирования негативное влияние оказывается на все домены функционирования и ограничения жизнедеятельности [3] и проявляется в период лечения и может сохраняться и пожизненно.

Например, частота развития побочных эффектов после лечения рака молочной железы (РМЖ) зависит от возраста на момент постановки диагноза, сопутствующих заболеваний, объема лечения, дозы, как системной терапии, так и лучевой, продолжительности лечения и т.д. К подобным нарушениям относятся постмастэктомический синдром, в том числе вторичная лимфедема, утомляемость, периферическая полинейропатия, различные когнитивные и эндокринные нарушения со своими специфическими проявлениями, проблемы с сексуальным и психическим здоровьем. У пациентов с колоректальным раком (КРР) длительное время, а зачастую и пожизненно, сохраняются нарушения функции тазовых органов (анальная инконтиненция, недержание мочи, сексуальная дисфункция), периферическая полинейропатия, психологические расстройства. Для пациентов с опухолями области головы и шеи характерны скелетно-мышечная и нервно-мышечная дисфункция плечевого пояса, дисфункция верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вторичная лимфедема области головы и шеи, дефекты речи, психологические нарушения [4]. Таким образом, сочетание ухудшения онкологических результатов лечения ЗНО, с одной стороны, и широкого спектра функциональных расстройств, возникающих в процессе лечения или после его завершения и приводящих к ухудшению качества жизни, с другой, определяют необходимость проведения полноценной реабилитации онкологических пациентов.

Комплексная реабилитация уменьшает негативное влияние симптомов, связанных с лечением, и улучшает качество жизни пациентов как на фоне лечения, так и после его завершения [5]. Несмотря на растущее количество фактов и рекомендаций о необходимости лучшей интеграции медицинской реабилитации в онкологическую помощь, полноценное восстановительное лечение онкологическим пациентам практически не проводится. Данная проблема существует не только в нашей стране, но и за рубежом. При этом она со временем только растет, поскольку популяция пациентов в ремиссии продолжает увеличиваться.

В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выступила с инициативой «Реабилитация 2030», которая является призывом к действиям по расширению глобального доступа к высококачественной реабилитации как основной медицинской услуге для людей с неинфекционными заболеваниями. Учитывая функциональные, психологические и другие нарушения, связанные как с самим ЗНО, так и с его лечением, ВОЗ определила онкологию в качестве приоритетной области для этой инициативы.

В нашей стране в соответствии с рекомендациями ВОЗ в настоящее время проводится крупномасштабная работа по разработке и внедрению в клиническую практику методических рекомендаций по медицинской реабилитации онкологических пациентов на всех этапах лечения. При этом работа строится исходя из основных принципов реабилитации: этапность, непрерывность, преемственность, комплексный характер, индивидуальный подход к восстановлению утраченных или нарушенных функций.

Этапы медицинской реабилитации онкологических пациентов

Этапность медицинской реабилитации давно вошла в практику специалистов физической и реабилитационной медицины и утверждена приказом Минздрава России от 31 июля 2020 г. №788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых». (<http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202009250036?index=20&rangeSize=1>).

Выделяют 3 основных этапа реабилитации:

- I этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания;
- II 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;
- III этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры (ЛФК), рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, а также выездными бригадами на дому.

В случае реабилитации онкологических пациентов тактика восстановительного лечения и выбор ее методов не привязаны к срокам госпитализации. Кроме того, вводится дополнительный этап, этап предреабилитации (prehabilitation), который играет одну из ведущих ролей в восстановительном лечении данной категории больных и влияет как на качество жизни пациента, так и на результаты лечения.

Предреабилитация – это реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии). Проведение предреабилитации

Информация об авторах / Information about the authors

Гриднев Олег Владимирович – д-р мед. наук, науч. консультант, проф. Высшей школы управления здравоохранением Института лидерства и управления здравоохранением ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: 0000-0002-9096-9223

Свиридов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9976-8903

Шестопалов Александр Ефимович – д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, гл. науч. сотр. ФГБНУ ФНЦ РР. ORCID: 0000-0002-5278-7058

Oleg V. Gridnev – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9096-9223

Sergey V. Sviridov – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9976-8903

Aleksandr E. Shestopalov – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation. ORCID: 0000-0002-5278-7058

тации значительно ускоряет функциональное восстановление, сокращает сроки пребывания в стационаре и снижает частоту развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения онкологического заболевания. Предреабилитация всегда носит комплексный, мультидисциплинарный характер и включает в себя ЛФК, психологическую и нутритивную поддержку, информирование больных. Основной целью предреабилитации является предотвращение или уменьшение тяжести предполагаемых связанных с лечением физических нарушений и психологических расстройств, которые могут привести к инвалидности. Согласно большинству международных рекомендаций она должна начинаться за месяц до начала лечения, при этом физическая предреабилитация и нутритивная подготовка играют ведущую роль [6].

Физическая предреабилитация должна состоять из комбинации аэробной и анаэробной нагрузок, которые могут проводиться как самостоятельно пациентом, так и под контролем специалистов [7]. Вовремя начатая, правильно дозированная и индивидуально подобранная физическая предреабилитация уменьшает частоту осложнений, связанных с I этапом лечения, улучшает качество жизни, увеличивает тонус мышц и сокращает длительность пребывания пациента в стационаре, позволяет вернуться к полноценной жизни в более ранние сроки.

Диетотерапия и нутритивная поддержка

Нутритивная подготовка также крайне важна. До 40% пациентов, поступающих для стационарного лечения, имеют исходный недостаток питания. По данным V. Shpata и соавт., он может достигать 84,9% [8], а нутритивная недостаточность негативно влияет в том числе и на результаты лечения. Так, P. Kabata и соавт. отметили, что в группе пациентов, которым в течение 14 дней до операции проводилась нутритивная подготовка, в 2 раза реже развивались осложнения ($p < 0,001$), в том числе инфекционные, по сравнению с контрольной группой, которой рекомендована обычная диета без применения специализированного питания [9].

В настоящее время согласно рекомендациям Европейского общества по клиническому питанию (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN), целесообразно начинать энтеральное питание не менее чем за 14 дней до операции не только пациентам с исходными признаками истощения, но и больным, для которых невозможно будет полноценное питание в раннем послеоперационном периоде [6]. Имеются данные о том, что нутритивная и физическая предреабилитация положительно влияют и на выживаемость пациентов. M. Trépanier и соавт. на примере 202 пациентов с KPP I–III стадии (104 – предреабилитация, 98 – контроль) показали, что проведение комплексной предреабилитации в течение 1 мес до начала лечения ассоциируется с улучшением 5-летней выживаемости для пациентов с III стадией заболевания ($p = 0,044$) [10].

Тактика Fast Track Rehabilitation и ERAS (early rehabilitation after surgery – ранняя реабилитация после операции) в настоящее время является общепризнанной, и в ней одну из самых важных ролей играет реабилитация с включением элементов предреабилитации, описанных выше, ранней активизации, ранней нутритивной подготовки. Данная методика впервые внедрена в практику в абдоминальной хирургии, но в настоящее время она широко применяется по всему миру в онкохирургии [11, 12]. Применение методики Fast Track Rehabilitation уменьшает частоту и тяжесть осложнений, соответственно, сокращает сроки пребывания пациента в стационаре, что уменьшает общую стоимость терапии, при этом позитивно влияя на качество жизни больного [13].

На фоне системного лечения и лучевой терапии реабилитация также крайне показана, физическая нагрузка и нутритивная поддержка продолжают играть ведущую роль.

Одна из проблем во время химиотерапии и лучевой терапии состоит в том, чтобы завершить запланированные ци-

Таблица 1. Потребность онкологических больных в энергии и нутриентах
Table 1. Energy and nutrient requirements of cancer patients

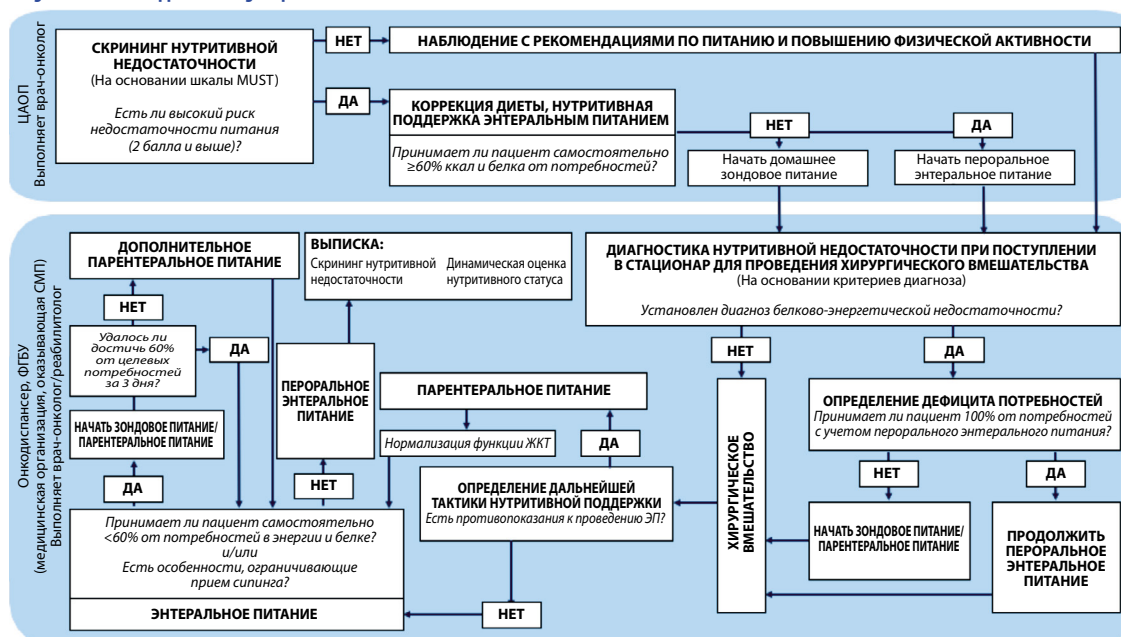
Энергия	25–30 ккал/кг массы тела в сутки
Белок	1,5 (не менее 1,0) г/кг массы тела в сутки
Омега-3 жирные кислоты рыбьего жира	1–2 г/сут
Витамины и микроэлементы	В соответствии со стандартными суточными потребностями

клы и дозы без дозозависимой токсичности. Растущее количество исследований ясно демонстрирует взаимосвязь между токсичностью, ограничивающей дозу, и низкой мышечной массой. Кроме того, недоедание приводит к снижению работоспособности, ухудшению качества жизни, незапланированным госпитализациям и снижению выживаемости. За последние 10 лет многие исследования, оценивающие исходы лечения у онкологических больных, перенесших химиотерапию, показали, что потеря мышечной массы является независимым фактором риска токсичности, ограничивающей дозу, госпитализации и выживаемости. До настоящего времени онкологи, в том числе за рубежом, не всегда в полной мере осознавали важность диетотерапии и нутритивной поддержки у пациентов, получающих противоопухолевое лечение. В исследовании, посвященном распространенности нутритивной недостаточности среди пациентов, получающих системное лечение, проведенном во Франции, куда включены 1903 онкологических больных, показано, что 42% пациентов с имеющимися признаками недостаточности питания не назначена нутритивная поддержка [14]. Эта проблема остро стоит и в нашей стране. При этом в большинстве международных рекомендаций, в том числе рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) от 2021 г., отмечено, что к нутритивной поддержке на фоне лечения ЗНО следует относиться не как к опции, а как к обязательному компоненту лечения, ее следует начинать как можно раньше (при наличии показаний), поскольку при легкой степени питательной недостаточности гораздо проще стабилизировать нутритивный статус и предотвратить тяжелое истощение вследствие прогрессирования катаболизма. При этом скрининг нутритивного статуса должен применяться также у амбулаторных пациентов, так как у каждого третьего из них развивается тяжелое истощение [15].

ЗНО сами по себе не оказывают стойкого влияния на расход энергии в покое, однако этот показатель меняется на фоне противоопухолевой терапии. Тем не менее с учетом сниженного уровня физической активности при распространенных ЗНО общий расход энергии обычно ниже расчетного значения расхода энергии у здоровых людей. Практические рекомендации по расчету необходимого уровня потребностей представлены в табл. 1.

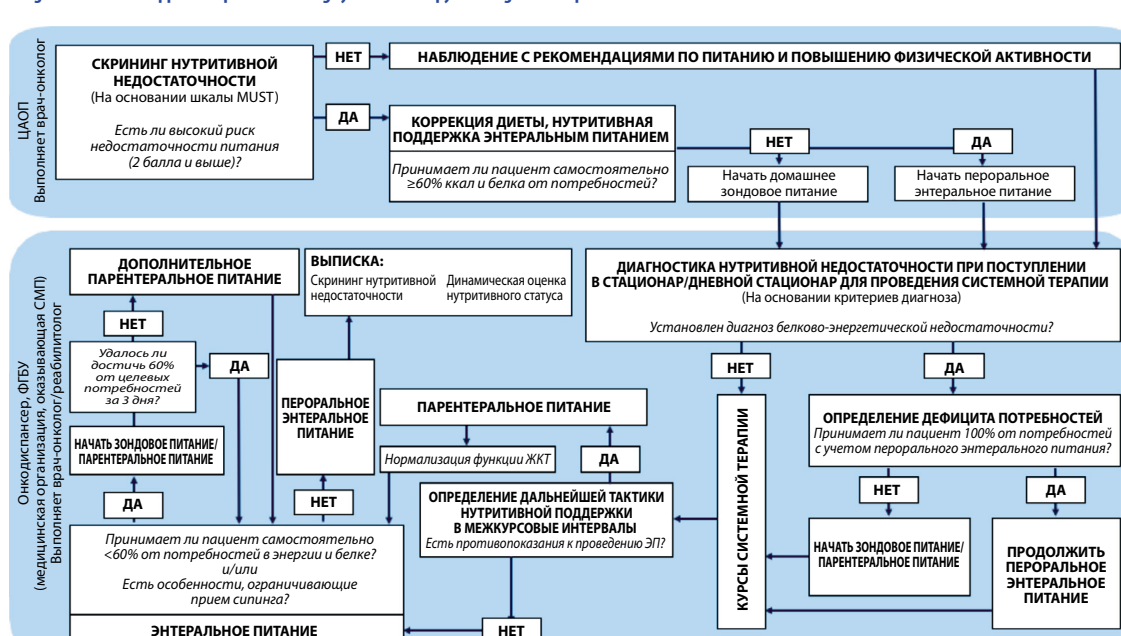
Реабилитация онкологических больных относится к направлению «реабилитация при соматических патологиях», но в силу специфики характера онкологического лечения (длительности, индивидуального плана лечения, основанного на сочетании хирургической, лекарственной и лучевой терапии, развития побочных эффектов на фоне него) и течения заболевания (вероятности развития рецидива и прогрессирования основного заболевания) в последнее время созрела необходимость внесения дополнений в приказ №788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых» для профиля «онкология». Немаловажной составляющей является корректная маршрутизация пациента при проведении нутритивной поддержки. На основе всего вышесказанного предлагаются следующие схемы маршрутизации нутритивной поддержки пациентов хирургического профиля (рис. 1) и маршрутизации нутритивной поддержки пациентов на фоне системной терапии ЗНО (рис. 2).

Рис. 1. Маршрутизация нутритивной поддержки пациентов хирургического профиля.
Fig. 1. Routing of nutritional support for surgical patients.



Примечание. Здесь и далее на рис. 2: ЦАОП – центр амбулаторной онкологической помощи, СМП – скорая медицинская помощь, ЭП – энтеральное питание.

Рис. 2. Маршрутизация нутритивной поддержки пациентов на фоне системной терапии ЗНО.
Fig. 2. Routing of nutritional support for patients during systemic therapy of malignant neoplasms.



Значимость физической активности

Для обеспечения успеха проводимой нутритивной поддержки крайне важна и необходима ЛФК на фоне системной и лучевой терапии, которая не только улучшает качество жизни пациента, но и положительно влияет на результаты лечения. Сочетание аэробной нагрузки, упражнений на сопротивление, элементов йоги увеличивает мышечную силу, улучшает работу сердечно-сосудистой системы, уменьшает опасность развития тревоги и депрессии, слабость, тошноту, рвоту, болевой синдром, улучшает настроение, способствует профилактике кардиальных осложнений и в целом улучшает переносимость как системного лечения, так лучевой терапии [16]. В исследовании B. Gueglio и соавт. включены 1218 пациентов с диссеминированным КРР, получающих системную терапию [FOLFIRI/

FOLFOX + (цетуксимаб + бевацизумаб) или цетуксимаб/бевацизумаб]. Авторами отмечено, что повышение уровня физической активности статистически значимо улучшает переносимость системного лечения. При этом нагрузка, эквивалентная 30 или более минутам умеренной ежедневной активности, связана с 27%-ым снижением тяжелой токсичности на фоне лечения. Кроме того, общая выживаемость пациентов с более высоким уровнем физической активности статистически значимо выше по сравнению с тем, чья активность меньше, а разница в выживаемости без прогрессирования составила почти 20% в пользу тех, кто больше занимался спортом [17].

Повышение физической активности и коррекция питания определяют качество жизни и выживаемость и у пациентов, завершивших лечение.

Влияние физической активности на выживаемость онкологических пациентов наилучшим образом изучено для пациентов с РМЖ, КРР, раком предстательной железы. По данным метаанализа от 2019 г., повышение уровня физической активности у пациентов с РМЖ достоверно уменьшает смертность от всех причин на 48%, летальность в связи с основным заболеванием на 38%, в случае КРР – на 42 и 38% соответственно, рака предстательной железы – на 37–49 и 37% соответственно.

Другие методы реабилитации

Помимо ЛФК и нутритивной поддержки в послеоперационном периоде могут быть назначены массаж, методы физиотерапии, которые доказали свою безопасность и эффективность у онкологических больных.

Массаж играет важную роль в поддерживающей терапии онкологических больных. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) и Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) рекомендуют массаж для уменьшения слабости, болевого синдрома, уменьшения тревоги и депрессии, лечения вторичной лимфедемы [18, 19].

В 2020 г. опубликован систематический обзор, в котором оценивались безопасность и эффективность массажа у онкологических больных. В результате анализа литературы отмечено, что массаж эффективен в лечении болевого синдрома, усталости, тошноты и рвоты у онкологических больных, при этом о побочных эффектах массажа, в том числе увеличении частоты прогрессирования опухолевого процесса, не сообщалось [20]. Аппаратные методики, такие как пневмокомпрессия [21], глубокая осцилляция [22], также могут быть назначены.

В объем медицинской реабилитации на всех этапах лечения пациентов возможно включать такие методики, как низкоинтенсивная лазеротерапия (НИЛИ), электротерапия, низкочастотная магнитотерапия, гипербарическая оксигенация (ГБО).

В 2011 г. на заседании Американской ассоциации онкологов (ASCO) НИЛИ отмечена как эффективная методика, достоверно уменьшающая тяжесть течения и частоту развития мукозитов слизистой оболочки полости рта (48% – группа контроля, 6% – группа НИЛИ), язвенных поражений полости рта (83% – группа плацебо, 49% – группа НИЛИ), болевого синдрома, слабости, нарушения глотания, эмоциональных нарушений, не влияющая на онкологические результаты лечения [23]. Международная ассоциация поддерживающей терапии в онкологии (MASCC) и Международное общество по лечению опухолей полости рта (International Society for Oral Oncology – ISOO) в 2013 г. утвердили НИЛИ как эффективное и безопасное лечение мукозита полости рта у онкологических больных [24]. НИЛИ также показала свою эффективность в лечении периферической полинейропатии на фоне лечения ЗНО [25], вторичной лимфедемы после комбинированного лечения РМЖ [26], лучевого дерматита [27].

Электротерапия, в частности чрескожная электростимуляция (ЧЭС, TENS), давно зарекомендовала себя как неинвазивный, дешевый, нефармакологический метод лечения болевого синдрома, в том числе у онкологических больных [28]. Она назначается для коррекции периферической полинейропатии на фоне системного лечения [29], дизестезии после хирургического лечения РМЖ [30], постмастэктомического болевого синдрома [31]. Кроме того, тиббиальная нейромодуляция входит в комплексное консервативное лечение нарушений функции тазовых органов у онкологических больных [32].

Низкочастотная магнитотерапия, по некоторым данным, также показала свою эффективность в лечении полинейропатии на фоне химиотерапии [33], болевого синдрома и нарушения трофики тканей у онкологических больных [34].

ГБО широко применяется за рубежом у онкологических больных. В нашей стране данная методика незаслуженно игнорируется. Между тем она входит в многочисленные рекомендации по лечению лучевых циститов [35]. Данная методика в 2018 г. включена в клинические рекомендации Американского общества хирургов толстой и прямой кишки (ASCRS) по лечению лучевых ректитов [36]. Также показа-

на эффективность ГБО в лечении лучевых дерматитов [37], остеонекроза нижней челюсти на фоне терапии остеомодифицирующими агентами [38].

Психологическая поддержка

Психологическая поддержка является обязательным компонентом мультидисциплинарного подхода в восстановительном лечении онкологических больных на всех этапах лечения. Многие исследования отмечают положительное влияние занятий с психологом на эмоциональное состояние больных, их качество жизни. Имеются данные и о влиянии на продолжительность жизни, хотя они порой противоречивы и требуют дальнейших исследований. Несмотря на это, до сих пор некоторые онкологи недооценивают роль психолога в лечении больных, часто не обращая внимания на их психологические проблемы [39].

Между тем, по данным авторов, нервно-психические нарушения у онкологических больных могут сохраняться в течение многих лет после завершения лечения, снижая качество их жизни, являясь причиной инвалидизации [40, 41].

Именно поэтому им необходима психологическая помощь на всех этапах лечения, особенно на этапе предреабилитации, который является самым психологически тяжелым этапом.

Основная задача психолога – это помощь в принятии и адаптации личности к ситуации онкозаболевания [42]. Психолог может помочь настроиться больному на лечение, сформировать мотивацию на борьбу за собственную жизнь.

Страх перед болезнью, тревога за будущее и другие негативные переживания бывают настолько глубоки, что мешают лечению, поэтому психолог может оказывать необходимую эмоциональную поддержку больному при подготовке к операции, химиотерапии, радиотерапии. То есть психолог сопровождает больного на протяжении всех этапов лечения, а при необходимости и после завершения лечения для адаптации в социуме.

Психологическая травма, связанная с таким трудным испытанием, как рак, безусловно, отражается на психике больного и его родственников, поэтому психолог оказывает помощь и им тоже.

В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе описываются занятия онкологических больных с психологом в рамках следующих подходов: психодинамического, когнитивно-поведенческого, визуализации, предложенной К. и С. Саймонтами, символдрамы, экзистенциального и арт-терапевтического. Традиционно психологическая помощь начинается с консультации и психодиагностики актуального состояния больного, выявления особо значимых представлений о болезни и ее последствиях для человека, а затем формат может быть различным: индивидуальный, групповой и семейный.

Когнитивно-поведенческая психотерапия – это интеграция когнитивного и поведенческого подходов, является наиболее рекомендуемой в онкологии. В процессе психотерапии уменьшаются проявления дистресса: снижается уровень тревоги и депрессии, боли, хронической усталости и др.

Задача когнитивной терапии – выявить когнитивные ошибки человека, ведущие к искажению жизненного опыта, в результате чего изменяются его дезадаптивные убеждения относительно болезни и лечения.

Поведенческие техники как одни из компонентов терапии включают методы саморегуляции: релаксация, приемы медитации, позитивное воображение и др.

Релаксация направлена на снижение тревоги, повышение стрессоустойчивости.

Медитации на расслабление снимают мышечные блоки, улучшают физическое и психическое состояние, особенно полезны во время сеанса химио/лучевой терапии.

Эффективным способом для снятия боли, страха, общего напряжения, улучшения сна является прослушивание специально подобранной музыки и звуков природы в состоянии мышечной релаксации.

Бинауральные ритмы редко используются в психотерапии, однако являются эффективным и безопасным для он-

кобольных методом. Ритмы улучшают функционирование мозга, налаживая межполушарные нервные связи на нужной частоте. Благодаря этому формируется терапевтически необходимое состояние сознания, которому свойственна эта активность. Разными состояниями сознания достигаются вхождение в релаксацию разной глубины или погружение в сон, включение интегративных процессов, ведущих к ощущению психологического равновесия [43].

Позитивное воображение основано на смене негативного образа на положительный, что оказывает благоприятное действие; рекомендуется при болевых или других неприятных ощущениях в послеоперационном периоде или во время сеанса химиотерапии.

Арт-терапия (терапия искусством) – наиболее простой и эффективный способ для работы с больными. Он основывается на том, что можно выражать накопленные негативные эмоции и тяжелые переживания на символическом уровне: негативные чувства человеку порой легче выразить с помощью зрительных образов, а не просто в разговоре с психологом. Через рисунок и цветовую гамму больной может освободиться от боли, тревоги, страха и гармонизировать свое состояние [44].

Визуализация по Саймонтонам – это представление, которое помогает поддерживать в человеке установку на возвращение здоровья. В основе метода лежит представление о том, что мы сами воздействуем на свое здоровье, но не только с помощью физических упражнений и здорового питания, но и через свои собственные представления, эмоции, чувства. Кроме того, отзывчивость организма на лечение зависит от нашей веры в эффективность лечения и нашего доверия к врачам. С помощью воображаемых образов человек может повышать эффективность лечения [45].

В настоящее время во всем мире широко используются методы групповой терапии. Групповая терапия требует, с одной стороны, активности со стороны больного, а с другой – влияет на эмоциональную сторону личности, на ее экзистенциальный уровень.

Заключение

Реабилитация онкологических пациентов развивается наряду с развитием онкологии в целом. В наши дни все больше становятся актуальными не только выживаемость, но и качество жизни, как после завершения активного лечения, так и на фоне него. Проведение индивидуально подобранного комплексного восстановительного лечения, включающего корректную маршрутизацию нутритивной поддержки, проводимого мультидисциплинарной командой, направленного на коррекцию не только медицинских проблем, но и социальных возможностей пациента, учитывающего персональный опыт пациента, его психологические черты, привычки и т.д., помогает значительно снизить количество осложнений, улучшить качество жизни больных.

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kumar A, Langstraat CL, DeJong SR, et al. Functional not chronologic age: Frailty index predicts outcomes in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;147(1):104-9. DOI:10.1016/j.ygyno.2017.07.126; PMID: 28734497
- Antonio M, Saldaña J, Carmona-Bayonas A, et al. Geriatric Assessment Predicts Survival and Competing Mortality in Elderly Patients with Early Colorectal Cancer: Can It Help in Adjuvant Therapy Decision-Making? *Oncologist.* 2017;22(8):934-43. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0462; PMID: 28487465; PMCID: PMC5553962
- Presley CJ, Han L, Leo-Summers L, et al. Functional trajectories before and after a new cancer diagnosis among community-dwelling older adults. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(1):60-7. DOI:10.1016/j.jgo.2018.05.017; PMID: 29937422; PMCID: PMC6526705
- Gegechkori N, Haines L, Lin JJ. Long-Term and Latent Side Effects of Specific Cancer Types. *Med Clin North Am.* 2017;101(6):1053-73. DOI:10.1016/j.mcna.2017.06.003
- Smith SR, Zheng JY, Silver J, et al. Cancer rehabilitation as an essential component of quality care and survivorship from an international perspective. *Disabil Rehabil.* 2020;42:8-13.
- Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2898-913. DOI:10.1016/j.clnu.2021.02.005; PMID: 33946039
- Singh B, Hayes SC, Spence RR, et al. Exercise and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of exercise safety, feasibility and effectiveness. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17(1):122. DOI:10.1186/s12966-020-01021-7; PMID: 32972439; PMCID: PMC7513291
- Shpata V, Prendushi X, Kreke M, et al. Malnutrition at the time of surgery affects negatively the clinical outcome of critically ill patients with gastrointestinal cancer. *Med Arch.* 2014;68(4):263-7.
- Kabata P, Jastrzębski T, Kałol M, et al. Preoperative nutritional support in cancer patients with no clinical signs of malnutrition – prospective randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2015;23:365-37.
- Trépanier M, Minnella EM, Paradis T, et al. Improved Disease-free Survival After Prehabilitation for Colorectal Cancer Surgery. *Ann Surg.* 2019;270(3):493-501. DOI:10.1097/SLA.0000000000003465; PMID: 31318793
- Lee Y, Yu J, Doumouras AG, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus standard recovery for elective gastric cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Oncol.* 2020;32:75-87. DOI:10.1016/j.suronc.2019.11.004; PMID: 31786352
- Zhang D, Sun K, Wang T, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Enhanced Recovery After Surgery vs. Conventional Recovery After Surgery on Perioperative Outcomes of Radical Cystectomy. *Front Oncol.* 2020;10:541390. DOI:10.3389/fonc.2020.541390; PMID: 33072572; PMCID: PMC7538712
- Noba L, Rodgers S, Chandler C, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Reduces Hospital Costs and Improve Clinical Outcomes in Liver Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(4):918-32. DOI:10.1007/s11605-019-04499-0; PMID: 31900738; PMCID: PMC7165160
- Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38:196-204.
- Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2021;11(43) [Syrov AV, Guzov SA, Kukosh MY, et al. Practical recommendations for nutritional support of cancer patients. Malignant tumors. Practical recommendations of RUSSCO #3s2. 2021;11(43) (in Russian)].
- Piroux E, Caty G, Aboubakar N, et al. Effects of exercise therapy in cancer patients undergoing radiotherapy treatment: a narrative review. *SAGE Open Med.* 2020;8:2050312120922657. DOI:10.1177/2050312120922657
- Guercio BJ, Zhang S, Ou FS, et al. Associations of Physical Activity With Survival and Progression in Metastatic Colorectal Cancer: Results From Cancer and Leukemia Group B (Alliance)/SWOG 80405. *J Clin Oncol.* 2019;37(29):2620-31. DOI:10.1200/JCO.19.01019; PMID: 31408415; PMCID: PMC6900834
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): 2018 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Supportive Care: Cancer-Related Fatigue. version 2.2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf. Accessed: 29.03.2018.

19. Greenlee H, Balneaves LG, Carlson LE, et al. Clinical practice guidelines on the use of integrative therapies as supportive care in patients treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;346-58.
20. Alhamdoun A, Alomari K, Qadire MA. The Effects of Massage Therapy on Symptom Management among Patients with Cancer: A Systematic Review. *Int Res J Oncol.* 2020;3(2):38-45.
21. Sanal-Toprak C, Ozsoy-Unubol T, Bahar-Ozdemir Y, et al. The efficacy of intermittent pneumatic compression as a substitute for manual lymphatic drainage in complete decongestive therapy in the treatment of breast cancer related lymphedema. *Lymphology.* 2019;52(2):82-91. PMID: 31525829
22. Belmonte R, Tejero M, Ferrer M, et al. Efficacy of low-frequency low-intensity electrotherapy in the treatment of breast cancer-related lymphoedema: a cross-over randomized trial. *Clin Rehabil.* 2012;26(7):607-18. DOI:10.1177/0269215511427414; PMID: 22172923; PMCID: PMC3573682
23. Jadaud E, Bensadoun R. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients? *Laser therapy.* 2012;21(4):297-303. DOI:10.5978/islsm.12-RE-01
24. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020;126(19):4423-31. DOI:10.1002/cncr.33100; PMID: 32786044; PMCID: PMC7540329
25. Lodewijckx J, Robijns J, Bensadoun RJ, et al. Photobiomodulation Therapy for the Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: An Overview. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2020;38(6):348-54. DOI:10.1089/photob.2019.4771; PMID: 32460667
26. Kilmartin L, Denham T, Fu MR, et al. Complementary low-level laser therapy for breast cancer-related lymphedema: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lasers Med Sci.* 2020;35(1):95-105. DOI:10.1007/s10103-019-02798-1; PMID: 31079232
27. Strouthos I, Chatzikonstantinou G, Tselis N, et al. Photobiomodulation therapy for the management of radiation-induced dermatitis: A single-institution experience of adjuvant radiotherapy in breast cancer patients after breast conserving surgery. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(6):491-8. DOI:10.1007/s00066-017-1117-x; PMID: 28243723
28. Franklin AE, Lovell MR. Pain and pain management. In: Textbook of palliative care. Eds. RD MacLeod, L van den Block. Cham: Springer International Publishing, 2019.
29. Gewandter JS, Chaudari J, Ibegbu C, et al. Wireless transcutaneous electrical nerve stimulation device for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an open-label feasibility study. *Support Care Cancer.* 2018;27(5):1765-74.
30. Carvalho A, Mendonca R, Tirilli M, et al. TENS effects on dysesthesia and quality of life after breast cancer surgery with axilectomy: randomized controlled trial. *Fisioter Mov.* 2017;30(1):S285-95.
31. Angeles MM, Larios PBL, Martinez GMI. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation associated to acetaminophen in the reduction of postmastectomy pain related to neoplasm in female patients at ISSSTE. *Investigación en Discapacidad.* 2018;7(3):91-9.
32. Sakr A, Sauri FAM, Zakarnah E, et al. Assessment and management of low anterior resection syndrome after sphincter preserving surgery for rectal cancer. *Chin Med J.* 2020;133(15):1824-33. DOI:10.1097/CM9.0000000000000852
33. Rick O, von Hehn U, Mikus E, et al. Magnetic Field Therapy in Patients With Cytostatics-Induced Polyneuropathy: A Prospective Randomized Placebo-Controlled Phase-III Study. *Bioelectromagnetics.* 2017;38(2):85-94.
34. Delbrück H. Rehabilitation and palliation of cancer patients (Patient care). Paris, 2007.
35. Catarino R, Correia T, Cardoso A, et al. Hyperbaric oxygen for radiation-induced cystitis: A long-term follow-up. *Actas Urológicas Españolas.* 2020;44:561-7.
36. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, et al. Clinical Practice Guidelines Committee of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(10):1135-40. DOI:10.1097/DCR.0000000000001209; PMID: 30192320
37. Wei J, Meng L, Hou X, et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018;11:167-77.
38. Watanabe T, Asai K, Fukuhara S, et al. Effectiveness of surgery and hyperbaric oxygen for antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: A subgroup analysis by disease stage. *PLoS One.* 2021;16(1):e0244859.
39. Семиглазова Т.Ю., Ткаченко Г.А., Чулкова В.А. Психологические аспекты лечения онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2016;4(1):54-8 [Semiglazova TYu, Tkachenko GA, Chulkova VA. Psychological aspects of treatment of oncological patients. *Malignant Tumors.* 2016;4(1):54-8 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2016-4s1-54-58
40. Самушия М.А. Психические расстройства у больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы (клиника, эпидемиология, терапия). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015; с. 368 [Samushia MA. Psikhicheskie rasstroistva u bol'nykh zlokachestvennykh novoobrazovaniyam organov zhenskoi reproduktivnoi sistemy (klinika, epidemiologiya, terapiya). Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2015; p. 368 (in Russian)].
41. De Vries M, Stiefel F. Psychotherapy in the Oncology. *Setting Recent Results Cancer Res.* 2018;210:145-61. DOI:10.1007/978-3-319-64310-6_9
42. Чулкова В.А., Семиглазова Т.Ю., Пестерева Е.В., и др. Психологическая реабилитация онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2018;6(1234):39-41 [Chulkova VA, Semiglazova TYu, Pestereva EV, et al. Psychological rehabilitation of cancer patients. *Malignant tumors.* 2018;6(1234):39-41 (in Russian)].
43. Психологическая коррекция кризисного состояния личности женщин, страдающих раком молочной железы. *Сибирский психологический журнал.* 2008;30:97-101 [Psychological correction of the crisis state of the personality of women suffering from breast cancer. *Siberian Psychological Journal.* 2008;30:97-101 (in Russian)].
44. Ткаченко Г.А. Арт-терапия в комплексной реабилитации онкологических больных. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2019;1(3):37-9 [Tkachenko GA. Art therapy in the complex rehabilitation of cancer patients. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation.* 2019;1(3):37-9 (in Russian)]. DOI:10.36425/2658-6843-2019-3-37-39
45. Саймонтон К., Саймонтон С. Возвращение к здоровью (Новый взгляд на тяжелые болезни). СПб.: Питер Пресс, 1996 [Simonton K, Simonton S. Vozvrashchenie k zdorov'iu (Novyi vzgliad na tiazhelye bolezni). Saint Petersburg: Peter Press, 1996 (in Russian)].



OMNIDOCOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022

Факторы, ассоциированные со степенью накопления ^{99m}Tc -МИБИ при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ в опухолях околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе: одномоментное сравнительное исследование

К.Ю. Слащук^{✉1}, М.В. Дегтярев¹, П.О. Румянцев², О.Ю. Реброва^{1,3}, А.Р. Елфимова¹, Л.С. Селиванова¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия;

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

Аннотация

Обоснование. Первичный гиперпаратиреоз – третье по распространенности эндокринное заболевание после сахарного диабета и патологий щитовидной железы. Хирургическое удаление гиперфункционирующих околощитовидных желез (ОЩЖ) является единственным радикальным методом лечения. Планарная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ – это метод, рутинно применяемый с целью предоперационной топической диагностики образований ОЩЖ, и наиболее часто выполняемое радионуклидное исследование при первичном гиперпаратиреозе, обладающее сравнительно невысокими чувствительностью и специфичностью. Для уменьшения числа ложноотрицательных и ложноположительных результатов была разработана методика однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), сочетающая в себе преимущества радионуклидных методов диагностики и компьютерной томографии. Однако остаются не до конца изученными факторы, препятствующие накоплению радиофармпрепарата (РФП) в ОЩЖ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

Цель. Определить факторы, ассоциированные со степенью накопления (интенсивностью захвата) ^{99m}Tc -МИБИ в ОЩЖ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ.

Материалы и методы. В одномоментное сравнительное исследование были включены 186 пациентов с первичным гиперпаратиреозом, которым выполнена планарная сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с целью топической диагностики образований ОЩЖ с последующим хирургическим лечением в объеме минимально инвазивной паратиреоидэктомии, гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями удаленных образований ОЩЖ. Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от интенсивности накопления РФП, накопление РФП оценивалось экспертом как низко-, умеренно- и высокоинтенсивное.

Результаты. Установлена ассоциация объема образований ОЩЖ, определенного при ультразвуковом исследовании, и интенсивности захвата РФП. При объеме ОЩЖ < 0,215 см³, что соответствует линейному размеру образований ОЩЖ ≤ 5 мм, вероятность низкого накопления или его отсутствия составила 80%. Фактором, препятствующим накоплению РФП, являются сопутствующие структурные заболевания щитовидной железы. Ассоциации содержания паратгормона, кальция в крови, локализации и клеточного состава образований ОЩЖ, индекса пролиферативной активности Ki67, экспрессии паратиреоидного гормона, П-гликопротеина или циклина D1 в ткани ОЩЖ с интенсивностью накопления ^{99m}Tc -МИБИ не обнаружено.

Заключение. Фактором, положительно ассоциированным со степенью накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, является объем образований ОЩЖ. Сопутствующая патология щитовидной железы имеет статистическую тенденцию к ассоциации с низким накоплением РФП.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, визуализация околощитовидных желез, планарная сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, объем околощитовидных желез, сопутствующая патология щитовидной железы

Для цитирования: Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., Реброва О.Ю., Елфимова А.Р., Селиванова Л.С., Мокрышева Н.Г. Факторы, ассоциированные со степенью накопления ^{99m}Tc -МИБИ при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ в опухолях околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе: одномоментное сравнительное исследование. Современная Онкология. 2022;24(1):98–105. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201252

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Слащук Константин Юрьевич – науч. сотр., врач-эндокринолог отд-ния радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: slashuk911@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3220-2438; SPIN-код: 3079-8033

Дегтярев Михаил Владимирович – врач-радиолог, зав. отд-нием радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-5652-2607; SPIN-код: 7725-7831

Румянцев Павел Олегович – д-р мед. наук, зам. глав. врача, гл. онколог-радиолог Международного медицинского центр «СОГАЗ». ORCID: 0000-0002-7721-634X; SPIN-код: 7085-7976

Реброва Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», проф. каф. медицинской кибернетики информатики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6733-0958; SPIN-код: 7360-3254

✉ Konstantin Y. Slashchuk – endocrinologist, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: slashuk911@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3220-2438; SPIN code: 3079-8033

Mikhail V. Degtyarev – radiologist, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID: 0000-0001-5652-2607; SPIN code: 7725-7831

Pavel O. Rumyantsev – D. Sci. (Med.), "SOGAZ" International Medical Center. ORCID: 0000-0002-7721-634X; SPIN code: 7085-7976

Olga Yu. Rebrova – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-6733-0958; SPIN code: 7360-3254

Factors associated with the degree of ^{99m}Tc -MIBI accumulation in parathyroid glands neoplasms during planar scintigraphy and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism: cross-sectional comparative study

Konstantin Yu. Slashchuk^{✉1}, Mikhail V. Degtyarev¹, Pavel O. Rumyantsev², Olga Yu. Rebrova^{1,3}, Alina R. Elfimova¹, Lilia S. Selivanova¹, Nataliya G. Mokrysheva¹

¹National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia;

²International Medical Center «SOGAZ», Saint-Petersburg, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the third most common endocrine disease, after diabetes mellitus and thyroid gland disorders. Surgical removal of the hyperfunctioning parathyroid glands is the only radical treatment. Various methods of preoperative imaging and intraoperative navigation are developed. Planar scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI is used for visualization and it is the most frequently performed radionuclide study in PHPT, while it has a relatively low sensitivity and specificity. Single photon emission computed tomography and computed tomography (SPECT/CT) can reduce false-negative and false-positive results, and combines the advantages of radionuclide diagnostic methods and computed tomography. However, the factors that prevent the accumulation of ^{99m}Tc -MIBI in patients with PHPT are not clear enough.

Aim. To identify the factors associated with the degree of accumulation (uptake rate) of ^{99m}Tc -MIBI in the parathyroid glands during planar scintigraphy and SPECT/CT.

Materials and methods. The cross-sectional comparative study included 186 patients with PHPT who underwent planar scintigraphy and SPECT/CT for topical diagnosis of parathyroid glands and minimally invasive parathyroidectomy followed by histological and immunohistochemical examination of parathyroid glands. The patients were divided into 3 groups depending on the accumulation of ^{99m}Tc -MIBI. The accumulation of ^{99m}Tc -MIBI was assessed by the expert as low-, moderate-, and high-intensity.

Results. The association between the volume of the parathyroid glands on ultrasound and the intensity of the capture of the radiopharmaceutical was revealed, and 80% of low uptake is observed if volume is less than 0.215 cm³ (it corresponds to the linear size of the parathyroid gland ≤5 mm). Next factor that complicate the interpretation of the results of planar scintigraphy and SPECT/CT in patients with PHPT is thyroid diseases. The associations of the level of PTH, calcium in the blood, the localization and cellular composition of the parathyroid glands, the index of proliferative activity (Ki67), the expression of PTH, P-glycoprotein, cyclin D1 in the PTG tissue with the intensity of ^{99m}Tc -MIBI accumulation were not found.

Conclusion. The main factor that positively associates with the degree of ^{99m}Tc -MIBI accumulation with planar scintigraphy and SPECT/CT is the volume of the parathyroid glands according to ultrasound data. Comorbidity of the thyroid gland has tendency to be associated with a negative result of radionuclide diagnostics.

Keywords: primary hyperparathyroidism, visualization of parathyroid glands, sestamibi scintigraphy, SPECT/CT, volume of parathyroid glands, concomitant thyroid disease

For citation: Slashchuk KYu, Degtyarev MV, Rumyantsev PO, Rebrova OYu, Elfimova AR, Selivanova LS, Mokrysheva NG. Factors associated with the degree of ^{99m}Tc -MIBI accumulation in parathyroid glands neoplasms during planar scintigraphy and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism: cross-sectional comparative study. Journal of Modern Oncology. 2022;24(1):98–105. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201252

Обоснование

Распространенность первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) среди людей трудоспособного возраста составляет около 1% с преобладанием женского пола в структуре заболеваемости [1]. Ранняя диагностика и лечение позволяют избежать ассоциированных с заболеванием осложнений, а поскольку единственным радикальным методом лечения является хирургический, возникает необходимость в точной дооперационной топической диагностике. Наиболее перспективными в этой области являются методы ядерной медицины.

Радиоизотопная диагностика образований околощитовидных желез (ОЩЖ) основана на способности богатых митохондриями клеток в патологически измененных ОЩЖ избирательно захватывать и длительно удерживать радиофармпрепарат (РФП), испускающий γ -излучение, которое регистрируется детекторами γ -камеры. ОЩЖ обычного строения при скинтиграфии не визуализируются. В настоящее время не существует специфических РФП, тропных только к клеткам или каким-либо рецепторам именно в ОЩЖ. Все используемые для скинтиграфии ОЩЖ препараты –

Информация об авторах / Information about the authors

Елфимова Алина Ринатовна – врач-кибернетик, науч. сотр. отд. эпидемиологии эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6935-3187; SPIN-код: 9617-7460

Селиванова Лилия Сергеевна – канд. мед. наук, и.о. зав. референс-центром иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6891-0009; SPIN-код: 5151-3675

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-9717-9742; SPIN-код: 5624-3875

Alina R. Elfimova – cybernetic doctor, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID: 0000-0001-6935-3187; SPIN code: 9617-7460

Lilia S. Selivanova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID: 0000-0001-6891-0009; SPIN code: 5151-3675

Nataliya G. Mokrysheva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID: 0000-0002-9717-9742; SPIN code: 5624-3875

метаболические, т.е. накапливающиеся в наибольшей степени в органах и тканях, обладающих ускоренным метаболизмом (усиленным кровотоком).

Сцинтиграфия позволяет выявить патологически измененную паратиреоидную ткань при любых, в том числе атипичных, вариантах их расположения на шее или в средостении. Помимо топографических особенностей метод позволяет визуализировать функциональную (метаболическую) активность ткани ОЩЖ, может выполняться в планарном (2D) режиме, ОФЭКТ (3D), ОФЭКТ/КТ (3D с анатомической реконструкцией), возможно также одновременное с КТ выполнение внутривенного контрастирования (4D). Методика однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) была разработана с целью уменьшения числа ложноотрицательных и ложноположительных результатов планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ, сочетает в себе преимущества радионуклидных методов диагностики и КТ, улучшая показатели информативности и обеспечивая точную анатомическую визуализацию патологически измененных ОЩЖ, в том числе не определяющихся на планарных снимках [2]. Пространственное разрешение ОФЭКТ/КТ позволяет обнаруживать практически все увеличенные ОЩЖ размерами ≥ 7 –8 мм [3, 4].

Для проведения сцинтиграфии ОЩЖ в повседневной практике наибольшее распространение получил РФП на основе изотопа технеция (^{99m}Tc) и лиофилизата 2-метоксиизобутилзонитрила (МИБИ), коммерческое название наиболее распространенного препарата в Российской Федерации – ^{99m}Tc -Технетрил. Молекула препарата представляет собой липофильный катион, проникающий через клеточную мембрану и попадающий в богатые митохондриями клетки по электрохимическому градиенту. ^{99m}Tc -МИБИ накапливается в ткань щитовидной железы (ЩЖ), однако при нормальном функциональном статусе ЩЖ характеризуется меньшей степенью накопления и быстрым выведением [5]. При аутоиммунном поражении тиреоидной ткани и/или узловым зобом эта закономерность может быть нарушена. В некоторых случаях вымывание РФП из ОЩЖ может происходить намного быстрее, чем из ЩЖ. По этой причине некоторые аденомы и, в большей степени, гиперплазированные ОЩЖ (в частности, тесно прилежащие к ЩЖ), не обладая типичными свойствами длительного удержания РФП, остаются невыявленными [6]. Вероятность идентификации гиперфункционирующих ОЩЖ может зависеть от их размера, веса, числа содержащихся в них оксифильных клеток, концентрации паратормона (ПТГ) и кальция в сыворотке крови [7]. Кроме того, возможно влияние интенсивности экспрессии Р-гликопротеина (белка множественной лекарственной устойчивости, MDR-белка) и фазы клеточного цикла образований ОЩЖ [8]. При этом не было установлено зависимости между результатами предоперационной визуализации и содержанием $25(\text{ОН})_2\text{D}$ [9]. Тем не менее в настоящее время отсутствует единое мнение о том, какие из этих факторов в наибольшей степени ассоциированы с интенсивностью накопления ^{99m}Tc -МИБИ в образованиях ОЩЖ.

Цель исследования – определить факторы, ассоциированные со степенью накопления (интенсивностью захвата) ^{99m}Tc -МИБИ в ОЩЖ у пациентов с ПГПТ при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ.

Материалы и методы

Условия проведения

В исследование включали пациентов с входным диагнозом ПГПТ, проходивших обследование и последующее хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в период с 2017 по 2020 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты обоих полов старше 18 лет;
- лабораторно подтвержденный ПГПТ;
- показания к хирургическому лечению (в соответствии со стандартными критериями [10]).

Критерии исключения:

- тяжелые сопутствующие заболевания (декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хроническая обструктивная болезнь легких, печеночная/почечная недостаточность и пр.);
- прием препаратов, потенциально влияющих на фосфорно-кальциевый обмен (препараты лития, бисфосфонаты и др.);
- вторичный гиперпаратиреоз;
- отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Дизайн исследования

Проведено одномоментное сравнительное исследование. Способ формирования выборки – сплошной. На предмет включения в исследование были рассмотрены 200 пациентов, однако на этапе проведения топической диагностики у 10 из них диагноз ПГПТ был исключен и диагностированы вторичные причины повышения ПТГ, назначена консервативная терапия, с положительным эффектом; 1 пациент от операции и дальнейшего участия в исследовании отказался. Далее 189 пациентам было проведено хирургическое лечение в объеме минимально инвазивной паратиреоидэктомии во всех случаях, когда это было возможно, с последующим гистологическим исследованием послеоперационного материала и динамическим наблюдением в течение не менее 6 мес для исключения рецидива/персистенции ПГПТ. Из них морфологически верифицированные образования ОЩЖ получены у 186 пациентов, чьи данные и вошли в настоящий анализ.

Выборка из 186 пациентов была разделена на 3 группы в зависимости от результатов планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, различающиеся по степени накопления РФП (^{99m}Tc -МИБИ) в образованиях ОЩЖ:

- 1-я группа – без накопления РФП или с признаками накопления РФП слабой интенсивности (- и +), $n=67$;
- 2-я группа – с признаками умеренного накопления РФП (++), $n=61$;
- 3-я группа – с интенсивным накоплением РФП (+++), $n=58$.

Методы исследования

В работе использовали следующие критерии постановки диагноза ПГПТ: уровень ПТГ ≥ 65 пг/мл (норма 15–65) в сочетании с повышенной концентрацией кальция общего/альбумин-скорректированного кальция в крови >1 мг/дл (0,25 ммоль/л и более), превышающее норму (норма кальция общего 2,15–2,5, ионизированного – 1,15–1,27 ммоль/л), определенного дважды, в сочетании с гипофосфатемией или нормальным (0,9–1,3 ммоль/л) содержанием фосфора в сыворотке крови.

Обследование пациентов включало сбор анамнеза жизни, заболевания и семейного анамнеза, физикальное обследование, лабораторную и инструментальную диагностику.

Выполняли следующие лабораторные исследования: определение концентрации интактного ПТГ в сыворотке крови на иммунохимическом анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария); определение кальция общего, кальция ионизированного, креатинина, фосфора, щелочной фосфатазы на биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott, США).

Ультразвуковое исследование проводили на аппаратах Voluson E8 Expert с линейным датчиком с диапазоном частот 5,0–13,0 МГц и Toshiba (Canon) Aplio 500 с линейным датчиком с диапазоном частот 7,0–18,0 МГц.

Планарную сцинтиграфию и ОФЭКТ/КТ ОЩЖ выполняли с ^{99m}Tc -Технетрилом с использованием ОФЭКТ/КТ γ-камеры GE Discovery NM/CT 670. Качественная характеристика сцинтиграмм является достаточной для оценки гипераккумуляции РФП. На этом этапе оценивали участки активного накопления РФП на раннем снимке и участки повышенного удержания РФП на отсроченном снимке в проекции ЩЖ, других отделах шеи и верхнего средостения. Для обработки данных ОФЭКТ/КТ, полученных с аппарата, программно выполняли реконструкцию томографических сре-

зов с использованием итерационного алгоритма. Интерпретацию данных эмиссионной томографии производили при помощи динамического трехпроекционного анализа томографических срезов в гибридном режиме (эмиссионная и рентгеновская томография) с применением коррекции аттенуации. Оценка интенсивности накопления РФП по скитиграфическим изображениям осуществлялась экспертом – заведующим отделением радионуклидной диагностики М.В. Дегтяревым – на рабочей станции радиолога стандартными приемами: сглаживание (фильтрация), контрастирование (изменение градиентной шкалы), качественное сравнение симметричных зон интереса.

КТ проводили на мультidetекторном компьютерном томографе Optima CT (General Electric, США). Толщина срезов при исследовании составляла 0,625 мм. Область сканирования – от основания черепа до бифуркации трахеи. Исследование выполняли с внутривенным болюсным контрастированием (неионное контрастное вещество йомепрол, 400 мг/мл).

Патоморфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование производили следующим образом: материал, полученный после оперативного вмешательства, фиксировали в 10% забуференном формалине, обрабатывали в аппарате гистологической проводки фирмы Leica ASP200 и заливали в парафин. По результатам морфологического исследования были верифицированы 4 формы заболевания: аденома, гиперплазия, атипичная аденома или рак ОЩЖ. ИГХ-исследование проводили на срезах толщиной 3 мкм, расположенных на стеклах с полилизинным слоем (Leica, Германия). Исследование проводили на полностью автоматизированном иммуногистостейнере Leica Bond III (Германия) с использованием безбиотинной полимерной системы Bond Polymer Refine Detection System. Исследование осуществляли по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-производителем, со следующими антителами: Ki-67 (клон MIB-1, Leica Biosystems), ПТГ (клон РТН-488, Leica Biosystems), Cyclin (циклин) D1 (клон EP12, Ventana), P-glycoprotein (клон ab170904, Abcam), Anti-Mitochondria Antibody (клон 113-1, Sigma). Проводили полуколичественную и количественную оценку результатов реакций. Подсчет индекса пролиферации Ki-67 выполняли по формуле:

$$\text{число окрашенных ядер} / 2000 \text{ клеток} \times 100\% \\ \text{в месте наибольшей экспрессии маркера.}$$

В исследовании применяли следующие критерии оценки ИГХ-реакции:

- отрицательная реакция – отсутствие специфического окрашивания клеток ОЩЖ или менее 10% окрашенных клеток от всей площади ткани ОЩЖ (-);
- слаболожительная реакция – при окрашивании от 10 до 25% (+) клеток;
- умеренно положительная реакция – от 25 до 75% (++) клеток;
- выраженная реакция – более 75% клеток (+++).

Интервал между выполнением различных исследований у каждого пациента составлял не более 2 мес.

Статистический анализ

Статистический анализ данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v. 13.3.0 (TIBCO Software Inc., США), PASW Statistics v. 18 (IBM, США).

Для описания распределений количественных признаков рассчитывали медиану [Me], нижний и верхний квартили [Q1; Q3], в ряде случаев – минимальные и максимальные значения (min; max); для описания распределений качественных признаков – абсолютные и относительные частоты (n, %). В данных имеются пропуски в связи с ретроспективным характером их сбора. Имеющиеся пропуски в данных не заполняли.

Сравнение двух независимых групп по количественным признакам выполняли с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест). Сравнение трех независимых групп по количественным признакам осуществляли при помощи ANOVA

Краскела–Уоллиса (K–W). Частоты бинарных признаков сравнивали с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Для оценки прогностических свойств количественных показателей в отношении уровня интенсивности накопления РФП применяли ROC-анализ, критерием оптимальности отрезной точки служил баланс прогностических ценностей положительного и отрицательного результата (ПЦПР и ПЦОР соответственно). Доверительные интервалы (ДИ) для долей вычислены методом Клоппера–Пирсона с использованием доверительной вероятности 95%.

Для оценки относительной информативности факторов в их комбинации был применен порядковый и бинарный логистический регрессионный анализ. Пригодность полученной модели оценивали с употреблением критериев χ^2 и Хосмера–Лемешоу.

Статистически значимым считали уровень ошибки I рода менее 5% ($p < 0,05$). Для нивелирования проблемы множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Рассчитанные p -значения в диапазоне между скорректированными пороговыми p -значениями и 0,05 интерпретировали как статистическую тенденцию.

Этическая экспертиза

Работа выполнена при одобрении Локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», протокол №22 от 13.12.2017, и в рамках клинической апробации Минздрава России по протоколу «Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии» (№2018-4-1). Все участвовавшие в исследовании пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Участники исследования

Диагноз ПГПТ подтвержден лабораторно у 186 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение с последующей морфологической верификацией и ИГХ-исследованием ряда специфических маркеров. Возраст пациентов варьировал от 21 до 82 лет, отношение числа женщин к числу мужчин составило 10:1 (170 женщины – 91,4% и 16 мужчин – 8,6%). Уровень ПТГ был определен у всех пациентов, медиана составила 140,9 пг/мл [111,5; 218,2], максимальный ПТГ – 1754 пг/мл; общий кальций был определен у подавляющего большинства пациентов ($n=184$), медиана – 2,8 ммоль/л [2,69; 2,96], максимальный – 3,96 ммоль/л; кальций ионизированный ($n=151$) – медиана 1,37 ммоль/л [1,32; 1,48], максимальный – 1,9 ммоль/л. Остальные биохимические параметры, включая 25(OH)-D в крови ($n=116$, 15,38 нг/мл [0,0; 25,3], min=4 нг/мл), фосфор ($n=64$), щелочную фосфатазу ($n=38$) в крови, кальций в суточной моче ($n=25$), не анализировались ввиду большого числа пропусков в данных.

В исследуемой выборке 118 (63,4%) пациентов имели сопутствующую структурную или функциональную патологию: патологический ЩЖ (узловой зоб) – 46; многоузловой зоб – 45, диффузный и узловой токсический зоб (ДТЗ и УТЗ) – 5, хронический аутоиммунный тиреоидит – 33. Из них узловой зоб сочетался с хроническим аутоиммунным тиреоидитом в 21 случае. В 14 (7,5%) случаях в анамнезе имелись ранее проведенные операции на органах шеи, из них 6 – по поводу заболеваний ЩЖ и 8 – относительно гиперпаратиреоза (6 случаев персистенции гиперпаратиреоза, 2 рецидива заболевания).

Основные результаты исследования

Выполнено сопоставление объема ОЩЖ, оцененного разными методами визуализации, в общей выборке 186 пациентов, и статистически значимых различий между УЗИ и ОФЭКТ/КТ не выявлено (0,56 [0,29; 1,50] см³ против 0,47 [0,25; 1,60] см³, $p=0,687$, U-тест). Также не обнаружены статистически значимые различия между объемом ОЩЖ при УЗИ и по данным гистологического исследования

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп по интенсивности захвата РФП при планарной скintiграфии и ОФЭКТ/КТ по клинико-лабораторным, морфологическим и ИГХ-данным
Table 1. Comparative characteristics of groups according to the intensity of radiopharmaceutical uptake during planar scintigraphy and SPECT/CT depending on clinical, laboratory, morphological data

Признаки	Отсутствие или низкое накопление РФП (n=67)	Умеренное накопление РФП (n=61)	Интенсивное накопление РФП (n=58)	p*, ANOVA K-W/ U-тест ² /χ ^{2,3}
Возраст, годы	61 [52; 66]	57 [51; 64]	57 [48; 64]	0,194 ¹
Мужской пол, абс. (%)	4 (6%)	8 (13%)	4 (7%)	0,303 ³
Объем образования ОЩЖ по УЗИ, см ³ (n=168)	0,28 [0,13; 0,47] (n=58)	0,73 [0,31; 1,21] (n=56)	1,49 [0,73; 2,78] (n=54)	<0,001 ¹ p ₁₋₂ <0,001 ² p ₁₋₃ <0,001 ² p ₂₋₃ <0,001 ²
Объем образования ОЩЖ по ОФЭКТ/КТ, см ³ (n=185)	0,29 [0,16; 0,45] (n=66)	0,49 [0,27; 1,16]	1,35 [0,52; 2,52]	<0,001 ¹ p ₁₋₂ =0,005 ² p ₁₋₃ <0,001 ² p ₂₋₃ <0,001 ²
Объем образования ОЩЖ по гистологическому исследованию, см ³	0,4 [0,26; 1,01]	0,52 [0,39; 1,04]	1,4 [0,52; 3,12]	<0,001 ¹ p ₁₋₂ =0,177 ² p ₁₋₃ <0,001 ² p ₂₋₃ <0,001 ²
ПТГ в сыворотке крови, пг/мл	143,33 [118; 191]	139 [110,7; 218,2]	139,4 [109,7; 239,5]	0,926 ¹
Кальций общий, ммоль/л (сыворотка крови, n=184)	2,81 [2,69; 2,96] (n=66)	2,82 [2,69; 2,90] (n=60)	2,77 [2,68; 2,99]	0,927 ¹
Кальций ионизированный, ммоль/л (кровь, n=151)	1,37 [1,31; 1,49] (n=52)	1,37 [1,31; 1,46] (n=53)	1,38 [1,33; 1,47] (n=46)	0,935 ¹
ПТГ (в ткани, ИГХ), интенсивность экспрессии, клеток в поле зрения: 10–25% 25–75% >75%	36 (53,7%) 23 (34,3%) 8 (12%)	21 (34,4%) 35 (57,4%) 5 (8,2%)	26 (44,8%) 25 (43,1%) 7 (12,1%)	0,132 ¹
Антимитохондриальные антитела (в ткани, ИГХ), интенсивность экспрессии, клеток в поле зрения: 10–25% 25–75% >75%	39 (58,2%) 26 (38,8%) 2 (3,0%)	39 (58,2%) 26 (38,8%) 2 (3,0%)	21 (36,2%) 28 (48,3%) 9 (15,5%)	0,040 ¹ p ₁₋₂ =0,137 ² p ₁₋₃ <0,010 ² p ₂₋₃ =0,345 ²
Ki-67 (в ткани, ИГХ), %: 0 ≥0,5	44 (65,7%) 23 (34,3%)	38 (62,3%) 23 (37,7%)	33 (56,9%) 25 (43,1%)	0,599 ¹
Клеточный состав: главные клетки оксифильный + смешанноклеточный вариант	47 (70,1%) 20 (29,9%)	46 (75,4%) 15 (24,6%)	40 (69%) 18 (31%)	0,704 ³
Локализация ОЩЖ: верхняя нижняя атипичная + множественная	14 (20,9%) 39 (58,2%) 14 (20,9%)	17 (27,9%) 34 (55,7%) 10 (16,4%)	21 (36,2%) 26 (44,8%) 11 (19%)	0,391 ³
Структурная патология ЩЖ (многоузловой зоб, узловой зоб, включая РЩЖ и фолликулярную аденому)	25 (37%)	30 (49%)	30 (52%)	0,218 ³
Функциональная патология ЩЖ (хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб/узловой токсический зоб)	17 (25%)	6 (10%)	10 (17%)	0,070 ³
Операции на шее в анамнезе (по поводу заболевания ЩЖ или ОЩЖ)	5 (7%)	5 (8%)	4 (7%)	0,964 ³

Примечание. ¹Критерий Краскела–Уоллиса, ²критерий Манна–Уитни, ³критерий согласия Пирсона (хи-квадрат, χ²); *для критериев χ² и Краскела–Уоллиса пороговый p₀=0,0035 (после применения поправки Бонферрони); для признаков с рассчитанным уровнем p<0,05 проведен попарный анализ с использованием критерия Манна–Уитни (пороговый p₀=0,017 после применения поправки Бонферрони).
Note. ¹Kruskal–Wallis test, ²Mann–Whitney test, ³Pearson's test (chi-square, χ²); *for χ² and Kruskal–Wallis criteria P-threshold p₀=0.0035 (after applying the Bonferroni correction); for traits with a calculated level of p<0.05, a pairwise analysis was performed using the Mann–Whitney test (threshold p₀=0.017 after applying the Bonferroni correction).

(0,56 [0,29; 1,50] см³ против 0,64 [0,32; 1,56] см³, p=0,381, U-тест).

Далее проведено сравнение групп с разным захватом ^{99m}Tc-МИБИ в образованиях ОЩЖ при планарной скintiграфии и ОФЭКТ/КТ, результаты представлены в табл. 1.

Между группами с различной интенсивностью накопления РФП при планарной скintiграфии и ОФЭКТ/КТ не было обнаружено статистически значимых различий по данным ИГХ-исследования образований ОЩЖ (экспрессии антимитохондриальных антител, ПТГ и показателей пролиферативной активности Ki-67), а также по различному клеточному составу (преобладание оксифильных клеток/главных клеток/смешанный вариант строения) или локализации образований

ОЩЖ. Ассоциация степени экспрессии антимитохондриальных антител и степени накопления может рассматриваться как статистическая тенденция, при этом при попарном сравнении групп выявлено статистически значимое различие экспрессии антимитохондриальных антител (по данным ИГХ-исследования удаленных образований ОЩЖ) между группами с низкой и высокой интенсивностью накопления РФП.

Единственным фактором, статистически значимо ассоциированным со степенью накопления РФП, оказался объем ОЩЖ, в связи с чем далее нами была поставлена задача поиска отрезной точки для прогнозирования отсутствующего/слабого накопления РФП по объему образования ОЩЖ по данным УЗИ. Был выполнен ROC-анализ, получена оценка AUC

Рис. 1. Значения ПЦПР и ПЦОР в зависимости от отрезной точки объема ОЩЖ.
Fig. 1. The positive predictive value and negative predictive value on the cut-off point of parathyroid glands (PTG) volume.

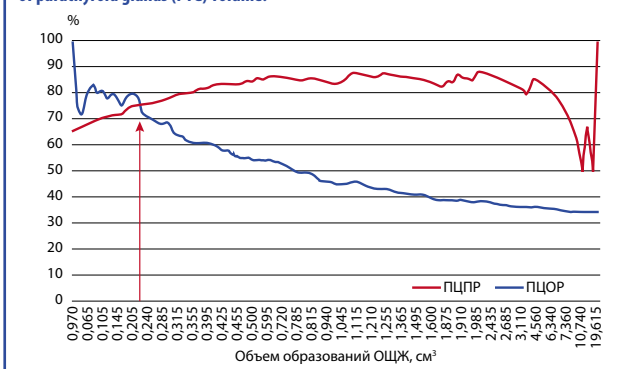


Таблица 2. Матрица классификации 168 пациентов с ПГПТ по объему образования ОЩЖ по данным УЗИ с отрезной точкой 0,215 см³ и операционные характеристики правила классификации
Table 2. Classification matrix of 168 patients with primary hyperparathyroidism by volume of PTG according to ultrasound data with a PTH volume cut-off point of 0.215 cm³ and operational characteristics of the classification rule

Объем ОЩЖ по УЗИ	Степень накопления РФП при планарной скintiграфии и ОФЭКТ/КТ		
	Умеренная/Высокая	Отрицательная/Низкая	
≥0,215 см³	104	34	ПЦПР=75% (95% ДИ 67–82)
<0,215 см³	6	24	ПЦОР=80% (95% ДИ 61–92)
	Доверительная чувствительность=95% (95% ДИ 90–99)	Доверительная специфичность=41% (95% ДИ 29–55)	

ROC=0,775 (95% ДИ 0,697–0,863; $p<0,001$). Отрезной точкой выбрано значение 0,215 см³ (рис. 1), что соответствует линейному размеру образования ОЩЖ менее 5 мм. Матрица классификации для данной отрезной точки представлена в табл. 2.

ПЦПР и ПЦОР рассчитаны в предположении репрезентативности выборки (т.е. соответствия соотношения степени накопления РФП при планарной скintiграфии и ОФЭКТ/КТ в образованиях ОЩЖ в исследуемой выборке по отношению к этому же соотношению в целевой популяции).

Полученные результаты позволяют предложить следующее правило: при объеме образований ОЩЖ по данным УЗИ <0,215 см³ (линейный размер образований ОЩЖ ≤5 мм) отсутствие захвата или низкоинтенсивный захват РФП будет наблюдаться с вероятностью 80%.

Для оценки относительной информативности факторов в их комбинации был проведен порядковый логистический регрессионный анализ, где откликом являлась степень накопления РФП. Однако эффективную модель построить не удалось, поэтому далее группы с умеренной (++) и высокой (+++) степенью накопления РФП были объединены, и после проведен стандартный бинарный логит-регрессионный анализ с откликом «отсутствие/низкое накопление vs умеренное/интенсивное накопление РФП», его результаты представлены в табл. 3.

Полученная логистическая регрессионная модель обладает приемлемым качеством (критерий Хосмера–Лемешоу; $p=0,796$), однако единственным значимым на уровне статистической тенденции предиктором модели оказалось наличие сопутствующей структурной патологии ЩЖ, которая отрицательно ассоциирована со степенью накопления РФП. Таким образом, при наличии сопутствующей структурной патологии ЩЖ степень накопления РФП в образованиях ОЩЖ снижается до 4 раз.

Таблица 3. Предикторы, включенные в бинарную логистическую регрессионную модель (n=167)
Table 3. Predictors included in the binary logistic regression model (n=167)

Предикторы	Коэффициент	p	ОШ [95% ДИ]
Возраст, лет	-0,018	0,297	0,982 [0,951; 1,015]
Пол, женщины/мужчины	0,001	0,513	1,000 [0,998; 1,002]
ПТГ в крови, пг/мл	-0,317	0,721	0,728 [0,127; 4,148]
Кальций общий в крови, ммоль/л	0,334	0,235	1,397 [0,804; 2,429]
Наибольший размер образований ОЩЖ по УЗИ, см	0,016	0,845	1,016 [0,859; 1,203]
Объем образований ОЩЖ по УЗИ, см³	-0,423	0,510	0,655 [0,186; 2,305]
Локализация (типичная)	0,425	0,257	1,529 [0,511; 4,571]
Локализация (атипичная)	-0,106	0,383	0,899 [0,335; 2,409]
Сопутствующая структурная патология ЩЖ	-0,713	0,047	0,490 [0,241; 0,993]
Сопутствующая функциональная патология ЩЖ	0,396	0,365	1,486 [0,630; 3,506]
Операции на шее в анамнезе по поводу заболеваний ЩЖ или ОЩЖ	-0,255	0,748	0,775 [0,164; 3,660]

Дополнительные результаты исследования

Диагноз подтвержден гистологическим исследованием у 186 из 189 (98%) прооперированных пациентов. Морфологически образования ОЩЖ были представлены следующими вариантами: 173 (93%) – аденомы; 5 (2,7%) – гиперплазированные ОЩЖ; 3 (1,6%) – атипичные аденомы ОЩЖ. Множественные образования (от 2 до 4) патологически измененных ОЩЖ выявлены в 15 (8%) случаях. Размеры образований ОЩЖ варьировали от 0,5 до 8 см. Клеточный состав образований ОЩЖ был представлен в основном образованиями, преимущественно состоящими из главных клеток, либо смешанно-клеточными вариантами, в единичных случаях выявляли аденомы с преобладанием оксифильных клеток. У 3 из 189 пациентов (<2%) в результате патоморфологического исследования не было обнаружено образований ОЩЖ [из них у 2 (1%) выявлены фолликулярные аденомы ЩЖ; в 1 случае (0,5%) – сочетающаяся с папиллярной микрокарциномой ЩЖ (pT1a), в другом – ткань ЩЖ нормального гистологического строения вместе с неизменной ОЩЖ], которые были ошибочно приняты за образования ОЩЖ при предоперационной топической диагностике. Уровень кальция после операции нормализовался, однако сохранялось повышенное содержание ПТГ, все 3 пациента получали консервативную терапию с положительным эффектом, в связи с чем предположен вторичный генез ПГПТ, пациенты находятся под динамическим наблюдением.

Было проведено ИГХ-исследование ряда специфических маркеров в ткани образований ОЩЖ: антимиохондриальные антитела, ПТГ, Ki-67, циклин D1, П-гликопротеин. Интенсивность экспрессии ПТГ и антимиохондриальных антител оценивалась в % и была подразделена на 3 группы: 1 – 10–25%; 2 – 25–75%; 3 – ≥75% клеток экспрессируют исследуемые маркеры. Индекс пролиферативной активности Ki-67 оценивали в % и подразделяли на 2 группы: 1 – 0%; 2 – ≥0,5%. Для аденом или гиперплазированных ОЩЖ Ki-67 всегда варьировал в диапазоне от 0 до 1%, во всех случаях, когда Ki-67 был более 1%, образования были

представлены атипической аденомой или раком ОЩЖ с максимальным Ki-67 – 10% в 2 случаях. Экспрессия циклина D1 и П-гликопротеина (MDR-белка) в патологически измененных ОЩЖ отмечалась в единичных случаях и в виде окрашивания одиночных клеток, в подавляющем же большинстве (>95%) случаев она не определялась вовсе, что не позволило включить эти параметры в анализ.

У 9 (5%) из 189 пациентов был диагностирован папиллярный рак щитовидной железы (РЩЖ) в качестве сопутствующего заболевания, у 1 (0,5%) пациента одновременно выявлено две опухоли (папиллярный РЩЖ и фолликулярный РЩЖ). Все 9 случаев представлены микрокарциномами, из которых в 7 случаях выявлена локализованная форма заболевания (pT1aN0); а в 2 – местно-распространенный РЩЖ с метастазами в лимфатические узлы шеи (pT1bN1b). Также 5 (2,6%) пациентов имели фолликулярные аденомы ЩЖ, и у 1 (0,5%) больного была диагностирована фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (FT-UMP).

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии статистически значимого прямо пропорционального влияния объема образований ОЩЖ [11, 12], определенно при УЗИ, на интенсивность захвата РФП. Отрезная точка объема ОЩЖ, разделяющая низкий/отсутствующий и умеренный/высокий захват, равна 0,215 см³, что соответствует линейному размеру образований ОЩЖ 5 мм. Данная величина меньше описанной пограничной разрешающей способности большинства ОФЭКТ/КТ γ-камер, равной 7–8 мм, что может объясняться спецификой радиоизотопной диагностики, заключающейся в колоссальном влиянии интенсивности аккумуляции РФП в образовании и соотношении этого накопления по отношению к фоновому; т.е. в отдельных случаях, при высокой метаболической активности образований и отсутствии близлежащих структур, активно накапливающих РФП, такие образования можно визуализировать и при меньших размерах.

Также можно говорить о статистической тенденции к влиянию структурной (узловой) патологии ЩЖ (узловой зоб, многоузловой зоб, включая РЩЖ) на результат предоперационной радиоизотопной диагностики, что соответствует данным ряда зарубежных авторов [12, 13]. При этом данный фактор актуален только в случаях типичного расположения образования ОЩЖ в непосредственной близости от ЩЖ с соответствующими структурными изменениями, а в случаях атипичного расположения образований ОЩЖ практически не влияет на результаты радиоизотопной диагностики.

В результате обширного поиска предикторов, ассоциированных с интенсивностью накопления РФП при планарной скintiграфии и ОФЭКТ/КТ (а соответственно, и с вероятностью обнаружения образований ОЩЖ), не обнаружено таковых среди следующих морфологических и ИГХ-маркеров: клеточный состав образований ОЩЖ (с преобладанием оксифильных клеток/главных клеток/смешанным вариантом строения ОЩЖ) [14, 15], индекс пролиферативной активности Ki-67 и степень экспрессии ПТГ, П-гликопротеина и циклина D1 (по данным экспрессии специфических маркеров в результате ИГХ-исследования) [16–19]. Также в нашем исследовании не установлено статистически значимого влияния содержания ПТГ, кальция общего и ионизированного, 25(ОН)-D в крови на интенсивность накопления РФП при планарной скintiграфии и ОФЭКТ/КТ [16, 18, 20, 21]. Тем самым частично не подтверждаются результаты, представленные в ранее опубликованных работах, описывавших меньшие выборки пациентов.

На уровне статистической тенденции можно говорить о положительной связи между интенсивностью экспрессии антимитохондриальных антител при ИГХ-исследовании в удаленных ОЩЖ и высокой степенью накопления РФП при планарной скintiграфии и ОФЭКТ/КТ [13]. Ввиду отсутствия других доступных способов определения митохондриальной активности нами были использованы антими-

тохондриальные антитела, которые могут не в полной мере отражать число митохондрий и их активность при ИГХ-исследовании, эта гипотеза требует дальнейших исследований, в качестве доступной и неинвазивной методики определения митохондриальной активности in vivo возможно применение комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии с различными радиотрейсерами (например, 18F-BnTP/18F-BCPP-EP и др.).

Таким образом, на изученной нами выборке основным фактором, положительно ассоциированным со степенью накопления РФП при планарной скintiграфии и ОФЭКТ/КТ, является объем образований ОЩЖ по данным УЗИ. При этом сопутствующая структурная патология ЩЖ отрицательно ассоциирована со степенью накопления РФП. Учитывая эти данные, возможно выбрать наиболее информативный метод визуализации второй линии (ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-МИБИ либо КТ с контрастным усилением) у пациентов с ПГПТ при и планировании минимально инвазивной паратиреоидэктомии.

Ограничения исследования

Основным недостатком исследования является ограниченная срок выполнения научно-исследовательской работы выборка пациентов, недоступность комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии с ¹⁸F-холином (или ¹¹C-метионином) ввиду крайне низкой распространенности этого исследования в России, а также отсутствие исследования кальциурии и альбумин-скорректированного кальция крови в качестве рутинного теста для всех пациентов с подозрением на ПГПТ в нашей выборке.

Заключение

Фактором, положительно ассоциированным со степенью накопления РФП при планарной скintiграфии и ОФЭКТ/КТ, является объем образований ОЩЖ, в том числе определенный при УЗИ. При линейных размерах образования ОЩЖ более 5 мм вероятность умеренного/высокого накопления ^{99m}Tc-МИБИ при планарной скintiграфии и ОФЭКТ/КТ, а соответственно, и вероятность обнаружения образований ОЩЖ возрастает. При многомерном анализе установлено, что предположительным предиктором сниженного захвата ^{99m}Tc-МИБИ в образованиях ОЩЖ является наличие сопутствующей структурной патологии ЩЖ. В совокупности полученные результаты могут персонализировать алгоритм топической диагностики образований ОЩЖ у пациентов с ПГПТ.

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

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

Вклад авторов. К.Ю. Слащук, М.В. Дегтярев – концепция и дизайн исследования, написание текста, оформление иллюстраций, сбор и обработка материалов; П.О. Румянцев – концепция и дизайн исследования, написание текста; Л.С. Селиванова – сбор материалов, написание текста; О.Ю. Реброва – статистический анализ данных, написание текста, дизайн исследования, оформление иллюстраций, редактирование текста; А.Р. Елфимова – статистический анализ данных, написание текста, оформление иллюстраций; Н.Г. Мокрышева – дизайн исследования, редактирование текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования или получение и анализ данных, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. K.Yu. Slashchuk, M.V. Degtyarev – the concept and design of the study, writing the text, designing illustrations, collecting and processing materials; O.N. Rumyantsev – concept and design of the study, writing the text; L.S. Selivanova – collection of materials, writing the text; O.Yu. Rebrova – statistical data analysis, text writing,

study design, illustration design, text editing; A.R. Elfimova – statistical data analysis, text writing, illustration design; N.G. Mokrysheva – study design, text editing.

Источник финансирования. Работа проведена в рамках клинической апробации Минздрава России «Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии» (№2018-4-1), выполняемой на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 2018 по 2020 г.

Funding source. The work is a part of a clinical approbation of the Ministry of Health of the Russian Federation "Providing medical care to patients with primary and secondary hyperparathyroidism based on hybrid technologies of radionuclide imaging and gamma-guided surgery" (No. 2018-4-1), performed in the National Medical Research Center for Endocrinology in the period from 2018 to 2020.

The authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept and design of the study or the acquisition and analysis of data, preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Этическая экспертиза. Работа выполнена при одобрении Локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», протокол №22 от 13.12.2017 г. Все участвовавшие в исследовании пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia (protocol No. 22 dated 12.13.2017) Written consent was obtained

from the all patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Выражение признательности. Авторы выражают сердечную благодарность сотрудникам ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, принимавшим участие в исследовании, – радиологам и медицинским физикам (С.С. Серженко, А.А. Бубнов, А.А. Трухин, Я.И. Си-рота), хирургам (Н.С. Кузнецов, И.В. Ким, Д.Г. Бельевич, В.Э. Ванушко, К.В. Ланцаков, А.Н. Гадзыра, Д.А. Деркач), специалистам по ультразвуковой диагностике (С.М. Захарова, Т.В. Солдатова, А.М. Артемова), эндокринологам (А.К. Еремкина, Ю.А. Крупинова, А.М. Горбачева, Е.О. Мамедова, Л.К. Дзеранова и др.), патоморфологам (А.Ю. Абросимов), сотрудникам клинко-диагностической лаборатории (Л.В. Никанкина и др.), а также директору института клинической эндокринологии Е.А. Трошиной и заместителю директора Центра по научной работе Г.А. Мельниченко.

Acknowledgements. The authors signify their heartfelt gratitude to the staff of the National Medical Research Center for Endocrinology, who took part in the study – radiologists and medical physicists (S.S. Serzhenko, A.A. Bubnov, A.A. Trukhin, Ya.I. Sirota), surgeons (N.S. Kuznetsov, I.V. Kim, D.G. Beltsevich, V.E. Vanushko, K.V. Lanschakov, A.N. Gadzyra, D.A. Derkach), specialists in ultrasound diagnostics (S.M. Zakharova, T.V. Soldatova, A.M. Artemova), endocrinologists (A.K. Eremkina, Yu.A. Krupinova, A.M. Gorbachev, E.O. Mamedova, L.K. Dzeranova and others), pathologists (A.Yu. Abrosimov), employees of the clinical diagnostic laboratory (L.V. Nikankina and others), as well as the director of the Institute of Clinical Endocrinology E.A. Troshina and Deputy Director of the Center for Scientific Work G.A. Melnichenko.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sudhaker D. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):773-80. DOI:10.1016/j.beem.2018.12.003
- Wong KK, Fig LM, Gross MD, et al. Parathyroid adenoma localization with ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Comm.* 2015;36(4):363-75. DOI:10.1097/MNM.0000000000000262
- Taieb D, Hindie E, Grassetto G, et al. Parathyroid scintigraphy: When, how, and why? A concise systematic review. *Clin Nucl Med.* 2012;37(6):568-74. DOI:10.1097/RLU.0b013e318251e408
- Zhou J, Lu DY, Xia L, Cheng XJ. Diagnosis performance of ^{99m}Tc-MIBI and multimodality imaging for hyperparathyroidism. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* 2017;37(4):582-6. DOI:10.1007/s11596-017-1776-y
- Robin P, Klein R, Gardner J, et al. Quantitative analysis of technetium-99m-sestamibi uptake and washout in parathyroid scintigraphy supports dual mechanisms of lesion conspicuity. *Nucl Med Commun.* 2019;40(5):469-76. DOI:10.1097/MNM.0000000000000996
- Parathyroid Scintigraphy A Technologist's Guide Contributors. EANM Guidelines, 2005. Available at: https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech_guide_pt_sci.pdf Accessed: 14.02.2022.
- Mariani G, Gulec SA, Rubello D, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med.* 2003;44(9):1443-58.
- Pons F, Torregrosa JV, Fuster D. Biological factors influencing parathyroid localization. *Nucl Med Commun.* 2003;24(2):121-4. DOI:10.1097/00006231-200302000-00003
- Sencar ME, Sakiz D, Unsal IO, et al. Serum Vitamin D Level Does not Affect The Sensitivity of Parathyroid Adenoma Localization Tests. *Sci Rep.* 2019;9(1):12035. DOI:10.1038/s41598-019-48536-z
- Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959-68. DOI:10.1001/jamasurg.2016.2310
- Calva-Cerqueira D, Smith BJ, Hostetler ML, et al. Minimally invasive parathyroidectomy and preoperative MIBI scans: correlation of gland weight and preoperative PTH. *J Am Coll Surg.* 2007;205(4 Suppl.):38-44. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.322
- Erbil Y, Kapran Y, İşsever H, et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with ^{99m}Tc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2008;195(1):34-9. DOI:10.1016/j.amjsurg.2007.01.040
- Elgazzar AH, Anim JT, Dannoon SF, Farhaly MM. Ultrastructure of Hyperfunctioning Parathyroid Glands: Does it Explain Various Patterns of ^{99m}Tc-sestamibi Uptake. *World J Nucl Med.* 2017;16(2):145-9. DOI:10.4103/1450-1147.203073
- Bleier BS, LiVolsi VA, Chalian AA, et al. Technetium Tc 99m sestamibi sensitivity in oxyphil cell-dominant parathyroid adenomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(7):779-82. DOI:10.1001/archotol.132.7.779
- Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, et al. Relationship of technetium Tc 99m sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:493-8. DOI:10.1001/archotol.131.6.493
- Gupta Y, Ahmed R, Happerfield L, et al. P-glycoprotein expression is associated with sestamibi washout in primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2007;94(12):1491-5. DOI:10.1002/bjs.5882
- Pinero A, Rodriguez JM, Martínez-Barba E, et al. Tc99m-sestamibi scintigraphy and cell proliferation in primary hyperparathyroidism: a causal or casual relationship? *Surgery.* 2003;134(1):41-4. DOI:10.1067/msy.2003.158
- Sun SS, Shiau YC, Lin CC, et al. Correlation between P-glycoprotein (P-gp) expression in parathyroid and Tc-99m MIBI parathyroid image findings. *Nucl Med Biol.* 2001;28(8):929-33. DOI:10.1016/S0969-8051(01)00259-1
- Yamaguchi S, Yachiku S, Hashimoto H, et al. Relation between technetium 99m-methoxyisobutylisocitrate accumulation and multidrug resistance protein in the parathyroid glands. *World J Surg.* 2002;26(1):29-34. DOI:10.1007/s00268-001-0177-2
- Mshelia DS, Hatutale AN, Mokgoro NP, et al. Correlation between serum calcium levels and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2012;32(1):19-24. DOI:10.1111/j.1475-097X.2011.01048.x
- Silov G, Ozdal A, Erdoğan Z, et al. The relationship between technetium-99m-methoxyisobutylisocitrate parathyroid scintigraphy and hormonal and biochemical markers in suspicion of primary hyperparathyroidism. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2013;22(1):8-13. DOI:10.4274/Mirt.21931

Статья поступила в редакцию /
The article received: 03.11.2021

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Собственный опыт применения ленватиниба у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в условиях реальной клинической практики на базе ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62»

М.В. Волконский✉, Р.С. Жихорев, Т.А. Макаркина, В.М. Филиппова, Ю.В. Васильева, А.А. Акопян, Т.А. Железкова
ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) наиболее частая злокачественная опухоль печени, исходящая из гепатоцитов. Согласно официально опубликованным статистическим данным, в Москве за 2019 г. число взятых на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественных новообразований С22 составило 329 человек, из них выявлены активно 6,7%. Абсолютное число таких больных, находившихся на учете на конец года, – 716, что составляет 5,7% на 100 тыс. населения. Индекс накопления контингентов – 2,2 (средний показатель по России составляет 1,5). При этом с IV стадией были 43,1% пациентов. Летальность на 1-м году с момента установки диагноза составила 53,9% (по России этот показатель – 66,5%). Лекарственная системная терапия является методом выбора при ГЦР, не подлежащем хирургическому вмешательству и локальным методам лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности ленватиниба у пациентов с установленным диагнозом ГЦР в Центре Амбулаторной Онкологической Помощи ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» в условиях реальной клинической практики. В анализ включены 15 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом ГЦР, которые получали лечение ленватинибом. Для 11 (73,3%) пациентов ленватиниб был назначен в качестве 1-й линии терапии.

Результаты. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,2 мес для всей группы наблюдения. Выживаемость без прогрессирования после 1-й линии терапии была наибольшей – 12,3 мес. Частота контроля над заболеванием – 86,6%. Наиболее клинически значимыми нежелательными явлениями были нейтропения 2-й степени, тромбоцитопения 2-й степени, анемия 2-й степени, артериальная гипертензия 2–3-й степени. Ленватиниб имел управляемый профиль безопасности. Медианная доза составила 10,9 мг.

Заключение. Проведенный анализ подтверждает данные исследования REFLECT об эффективности ленватиниба как у сохраненных пациентов, так и у пациентов со значимым (более 50% паренхимы) поражением печени в спектре сопутствующей патологии.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, реальная клиническая практика, ленватиниб

Для цитирования: Волконский М.В., Жихорев Р.С., Макаркина Т.А., Филиппова В.М., Васильева Ю.В., Акопян А.А., Железкова Т.А. Собственный опыт применения ленватиниба у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в условиях реальной клинической практики на базе ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62». Современная Онкология. 2022;24(1):106–109. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201477

Информация об авторах / Information about the authors

✉Волконский Михаил Викторович – канд. мед. наук, врач-химиотерапевт ГБУЗ МГОБ №62. E-mail: mux19@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4060-5015

Жихорев Роман Сергеевич – врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0003-2281-7380

Макаркина Татьяна Андреевна – врач-химиотерапевт ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0002-1000-4262

Филиппова Виктория Михайловна – врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0003-1990-175X

Васильева Юлия Владимировна – врач-химиотерапевт ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0001-6394-1578

Акопян Аршак Александрович – врач-химиотерапевт ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0002-0893-9034

Железкова Татьяна Андреевна – врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0001-5049-6559

✉Mikhail V. Volkonsky – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital №62. E-mail: mux19@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4060-5015

Roman S. Zhikhorev – oncologist, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0003-2281-7380

Tatiana A. Makarkina – chemotherapist, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0002-1000-4262

Viktoria M. Filippova – oncologist, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0003-1990-175X

Yuliya V. Vasileva – chemotherapist, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0001-6394-1578

Arshak A. Akopyan – chemotherapist, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0002-0893-9034

Tatyana A. Zhelezkova – oncologist, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0001-5049-6559

Own Experience of Using Lenvatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice based on Moscow City Oncological Hospital №62

Mikhail V. Volkonsky✉, Roman S. Zhikhorev, Tatiana A. Makarkina, Viktoriia M. Filippova, Yuliya V. Vasileva, Arshak A. Akopyan, Tatyana A. Zhelezkova
Moscow City Oncological Hospital №62

Abstract

Background. Hepatocellular carcinoma (HCC) (hepatocarcinoma) is the most common (about 85% of cases) malignant liver tumor originating from hepatocytes. According to officially published statistics for the city of Moscow for 2019, 329 people were registered with the first-ever diagnosed C22 malignant neoplasms (liver and intrahepatic bile ducts, including 6.7% of those who were actively identified. The absolute number of such patients registered at the end of the year was 716, which is 5.7 per 100 000 of the population. The contingent accumulation index is 2.2 (the average for Russia is 1.5). With that, 43.1% of patients had stage IV. Mortality rate during the first year after diagnosis is 53.9% (in Russia on the whole, this value is 66.5%). Drug systemic therapy is the method of choice for HCC which is not subject to surgical intervention and local methods of treatment.

Materials and methods. A retrospective analysis of the efficacy and safety of lenvatinib in patients diagnosed with HCC was carried out in real clinical practice at the Outpatient Oncology Care Center of the Moscow City "Oncological Hospital №62". The data analysis covers the period from February 2016 to June 2021. The analysis included 15 patients with a morphologically verified diagnosis of HCC treated with lenvatinib. For the majority of patients, 11 (73.3%) patients received lenvatinib as first-line therapy.

Results. The median progression-free survival was 11.2 months for the entire observation group. In the first line of therapy, the PFS result was the highest and amounted to 12.3 months. The median dose received by patients was 10.9 mg. The level of disease control was 86.6%. The most clinically significant adverse events were grade 2 neutropenia, grade 2 thrombocytopenia, grade 2 asthenia, grade 2–3 hypertension. Lenvatinib had a manageable safety profile.

Conclusion. The performed analysis confirms the data of the REFLECT study on the efficacy of lenvatinib both in healthy patients and in patients with a spectrum of comorbidities with significant (more than 50% of the liver parenchyma) liver damage.

Keywords: hepatocellular cancer, real clinical practice, lenvatinib

For citation: Volkonsky MV, Zhikhorev RS, Makarkina TA, Filippova VM, Vasileva YuV, Akopyan AA, Zhelezkova TA. Own Experience of Using Lenvatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma in Real Clinical Practice based on Moscow City Oncological Hospital №62. Journal of Modern Oncology. 2022;24(1):106–109. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201477

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) (гепатоцеллюлярная карцинома, печеночно-клеточный рак) – наиболее частая (около 85% случаев) злокачественная опухоль печени, исходящая из гепатоцитов [1].

Наряду с международной классификацией стадий злокачественных новообразований TNM (Tumor, Nodus, Metastasis), которая отражена в сборнике «Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации» под редакцией А.Д. Каприна, применяется и Барселонская система стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer classification) – усовершенствованная классификация ГЦР, которая учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние пациента и предполагаемую эффективность лечения [2].

Согласно официально опубликованным статистическим данным, в Москве за 2019 г. число взятых на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественных новообразований C22 (печень и внутрипеченочные желчные протоки) составило 329 человек, из них выявленных активно 6,7%. Абсолютное число таких больных, находившихся на учете на конец года, – 716, что составляет 5,7% на 100 тыс. населения. Индекс накопления контингентов – 2,2 (средний показатель по России – 1,5). При этом с IV стадией были 43,1% пациентов. Летальность на 1-м году с момента установления диагноза составила 53,9% (по России этот показатель – 66,5%).

Тем временем летальность в Москве для данной категории пациентов – 26,3%, что ниже среднего по России (37,3%) и по Центральному Федеральному округу (31%). Это косвенно

может свидетельствовать о предоставлении качественной медицинской помощи и эффективной маршрутизации пациентов в Москве [3].

Согласно рекомендациям (National Comprehensive Cancer Network, European Association for the Study of the Liver–European Organisation for Research and Treatment of Cancer, American Association for the Study of Liver Diseases, Российского общества клинической онкологии и др.), лекарственная системная терапия является методом выбора при ГЦР, не подлежащем хирургическому вмешательству и локальным методам лечения. Системная таргетная терапия длится до появления объективных (подтвержденных компьютерной и магнитно-резонансной томографией) признаков прогрессирования заболевания, явлений непереносимой токсичности или декомпенсации сопутствующих [1]. При этом основной целью медикаментозного лечения является увеличение выживаемости и контроль роста опухоли [4–7].

Согласно утвержденным Минздравом России Клиническим рекомендациям по гепатоцеллюлярной карциноме, в 1-й линии системной терапии ГЦР рекомендуется сорафениб или леватиниб [1].

Леватиниб является ингибитором тирозинкиназных рецепторов, избирательно подавляющим киназную активность рецептора фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) – VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4). Леватиниб также оказывает ингибирующее воздействие на другие тирозинкиназные рецепторы, задействованные в проангиогенных и онкогенных механизмах, включая рецепторы фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor receptors – FGFR 1, 2, 3, 4), α -рецептор тромбоцитарного фактора

роста (PDGFR α), а также тирозинкиназные рецепторы *KIT* и *RET*¹.

Режим применения ленватиниба зависит от исходного веса пациента: для пациентов с массой тела ≥ 60 кг лечение начинается с дозы 12 мг/сут однократно, для пациентов с массой тела менее 60 кг – с разовой суточной дозы 8 мг.

Основное регистрационное исследование ленватиниба для терапии пациентов с резектабельным ГЦР – это исследование REFLECT. Первоначальный дизайн non-inferiority REFLECT предполагал достижение первичной конечной точки не меньшей эффективности по общей выживаемости. Медиана общей выживаемости оказалась схожей при использовании как сорафениба, так и ленватиниба, хотя в численном выражении лучший показатель зафиксирован при применении ленватиниба (13,6 мес для ленватиниба vs 12,3 мес для сорафениба; отношение рисков – ОР 0,92, 95% доверительный интервал – ДИ 0,79–1,06) [7]. Анализ вторичных конечных точек: выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 7,4 мес для ленватиниба vs 3,7 мес для сорафениба; ОР 0,66, 95% ДИ 0,57–0,77 [7].

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения ленватиниба у пациентов с установленным диагнозом ГЦР в Центре Амбулаторной Онкологической Помощи ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» в условиях реальной клинической практики. Анализ данных охватывает период с февраля 2016 по июнь 2021 г.

В исследование включили 15 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом ГЦР, которые получали лечение ленватинибом. У всех больных диагноз гистологически верифицирован, функция печени и почек удовлетворительная, статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – 1–2.

Хирургическое лечение в анамнезе прошли 5 (33,3%) пациентов, 10 (66,7%) не имели в анамнезе предшествующего оперативного вмешательства. У 2 (13,3%) пациентов зафиксирован ГЦР после трансплантации печени.

Больным назначали таргетную терапию препаратом ленватиниб, дозу рассчитывали в зависимости от массы тела пациента. Больные с весом выше 60 кг получали 12 мг/сут, больные с массой тела менее 60 кг – 8 мг/сут. В случае развития клинически значимой токсичности, возникновения нежелательных явлений 3-й степени и выше по классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0, дозу редуцировали согласно инструкции по применению препарата. Терапия ленватинибом продолжалась до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отказа пациента от продолжения лечения. Пациенты получали терапию в амбулаторных условиях, включая регулярные осмотры и контрольные исследования в соответствии с принятыми стандартами лечения.

Средний возраст пациентов составил 63 года (44–84). Соматический статус по шкале ECOG 0–1 имели 13 (86,7%) пациентов, ECOG 2 – 2 (13%) пациента. Распределение по исходному состоянию функции печени: функциональный статус А по классификации Чайлда–Пью был у 12 (80%) пациентов, статус В – у 3 (20%). Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Исходный уровень альфа-фетопротеина (АФП) меньше 400 нг/мл отмечен у 6 (40%) пациентов, у 4 (26,7%) этот уровень был более 400 нг/мл, у 1/3 пациентов такие данные отсутствовали.

У 7 (46,7%) пациентов было отмечено внепеченочное распространение заболевания, у 8 (53,3%) внепеченочного распространения очагов зафиксировано не было. При этом среди внепеченочно распространенных метастазов отмечены следующие локализации: кости, подкожные метастазы.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов
Table 1. Baseline characteristics of patients

Параметр	Значение
Медиана возраста	63 ($\pm 10,1$) года
Количество внесенных карт	15
Медиана веса	70 ($\pm 11,2$) кг

Таблица 2. Зависимость ВБП от наличия гепатита
Table 2. PFS on the presence of hepatitis

Гепатит	Медиана ВБП, мес
Гепатит В, С	7,0
Без вирусного гепатита	13,2

Таблица 3. Нежелательные явления и частота их проявления
Table 3. Adverse events and their frequency

Нежелательное явление любой степени тяжести	Количество пациентов	Частота, %
Артериальная гипертензия	9	60
Ладонно-подошвенный синдром	6	40
Токсический гепатит	2	13,3
Повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы	1	6,7
Сыпь	1	6,7

У 5 (33,3%) пациентов в анамнезе – подтвержденный гепатит С, у 2 (13,3%) – гепатит В, 8 (53,3%) не имели гепатита В или С в анамнезе.

Для 11 (73,3%) пациентов ленватиниб назначали в качестве 1-й линии терапии. Сорафениб получили 3 (20%) пациента в 1-й линии предшествующей терапии, 1 (6,7%) получил 2 линии предшествующей терапии (сорафениб и регорафениб).

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность ленватиниба в условиях реальной клинической практики Московской городской онкологической больницы №62.

Анализ

Для оценки эффективности использовали следующие критерии:

- частота объективного ответа;
- ВБП.

Отдаленные результаты лечения, такие как однолетняя, трех-, пятилетняя выживаемость, общая выживаемость, в нашем анализе не оценивались. Для оценки противоопухолевого ответа применяли различные методы диагностики, рутинно используемые в клинической практике, – компьютерную и магнитно-резонансную томографию. Ответ опухоли на лечение оценивали по модифицированным критериям ответа солидных опухолей на лечение (modified response evaluation criteria in solid tumors – mRECIST). Оценку безопасности терапии определяли путем регистрации нежелательных явлений и их градации по CTCAE 5.0

Результаты

Эффективность

Медиана ВБП составила 11,2 мес (1–24 мес) и рассчитывалась как время от начала терапии до прогрессирования или смерти от любой причины.

После прогрессирования на ленватинибе 20% пациентов получили последующие линии системной терапии (ниволумабом, регорафенибом). При этом причины, по которым пациенты не получили последующие линии терапии,

¹Инструкция по медицинскому применению препарата ленватиниб ЛП 003398, утвержденная 30.12.2020. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6709.htm Ссылка активна на 15.01.2022.

не анализировались. В 1-й линии результат по ВБП был наибольшим и составил 12,3 мес.

У 2 (13,3%) пациентов при получении ленватиниба в качестве наилучшего был зафиксирован частичный ответ, у 73,3% удалось достичь стабилизации при оценке по критериям mRECIST. Частота контроля над заболеванием – 86,6%.

Чтобы определить клинические предикторы эффективности ленватиниба, проведено сравнение ВБП в зависимости от сопутствующего гепатита В или С (табл. 2), а также от наличия исходно повышенного уровня АФП.

При рассмотрении группы пациентов, имевших исходно повышенный уровень АФП, было отмечено, что при АФП более 400 нг/мл медиана ВБП составила 7,3 мес.

Хотелось бы также отметить, что 9 пациентов длительно получали терапию ленватинибом, более 7 мес. Медиана длительности терапии для них составила 14,3 мес.

Безопасность

Ленватиниб имел управляемый профиль безопасности. Медианная доза составила 10,9 мг. Наиболее клинически значимыми нежелательными явлениями были нейтропения 2-й степени, тромбоцитопения 2-й степени, анемия 2-й степени, артериальная гипертензия 2–3-й степени. Отмечены также явления интоксикации, снижения аппетита, сыпь 2–3-й степени, обострение артрита. Наиболее частые нежелательные явления указаны в табл. 3.

Следует отметить, что немаловажным фактором в преодолении токсичности в клиническом наблюдении служил срок редукции от момента возникновения нежелательного явления. Чем раньше приостанавливали прием препарата или редуцировали дозу, тем быстрее разрешались побочные явления. Снижение эффективности терапии при редукции дозы в настоящем исследовании не выявлено.

Заключение

Проведенный анализ, во-первых, подтверждает данные исследования REFLECT об эффективности ленватиниба как у сохраненных пациентов, так и у пациентов со значимым (более 50% паренхимы) поражением печени в спектре сопутствующей патологии. Во-вторых, ВБП в 1-й линии в исследовании более чем в 1,5 раза превышала ВБП в исследовании REFLECT (12,3 мес vs 7,4 мес).

Нужно отметить, что ограничениями этого исследования являлись малая выборка, одноцентровый анализ и отсутствие группы сравнения. Как и в исследовании REFLECT, пациенты имели возможность получать в дальнейшем и другие линии терапии, что не позволяет делать вывод об эффективности 1-й и последующей линий в отношении общей выживаемости. Полученные и описанные выше результаты способствуют дальнейшему изучению ленватиниба в монотерапии и в комбинации с ингибиторами контрольных точек в 1-й линии терапии в качестве комбинаторного партнера, который позволяет преодолевать иммунологическую задержку и усиливать иммунную презентацию за счет достижения быстрого противоопухолевого ответа. Выделить какую-либо узкую категорию пациентов, которые получают максимальную пользу от ленватиниба, нам не удалось. Следует отметить, что назначение препарата возможно пациентам в статусе ECOG 2 и со спектром сопутствующей патологии при своевременной коррекции нежелательных явлений.

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

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

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

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

Источник финансирования. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Эйсай. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Funding source. This publication has been prepared with the financial support of Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ассоциация онкологов России; Российское общество клинической онкологии; Российское общество рентгенологов и радиологов. Клинические рекомендации Минздрава России. Рак печени (гепатоцеллюлярный), 2020. Режим доступа: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_pecheni.pdf Ссылка активна на 18.01.2022 [Assotsiatsiia onkologov Rossii; Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii; Rossiiskoe obshchestvo rentgenologov i radiologov. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Rak pecheni (gepatotselliuliarnyi), 2020. Available at: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_pecheni.pdf Accessed: 18.01.2022].
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.019
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шакшадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. PA Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020].
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90. DOI:10.1056/NEJMoa0708857
5. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70285-7
6. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol.* 2012;57(4):821-9. DOI:10.1016/j.jhep.2012.06.014
7. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-73. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30207-1

Статья поступила в редакцию /
The article received: 07.02.2022

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Современный подход к лечению онко-ассоциированных венозных тромбоэмболических осложнений

С.А. Федоров^{✉1}, Л.М. Целоусова², А.П. Медведев¹, Р.А. Дерябин², С.В. Гамаюнов²

¹ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева», Нижний Новгород, Россия;

²ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Онко-ассоциированные венозные тромбоэмболические осложнения являются одной из основных злободневных проблем в системе практического здравоохранения. Обладая пересекающимися патогенетическими механизмами развития, тромбоэмболические осложнения сопровождают онкологический процесс и зачастую выступают в качестве его манифестирующего признака. Лечение онко-ассоциированных венозных тромбоэмболических осложнений является непростой задачей, что определяется множественностью патогенетических механизмов нарушений системы гемостаза в рассматриваемой когорте больных, угрожающих развитием как тотальной тромбоэмболии легочной артерии, так и фатальных кровотечений. Кроме особенностей фаз лечения, их продолжительности важным моментом лечения онко-ассоциированных тромбозов является ограниченный перечень рекомендованных препаратов, а также разрешенные режимы их дозирования. В статье анализируются результаты исследований, направленных на изучение эффективности апиксабана в лечении онко-ассоциированных тромбоэмболических осложнений. В настоящий момент «золотым стандартом» лечения венозных тромбоэмболических осложнений является далтепарин. Однако низкая комплаентность в использовании далтепарина приводит к преждевременному завершению лечения или самостоятельному переходу пациента на альтернативные препараты. Появление прямых пероральных антикоагулянтов существенно изменило парадигму лечения в этой морбидной группе пациентов, оставив при этом ряд нерешенных вопросов.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, онко-ассоциированные осложнения, антикоагулянты, апиксабан, далтепарин

Для цитирования: Федоров С.А., Целоусова Л.М., Медведев А.П., Дерябин Р.А., Гамаюнов С.В. Современный подход к лечению онко-ассоциированных венозных тромбоэмболических осложнений. Современная Онкология. 2022;24(1):110–114. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201443

В настоящее время венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), объединяющие в своей патогенетической структуре тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), являются наиболее дискуссионными и нерешенными разделами современной медицины. Подобная ситуация определяется крайне высокими показателями заболеваемости и летальности, а также отсутствием единой тактики диагностики и лечения. По данным Всемирной организации здравоохранения, ТЭЛА является одним из наиболее распространенных и угрожающих заболеваний сердечно-сосудистой системы, имеющих тенденцию к прогрессивному характеру роста. На территории Российской Федерации ТЭЛА является основной причиной внезапной сердечной смерти. На основании данных современной литературы можно отметить, что пороговые эпидемиологические значения ТЭЛА находятся в диапазоне от 0,5–2 случаев на 1 тыс. населения, достигая 10 случаев на 1 тыс. населения в группе пациентов пожилого и старческого возраста, удваиваясь с каждым последующим десятилетием [1].

Куда более удручающей выглядит ситуация в группе пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО),

в группе которых риск развития ВТЭО увеличивается в 4–7 раз [2]. По данным ряда исследователей, от 4 до 20% больных онкологического профиля сталкиваются с ВТЭО, что во многом ухудшает клинический исход от проводимой противоопухолевой терапии, а также определяет неблагоприятный исход заболевания [3]. В свою очередь, примерно у 10% больных с идиопатическими ВТЭО в течение 1 года после эпизода верифицируется тот или иной вид онкопатологии [4]. Результаты проспективного многоцентрового исследования GARFIELD-VTE, базируемого на опыте наблюдения более 10 тыс. больных с ВТЭО из 28 стран мира, продемонстрировали, что около 1/2 исследуемых погибли вследствие прогрессирования онкологических заболеваний [5]. Результаты исследования J. Blom и соавт. показали, что риски развития ВТЭО увеличиваются в 7 раз среди пациентов со ЗНО, особенно в течение первых месяцев с момента верификации онкозаболевания, а также при наличии отдаленных метастазов [6]. Согласно данным регистра СИРЕНА, у 17,1% респондентов на момент включения в исследование верифицировано ЗНО [7]. В работе P. Prandoni и соавт. активный онкологический процесс имел место у 181

Информация об авторах / Information about the authors

✉Федоров Сергей Андреевич – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «СККБ им. акад. Б.А. Королева». E-mail: Sergfedorov1991@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5930-3941; SPIN-код: 3574-8749; Author ID: 937586

Целоусова Лада Максимовна – сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО НОКОД. ORCID: 0000-0002-6005-2684

Медведев Александр Павлович – д-р мед. наук, проф., сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «СККБ им. акад. Б.А. Королева». ORCID: 0000-0003-1757-5962

Дерябин Роман Александрович – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО НОКОД. ORCID: 0000-0002-6099-644X

Гамаюнов Сергей Викторович – канд. мед. наук, онколог ГБУЗ НО НОКОД. ORCID: 0000-0002-0223-0753

✉Sergey A. Fedorov – Cand. Sci. (Med.), Korolev Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital. E-mail: Sergfedorov1991@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5930-3941; SPIN code: 3574-8749; Author ID: 937586

Lada M. Tselousova – cardiovascular surgeon, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center. ORCID: 0000-0002-6005-2684

Alexander P. Medvedev – D. Sci. (Med.), Prof., Korolev Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-1757-5962

Roman A. Deryabin – Cand. Sci. (Med.), Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center. ORCID: 0000-0002-6099-644X

Sergey V. Gamayunov – Cand. Sci. (Med.), Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center. ORCID: 0000-0002-0223-0753

A modern approach to the treatment of cancer-associated venous thromboembolic complications: a lecture

Sergey A. Fedorov^{✉1}, Lada M. Tselousova², Alexander P. Medvedev¹, Roman A. Deryabin², Sergey V. Gamayunov²

¹Korolev Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia;

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Cancer-associated venous thromboembolic complications are one of the main topical problems in the system of practical healthcare. Having overlapping pathogenetic mechanisms of development, thromboembolic complications accompany the oncological process and often act as its manifesting sign. Treatment of onco-associated venous thromboembolic complications is not an easy task, which is determined by the multiplicity of the pathogenetic mechanisms of hemostatic system disorders in the cohort of patients under consideration, who are threatened both in terms of the development of total PE and fatal bleeding. In addition to the features of the treatment phases, their duration, an important point in the treatment of cancer-associated thrombosis is a limited list of recommended drugs, as well as the permitted dosage regimens. The article analyzes the results of research aimed at studying the effectiveness of apixaban in the treatment of cancer-associated thromboembolic complications. Now the "gold standard" for the treatment of venous thromboembolic complications is dalteparin. However, low compliance in the use of dalteparin leads to premature termination of treatment or the patient's independent transition to alternative drugs. The appearance of direct oral anticoagulants has significantly changed the treatment paradigm in this morbid group of patients, while leaving a number of unresolved issues.

Keywords: venous thromboembolic complications, cancer-associated complications, anticoagulants, apixaban, dalteparin

For citation: Fedorov SA, Tselousova LM, Medvedev AP, Deryabin RA, Gamayunov SV. A modern approach to the treatment of cancer-associated venous thromboembolic complications: a lecture. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):110–114. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201443

из 842 пациентов, включенных в исследование по поводу ВТЭО. При этом авторы отметили, что кумулятивная частота рецидива ТЭЛА составила 20,7% (95% доверительный интервал – ДИ 15,6–25,8%) против 6,8% (95% ДИ 3,9–9,7%) у пациентов без онкологии при соотношении рисков 3,2 (95% ДИ 1,9–5,4) [8]. Помимо тромбоемболических осложнений весомым фактором, определяющим клинический прогноз, являлось наличие геморрагических осложнений, наблюдающихся у 12,4% (95% ДИ 6,5–18,2%) больных с неопроцессом против 4,9% (95% ДИ 2,5–7,4%) пациентов группы сравнения при соотношении рисков 2,2 (95% ДИ 1,2–4,1) [8]. Анализ результатов исследования позволил выявить прямую зависимость между частотой развития ВТЭО и степенью генерализации онкологического процесса. Так, частота развития ВТЭО увеличивалась до 2 раз в группе больных с начальными стадиями онкопатологии, возрастая в 5–7 раз среди больных с генерализованными процессами [8]. В работе В. Hutten и соавт., основанной на опыте наблюдения 1303 больных, в том числе 264 человек с активными формами ЗНО, отмечено, что частота рецидивов ВТЭО у онкопациентов составляет 27,1 случая против 9 случаев из группы сравнения на 100 пациенто-лет [9]. В рекомендациях Американского общества гематологов декларируются данные о том, что около 20% всех ВТЭО развивается в группе больных онкологического профиля, определяя летальность до 50% рассматриваемых пациентов. При этом оговаривается четкая взаимосвязь между частотой ВТЭО и гистологическими особенностями онкологического заболевания, его локализацией, а также используемыми методами химио- и лучевой терапии [1]. Таким образом, проанализировав данные современной литературы, можно отметить наличие коррелятивной зависимости между ВТЭО и ЗНО, что говорит о наличии генетической предрасположенности между обозначенными нозологическими единицами. В реальной клинической практике ВТЭО сопровождают онкологический процесс и зачастую являются его манифестирующим проявлением. Несмотря на то, что подобная взаимосвязь отмечена еще в 1867 г. Арманом Труссо, многие вопросы, касающиеся этиологических и патогенетических аспектов развития ВТЭО, остаются открытыми.

Лечение онко-ассоциированных ВТЭО является крайне непростой задачей, что определяется множественностью патогенетических механизмов нарушений системы гемостаза в рассматриваемой когорте больных, угрожающих развитием как тотальной ТЭЛА, так и фатальных кровотечений. Так, наличие ЗНО определяет увеличение минимального срока использования антикоагулянтной терапии до 6 мес, с пролонгацией терапии в зависимости от степени активности ЗНО (наличие отдаленных метастатических очагов и/или продолжающаяся специфическая терапия). Кроме особенностей фаз лечения, их продолжительности важным моментом лечения онко-ассоциированных тромбозов является ограниченный перечень рекомендованных препаратов, а также разрешенные режимы их дозирования [1, 2]. На протяжении длительного времени «золотым стандартом» лечения онко-ассоциированных ВТЭО являлось использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Подобная парадигма предопределена ошеломляющими результатами исследования CLOT, опубликованными в 2003 г. В рамках проведенного исследования показано, что применение далтепарина в дозе 200 МЕ на 1 кг массы тела в течение 1 мес лечения с последующим переходом на схему 150 МЕ на 1 кг массы тела в течение последующих 5 мес в сравнении со стандартной схемой лечения антагонистами витамина К позволяет снизить риски рецидивов ВТЭО на 52% [9]. Несмотря на обнадеживающие перспективы, использование НМГ сопряжено с рядом трудностей, основной из которых является парентеральный способ введения, определяющий низкую комплаентность проводимому лечению. Согласно данным А. Khorana и соавт., 6-месячный курс лечения с использованием НМГ завершают около 37% больных против 61% пациентов с пероральными лекарственными формами [10]. Именно внедрение пероральных антикоагулянтов в клиническую практику существенно расширило горизонты лечения онко-ассоциированных ВТЭО.

Исследование AMPLIFY, направленное на изучение эффективности и безопасности применения апиксабана в сравнении со стандартной схемой использования эноксапарина с последующим переходом на антагонисты витамина К, продемонстрировало возможность использования апиксабана в группе пациентов онкологического профиля. Так, из

5395 рандомизированных больных 169 (3,1%) человек имели активный рак на момент включения в исследование, а 365 (6,8%) имели рак в анамнезе. В группе больных с активным онкологическим процессом частота рецидива ВТЭО составила 3,7 и 6,4% (относительный риск – ОР 0,56, 95% ДИ 0,13–2,37), тогда как частота больших кровотечений составила 2,3 и 5,0% оцениваемых пациентов соответственно (ОР 0,45, 95% ДИ 0,08–2,46). В подгруппе пациентов с перенесенной онкологией в анамнезе частота рецидива ВТЭО составила 1,1% в подгруппе апиксабана и 6,3% в подгруппе эноксапарин/варфарин (ОР 0,17, 95% ДИ 0,04–0,78); значительное кровотечение произошло у 0,5 и 2,8% пролеченных пациентов соответственно (ОР 0,20, 95% ДИ 0,02–1,65). Таким образом, на основании полученных результатов сделан вывод о перспективе использования апиксабана в группе больных онкологического профиля [11].

Следующим этапом в изучении клинической эффективности и безопасности использования апиксабана в рассматриваемой когорте больных стало проведение ряда специализированных рандомизированных клинических исследований, а именно: ADAM VTE и CARAVAGGIO.

Исследование ADAM VTE преследовало цель доказать безопасность использования апиксабана в сравнении с далтепарином, поэтому его основной конечной точкой явились большие кровотечения. В проводимое исследование включены 300 пациентов, рандомизированных на 2 группы по 150 человек в зависимости от выбранной схемы лечения. Следует отметить, что 13 пациентов (5 человек из группы апиксабана и 8 из группы далтепарина) исключены из исследования по причине отсутствия инициации терапии. Медиана лечения составила 5,78 мес для групп апиксабана и 5,65 мес для групп далтепарина. По результатам исследования отмечено, что апиксабан превосходит далтепарин как по клинической эффективности, так и по безопасности. Так, в группе использования апиксабана не отмечено ни одного случая большого кровотечения против 2 (1,4%) случаев в контрольной группе ($p=0,138$). В свою очередь частота рецидива ВТЭО в исследуемой группе составила 1 (0,7%) случай против 9 (6,3%) случаев в группе далтепарина. Что касается оценки летальности в рассматриваемых группах больных, то статистически значимых отличий не получено [12].

Исследование CARAVAGGIO в сравнении с ADAM VTE сфокусировано на изучении клинической эффективности использования стандартной схемы апиксабана в сравнении с далтепарином в рамках 6-месячного курса лечения онко-ассоциированных ВТЭО [13]. В исследование включены 1170 человек из 115 исследовательских центров с активным ЗНО, а также лица с ЗНО в анамнезе, у которых на момент включения верифицированы ВТЭО. Все испытуемые рандомизированы в соотношении 1:1 на основании интерактивной онлайн-системы исходя из типа ВТЭО (тромбоз глубоких вен или ТЭЛА), а также активности ЗНО. Следует отметить, что данное исследование является единственным среди работ со схожим дизайном, из которого исключены больные с первичными или метастатическими ЗНО головного мозга. Средняя продолжительность назначенного лечения составила 178 дней (межквартильный диапазон от 106 до 183) в группе апиксабана и 175 дней (межквартильный диапазон от 79 до 183) в группе далтепарина ($p=0,15$).

Рецидив ВТЭО отмечен у 32 (5,6%) из 576 пациентов в группе апиксабана и у 46 (7,9%) из 579 больных в группе далтепарина (ОР 0,63, 95% ДИ 0,37–1,07; $p<0,001$ для гипотезы «не меньшей эффективности»; $p=0,09$ для превосходства). Большие геморрагические осложнения имели место у 22 (3,8%) респондентов в исследуемой группе и у 23 (4,0%) испытуемых в контрольной группе (0,82; 95% ДИ 0,40–1,69; $p=0,60$). При этом в контрольной группе не отмечено ни одного фатального кровотечения в сравнении с 2 летальными случаями в группе далтепарина. Кроме того, проанализировав частоту геморрагических осложнений в рассматриваемых группах больных, исследователи не отметили роста желудочно-кишечных кровотечений в группе апиксабана – 11 (1,9%) человек против

13 (2,2%) пациентов контрольной группы, – что является важным выводом, существенно расширяющим применение апиксабана в группе пациентов высокого ургентного профиля.

Достоинством исследования CARAVAGGIO является и тот факт, что это первое исследование апиксабана в группе пациентов онкологического профиля, в котором не прослеживается отрицательная динамика. Так, анализ среднесрочных результатов лечения, проведенный на 210-е сутки от момента начала лечения, продемонстрировал летальность 135 (23,4%) пациентов в группе апиксабана против 153 (26,4%) больных в группе далтепарина. Среди основных причин смертельного исхода преобладало прогрессирование ЗНО (85,2% в группе апиксабана и 88,2% в группе далтепарина). В рассматриваемых группах больных по 4 летальных случая, определенных рецидивом ВТЭО, и по 2 смерти, обусловленных большими кровотечениями. При этом авторы исследования отмечают, что фатальные геморрагические осложнения в группе пациентов, принимающих апиксабан, развились более чем через 3 сут после отмены приема препарата, что говорит о неоднозначности полученных результатов [12].

Заключение

Подводя итоги приведенных данных, можно отметить, что новые исследования по применению апиксабана в группе пациентов онкологического профиля говорят о его клинической эффективности и безопасности в сравнении с «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии ВТЭО в рассматриваемой группе больных. Использование апиксабана не уступает далтепарину по частоте рецидива ВТЭО, а также имеет сопоставимые риски геморрагических осложнений, в том числе желудочно-кишечных. Последнее заключение выгодно отличается от результатов предыдущих исследований, демонстрирующих более высокие показатели геморрагических осложнений при использовании других прямых пероральных антикоагулянтов в сравнении с далтепарином в аналогичной когорте респондентов. Таким образом, использование апиксабана, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями, существенным образом расширяет горизонты лечения пациентов с онко-ассоциированными ВТЭО. Удобный режим приема препарата, ровным счетом как и низкие тромботические и геморрагические риски, определяют повышенную приверженность заинтересованных пациентов проводимой терапии, что особенно актуально в отношении вторичной профилактики ВТЭО, проводимой в ряде случаев неопределенно долго. Снижение количества онко-ассоциированных ВТЭО и, как следствие, снижение летальности от ТЭЛА определит повышение возможностей противоопухолевой химио- и лучевой терапии, а также повысит качество жизни онкологических больных.

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

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

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

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

Источник финансирования. Статья опубликована при поддержке компании Pfizer. Мнение авторов может отличаться от мнения компании Pfizer.

Funding source. This study was supported by Pfizer. The authors' opinion may differ from that of Pfizer.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693-738. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001830
- Резолюция Совета экспертов по диагностике, профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у больных со злокачественными новообразованиями. *Флебология.* 2018;12(1):57-9 [Resolution of the anel of Expert on Diagnostics, Prevention, and Treatment of Venous Thromboembolism (VTE) in Patients with Malignant Neoplasms. *Flebologiya.* 2018;12(1):57-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/flebo201812157-59
- Шакарьянц Г.А., Буданова Д.А., Лобастов К.В., и др. Лечение и вторичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Кардиология.* 2020;60(3):71-9 [Shakaryants GA, Budanova DA, Lobastov KV, et al. Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Kardiologiya.* 2020;60(3):71-9 (in Russian)].
- Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2021;11(3s2-2):145-55 [Somonova OV, Antukh EA, Vardanian AV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu tromboembolicheskikh oslozhnenii u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennye opukholi.* 2021;11(3s2-2):145-55 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47
- Weitz JI, Haas S, Ageno W, et al. Global Anticoagulant Registry in the Field – Venous Thromboembolism (GARFIELD-VTE). *Thromb Haemost.* 2016;116(06):1172-9. DOI:10.1160/TH16-04-0335
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715-22. DOI:10.1001/jama.293.6.715
- Эрлих А.Д., Атаканова А.Н., Неешпапа А.Г., и др. Российский регистр острой тромбоэмболии легочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):3849 [Erlikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):3849 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3849
- Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulation treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484-8. DOI:10.1182/blood-2002-01-0108
- Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3078-83. DOI:10.1200/JCO.2000.18.17.3078
- Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer.* 2013;119:648-55.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(12):2187-91. DOI:10.1111/jth.13153
- McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411-21. DOI:10.1111/jth.14662; PMID: 31630479
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-607. DOI:10.1056/NEJMoa1915103; PMID: 32223112



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022

Качество и продолжительность жизни как основные приоритеты пациентов с распространенным раком молочной железы, получающих лекарственную терапию. Результаты социологического исследования

А.А. Коломейцева^{✉1}, С.Е. Бокова²

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²МОД «Движение против рака», Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Метастатический РМЖ остается неизлечимым заболеванием, основными целями лечения которого являются увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества.

Цель. Оценить приоритеты пациентов с диагнозом «Рак молочной железы» в рамках социологического исследования.

Материалы и методы. Впервые представлены основные результаты социологического исследования пациенток с диагнозом «Рак молочной железы», проведенного Межрегиональным общественным движением «Движение против рака». Данный анализ отражает потребности пациентов, получающих терапию по поводу РМЖ в различных регионах РФ. Всего было опрошено 675 человек, к анализу допущено 662 анкеты.

Результаты. В рейтинге желаний пациентов в отношении результатов лечения независимо от региона и длительности течения болезни лидирующие позиции заняли улучшение качества жизни (46,2%) и увеличение продолжительности жизни (46,4%). В рейтинге предпочтений относительно получаемой терапии 1-е место заняла ценность: «Важно сохранить хорошее самочувствие, работоспособность и возможность жить полноценно» (39,1%).

Заключение. Основными приоритетами пациентов с диагнозом «Рак молочной железы», получающих лекарственную терапию в рамках проведенного социологического исследования, являются увеличение продолжительности жизни и сохранение ее качества на высоком уровне.

Ключевые слова: рак молочной железы, ингибиторы CDK 4/6, качество жизни, продолжительность жизни

Для цитирования: Коломейцева А.А., Бокова С.Е. Качество и продолжительность жизни как основные приоритеты пациентов с распространенным раком молочной железы, получающих лекарственную терапию. Результаты социологического исследования. Современная Онкология. 2022;24(1):115–118. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201440

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является социально значимым заболеванием, занимая лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости у женщин [1]. От 5 до 10% пациентов на момент установления диагноза имеют отдаленные метастазы, и примерно у 25–30% они появятся после проведенного радикального лечения по поводу ранней стадии [2, 3]. Течение болезни и результаты лечения зависят прежде всего от биологического подтипа опухоли [4, 5]. Немаловажное значение имеют распространенность опухолевого процесса, возраст и соматический статус пациента [6]. В настоящее время метастатический РМЖ остается неизлечимым заболеванием, основными целями терапии которого являются увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества [7].

У большинства пациенток диагностируется люминальный HER2-отрицательный фенотип РМЖ [6]. Длительное течение болезни у этой подгруппы больных диктует необходимость применения такой лекарственной терапии, которая способствует не только увеличению продолжительности жизни, но и сохранению ее удовлетворительного качества,

физической и трудовой активности пациентки и эмоциональному благополучию.

В лечении люминальных подтипов HER2-отрицательного распространенного РМЖ в последние годы достигнуты большие успехи. Прежде всего это связано с появлением и внедрением в клиническую практику таргетных препаратов – ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6 (CDK 4/6), белков, участвующих в клеточном цикле и пролиферации клеток [8]. При добавлении к гормонотерапии (ГТ) эти препараты существенно и статистически значимо увеличили медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП), а в ряде исследований – и продолжительность жизни пациентов по сравнению с использованием только ГТ [9–15]. Такие комбинации имеют безусловные преимущества перед классической цитостатической терапией и ГТ, так как обладают не только высокой эффективностью, но и благоприятным и управляемым профилем токсичности и позволяют сохранить высокие показатели качества жизни.

Еще в 1990 г. Американское общество клинической онкологии (ASCO) объявило качество жизни вторым по важности критерием эффективности лечения больных после об-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Коломейцева Алина Андреевна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром поликлиники МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: almed2002@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6762-9511; SPIN-код: 1899-8316

Бокова Светлана Евгеньевна – председатель Исполнительного комитета МОД «Движение против рака», чл. Общественного совета при Минздраве России по проведению независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями. E-mail: bokova-se@list.ru; ORCID: 0000-0002-2189-0175

✉Alina A. Kolomeytseva – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: almed2002@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6762-9511; SPIN code: 1899-8316

Svetlana E. Bokova – Chairman, Movement against Cancer, Memb., Public Council. E-mail: bokova-se@list.ru; ORCID: 0000-0002-2189-0175

Quality of life and overall survival are primary priorities of patients with advanced breast cancer: results of sociological research

Alina A. Kolomeytseva¹, Svetlana E. Bokova²

¹Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

²Interregional Social Movement "Movement against Cancer", Moscow, Russia

Abstract

Background. Breast cancer is the most common cancer in women. Metastatic breast cancer is an incurable disease, the main treatment goals of which are to increase overall survival and improve quality of life.

Aim. To assess the priorities of patients with breast cancer in the framework of a sociological study.

Materials and methods. For the first time, the main results of a sociological study of patients diagnosed with breast cancer, conducted by the Interregional Public Movement "Movement Against Cancer" in October–November 2021. This analysis reflects the needs of patients with breast cancer in various regions of the Russian Federation. A total of 675 people were interviewed, 662 questionnaires were allowed for analysis.

Results. In the rating of patients' desires regarding the results of treatment, regardless of the region and the duration of the course of the disease, the leading positions were taken by "improved quality of life" (46.2%) and "increased life expectancy" (46.4%). In the rating of preferences regarding the therapy received, the first place was taken by the value "It is important to maintain good health, working capacity and the ability to live a full life" (39.1%).

Conclusion. The priority for all patients diagnosed with breast cancer is an effective and safe treatment that will ensure a good health and performance and safe a high quality of life for a long time.

Keywords: breast cancer, CDK 4/6 inhibitors, quality of life, overall survival

For citation: Kolomeytseva AA, Bokova SE. Quality of life and overall survival are primary priorities of patients with advanced breast cancer: results of sociological research. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):115–118.

DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201440

щей выживаемости (ОВ) [16]. С тех пор его оценка является одной из важных ключевых точек большинства рандомизированных клинических исследований и проводится с помощью стандартизованных опросников и шкал.

Оценка качества жизни в клинических исследованиях MONALEESA

В 2020 г. был представлен анализ качества жизни пациентов на основе объединенных данных клинических исследований MONALEESA (MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7), изучающих эффективность и безопасность комбинированной терапии рибосиклиба с различными гормональными препаратами в 1 или 2-й линии терапии люминального HER2-отрицательного метастатического РМЖ. Примечательно, что во всех 3 исследованиях было показано статистически значимое увеличение медианы ОВ при добавлении рибосиклиба к ГТ [9–13]. Целью данного анализа было оценить время до ухудшения общего состояния здоровья, а также показателей болевого синдрома, утомляемости, физического, эмоционального и социального функционирования не менее чем на 10% по шкале Европейской организации по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC QLQ-C30). Оказалось, что комбинированная терапия с включением рибосиклиба способствовала более длительному сохранению общего качества жизни по сравнению с плацебо (относительный риск – ОР 0,789, 95% доверительный интервал – ДИ 0,664–0,937). Кроме того, усиление болевого синдрома, время до ухудшения эмоционального и социального функционирования по крайней мере на 10% при терапии рибосиклибом наступало позднее, чем на ГТ + плацебо. Авторы анализа делают вывод, что комбинированная терапия рибосиклибом и ГТ не только приводит к увеличению ОВ, но и значимо влияет на сохранение удовлетворительного качества жизни пациенток с люминальным HER2-отрицательным распространенным РМЖ [17].

Отдельное внимание стоит уделить анализу качества жизни, связанного со здоровьем пациенток, участвовавших в клиническом исследовании MONALEESA-7. Это исследование было посвящено изучению эффективности и

переносимости рибосиклиба при добавлении к ГТ у молодых пациенток в пре- и перименопаузе. Приоритетные задачи лечения этой социально активной группы больных – не только продлить жизнь, но и сохранить возможность полноценно работать, строить карьеру, заботиться о детях. Для оценки качества жизни были использованы опросник EORTC QLQ-C30 и шкала EQ-5D-5L. У пациенток, получавших рибосиклиб + ГТ, отмечено статистически значимое удлинение времени до ухудшения общесоматического статуса $\geq 10\%$ в сравнении с плацебо + ГТ (ОР 0,67, 95% ДИ 0,52–0,86). Удлинение времени до ухудшения $\geq 10\%$ по причине болевого синдрома было больше в группе рибосиклиба + ГТ по сравнению с группой плацебо + ГТ (ОР 0,65, 95% ДИ 0,45–0,92). Таким образом, качество жизни, связанное со здоровьем, удалось поддерживать дольше у пациенток, получавших рибосиклиб + ГТ в сравнении с группой плацебо + ГТ [18].

В условиях реальной клинической практики врачи редко используют опросники для оценки показателей качества жизни пациентов в процессе проводимого лечения. В связи с этим интерес представляют результаты социологического исследования пациентов с диагнозом «Рак молочной железы» в условиях лечебно-реабилитационного процесса [19].

Цель исследования – оценка приоритетов пациентов с диагнозом «Рак молочной железы» в процессе течения болезни и получаемой лекарственной терапии.

Материалы и методы

Социологическое исследование проводилось Межрегиональным общественным движением «Движение против рака» в октябре–ноябре 2021 г. одновременно во всех округах Российской Федерации. Всего было опрошено 675 человек, к анализу допущено 662 анкеты. Реализация цели осуществлялась посредством прямого интервьюирования пациентов с РМЖ «face to face». В структуру интервью для оценки субъектных отношений пациентов к системе «болезнь–здоровье» помимо открытых вопросов использовались опросники «Личностный дифференциал» и психометрический тест С. Деллиндера.

Таблица 1. Распределение респондентов по дате установления диагноза РМЖ (вся выборка)
Table 1. Distribution of respondents by date of diagnosis of breast cancer (entire sample)

Дата установления диагноза	Число пациентов	%
Год назад и менее	189	28,5
2–3 года назад	227	34,3
4–6 лет назад	151	22,8
7–10 лет назад	63	9,5
Более 10 лет назад	32	4,8
Всего	662	100

Результаты

Распределение пациенток по возрастным группам представлено на рис. 1.

Из рис. 1 видно, что наименьшее число пациенток с РМЖ – в возрасте моложе 18 лет, а наибольшее – в возрастных группах от 18 до 34 лет (35,3%) и от 35 до 49 лет (26,4%).

У большинства пациенток (34,3%) длительность заболевания с момента установления диагноза соответствовала 2–3 годам, 28,5% респондентов диагноз поставлен 1 год назад и менее, 22,8% больных узнали о своем диагнозе 4–6 лет назад, и лишь 14,3% пациенток имели длительный анамнез болезни (более 7 лет). Данные по длительности заболевания у пациенток представлены в табл. 1.

В рейтинге желаний пациенток в отношении результатов лечения, независимо от региона и длительности течения болезни, лидирующие позиции заняли улучшение качества жизни (46,2%) и увеличение продолжительности жизни (46,4%). На 3-м месте с очень большим отрывом от первых лидирующих позиций находится ответ «результатом лечения должно стать облегчение моего заболевания» (11,5%). Ответы: «результатом лечения должна стать стабилизация моего состояния» (7,1%) и «результатом лечения должно стать уменьшение размеров опухоли» (5,9%) заняли 4 и 5-е места рейтинга с близкими результатами. Рейтинг ожиданий пациенток в отношении желаемого результата лечения представлен на рис. 2.

Примечательно, что пациентки, живущие в Санкт-Петербурге, Новосибирске, Владимире, Пятигорске и Владивостоке, важнейшим результатом лечения считают именно улучшение качества жизни, отдавая 2-е место увеличению ее продолжительности.

В рейтинге предпочтений относительно получаемой терапии первое место заняла ценность «важно сохранить хорошее самочувствие, работоспособность и возможность жить полноценно». Эту ценность считают приоритетной почти 40% респондентов. Второе место заняла ценность «важно, чтобы меня лечили наиболее подходящей мне терапией». Эти две ценности считаются приоритетными более чем у 60% пациенток. «Заранее знать побочные эффекты терапии» хотят 18% пациенток, для 10,9% пациенток важно «получать лечение по стандартам и клиническим рекомендациям», и лишь 7,1% больных хотят «знать альтернативные методы терапии заболевания». Причем пациентки со стажем болезни до 10 лет желают получить лечение, способствующее сохранению хорошего самочувствия и полноценной жизни, тогда как в группе пациенток со стажем заболевания более 10 лет приоритетной ценностью является знание возможных побочных эффектов лечения.

Рейтинг предпочтений пациенток относительно получаемой терапии представлен на рис. 3.

Обсуждение

Длительный анамнез течения болезни, осознание пациенткой «присутствия» злокачественной опухоли в организме, симптомы, связанные с развитием резистентности и прогрессированием заболевания, токсичность применяемых противоопухолевых препаратов являются мощными пси-

Рис. 1. Распределение респондентов по возрастным группам (% от общего количества).
Fig. 1. Distribution of respondents by age groups (% of the total).

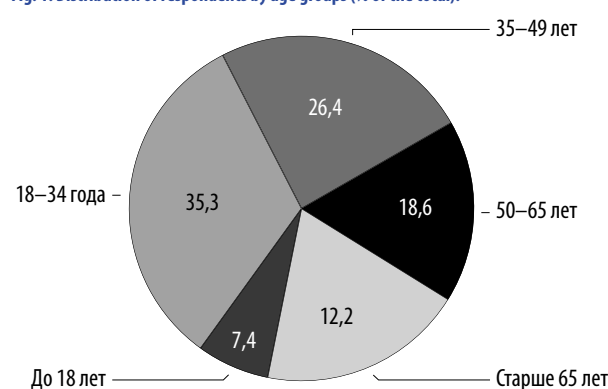


Рис. 2. Рейтинг желаемых результатов лечения.
Fig. 2. Rating of desired treatment outcomes.



Рис. 3. Рейтинг предпочтений пациенток в отношении получаемой терапии.
Ris. 3. Rating of patients' preferences regarding the therapy received.



хотравмирующими факторами, существенно ухудшающими качество жизни, приводящими к физическому и психологическому дискомфорту и социальной дезадаптации. Наличие в арсенале онкологов высокоэффективных и малотоксичных препаратов – неотъемлемая составляющая успешной лекарственной терапии больных распространенным РМЖ. Полученные данные оценки качества жизни пациенток, участвующих в рандомизированных клинических исследованиях, в совокупности с ранее представленными преимуществами в ВБП и ОВ свидетельствуют о том, что ГТ в сочетании с CDK4/6-ингибиторами является тем мощным терапевтическим оружием, которое удовлетворяет критериям эффективной и безопасной терапии для пациентов с наиболее часто встречающимся люминальным HER2-отрицательным РМЖ.

Социологическое исследование, проведенное Межрегиональным общественным движением «Движение против рака» в условиях рутинной клинической практики, было выполнено с участием пациенток с самой частой злокачественной патологией среди женского населения – РМЖ. Большинство респондентов – женщины в возрасте от 18 до 49 лет, то есть наиболее социально активный контингент пациенток. В рейтинге потребностей всех пациенток в отношении результатов лечения доминируют улучшение качества жизни, увеличение ее продолжительности, а в рейтинге предпочтений относительно получаемой терапии лидирующим

является сохранение возможности вести привычный образ жизни, ухаживать за детьми и сохранять активность в профессиональном плане.

Заключение

Открывшиеся в последние годы новые горизонты лекарственной терапии РМЖ значимо повлияли на течение болезни у этих пациенток, они соответствуют их основным требованиям к проводимому лекарственному лечению и позволяют улучшить отдаленные результаты лечения, длительное время сохраняя качество жизни на высоком уровне.

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow. 2020 (in Russian)].
2. Son BH, Ahn SH, Kwak BS, et al. The Recurrence Rate, Risk Factors and Recurrence Patterns after Surgery in 3700 Patients with Operable Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2006;9(2):134. DOI:10.4048/jbc.2006.9.2.134
3. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. EBCTG. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836–46. DOI:10.1056/NEJMoa1701830
4. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):412–24.
5. Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, et al. Measures of Outcome in Metastatic Breast Cancer: Insights From a Real-World Scenario. *Oncologist*. 2014;19(6):608–15.
6. Cuyin G, Mohanty M, Stenger K, et al. Prognostic Factors in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HR+/HER2-) Advanced Breast Cancer: A Systematic Literature Review. *Cancer Manag Res*. 2021;13:6537–66.
7. Артамонова Е.В. Лекарственное лечение метастатического рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011;4:46–54 [Artamonova EV. Lekarstvennoe lechenie metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy. *Opuholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2011;4:46–54 (in Russian)].
8. Choi YJ, Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases. *Oncogene*. 2014;33:1890–903. DOI:10.1038/onc.2013.137
9. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:514–24.
10. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol*. 2021;32(8):1015–24.
11. Hortobagyi G, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival results from the phase III MONALEESA-2 trial of postmenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer treated with endocrine therapy ± ribociclib. *Ann Oncol*. 2021;32(5):51283–346.
12. 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.
13. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, et al. Abstract PD2-04: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. *Cancer Res*. 2021;81(Suppl. 4):PD2-04. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-04
14. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116–24. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.4782
15. Turner N, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:1926–36.
16. Aaronson N, Cull A, Kaasa S, Sprangers M. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology. *Int J Ment Health*. 1994;23:75–96.
17. Fasching PA, Harbeck N, Jerusalem G, et al. 233P Association of quality of life (QOL) with overall survival (OS) in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) in the MONALEESA-3 (ML-3) and ML-7 trials. *Ann Oncol*. 2021;32(6):S460. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.516
18. Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920943065. DOI:10.1177/1758835920943065
19. Социологическое исследование субъект-объектных отношений больных раком молочной железы. Режим доступа: <http://www.rakpobedim.ru/press/news/socilogicheskoe-issledovanie-subekt-obektnykh-otnosheni> Ссылка активна на 11.03.2022 [Sotsiologicheskoe issledovanie sub"ekt-ob"ektnykh otnoshenii bol'nykh rakom molochnoi zhelezy. Available at: <http://www.rakpobedim.ru/press/news/socilogicheskoe-issledovanie-subekt-obektnykh-otnosheni> Accessed: 11.03.2022 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022

NGAL и KIM-1 – ранние мочевые биомаркеры нефротоксичности, опосредованной цисплатином: обсервационное исследование

К.С. Гречухина^{✉1,2}, Н.В. Чеботарева^{1,3}, Л.Г. Жукова², А.С. Дорофеев², Т.Н. Краснова¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Цисплатин широко используется в современной онкологической практике. Несмотря на высокую эффективность, лечение цисплатином сопряжено с высоким риском нефротоксичности, приводя к нарушению функции почек у 1/3 пациентов уже после первого введения. В рутинной практике маркером нарушения функции почек считается повышение уровня сывороточного креатинина, которое наблюдается при утрате 50% функции почек, в связи с чем поиск раннего маркера нефротоксичности остается актуальным. NGAL и KIM-1 – маркеры почечного повреждения, прогностическая ценность которых описана в кардиохирургической и реаниматологической практике: повышение концентрации этих маркеров в моче предшествует развитию почечного повреждения как ишемического, так и прямого токсического.

Цель. Оценить значимость NGAL и KIM-1 в моче в качестве ранних маркеров нефротоксичности цисплатина.

Материалы и методы. В исследование вошли 50 пациентов, получавших терапию цисплатином в комбинации с фторпиримидинами или паклитакселом. До начала лечения и в динамике в течение 8 нед с помощью критерия Фридмана оценивали артериальное давление, уровень креатинина, калия, мочевины в плазме крови, суточной протеинурии, уровень NGAL и KIM-1 в моче, скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Для оценки прогностической значимости NGAL и KIM-1 в развитии нефротоксичности использовали ROC-анализ.

Результаты. Отмечено статистически значимое нарастание уровня мочевины ($\chi^2=17,7$; df 4, $p=0,001$), калия ($\chi^2=42$; df 4, $p<0,001$), снижение СКФ ($\chi^2=32,3$; df 4, $p<0,001$), появление протеинурии ($\chi^2=50,4$; df 4, $p<0,001$). Концентрация NGAL и KIM-1 повышалась уже через неделю после начала терапии цисплатином, достигая максимума к 8-й неделе ($\chi^2=200$; df 4, $p<0,001$). Появление NGAL в концентрации 10,743 нг/мл и KIM-1 в концентрации 182,4 пг/мл на первой неделе от введения цисплатина позволяет предсказать развитие нефротоксичности к 8-й неделе с высокой чувствительностью (90,91%) и специфичностью (94,87%), AUC 0,96.

Заключение. Появление NGAL и KIM-1 в моче уже на первой неделе лечения позволяет предсказать развитие нефротоксичности – снижение СКФ менее 60 мл/мин к 8-й неделе терапии с высокой чувствительностью и специфичностью. Оба биомаркера могут рассматриваться как ранние прогностически значимые.

Ключевые слова: нефротоксичность, цисплатин, нежелательные явления, NGAL, KIM-1

Для цитирования: Гречухина К.С., Чеботарева Н.В., Жукова Л.Г., Дорофеев А.С., Краснова Т.Н. NGAL и KIM-1 – ранние мочевые биомаркеры нефротоксичности, опосредованной цисплатином: обсервационное исследование. Современная Онкология. 2022;24(1):119–124. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201285

Введение

Цисплатин представляет собой противоопухолевый препарат на основе платины, который широко используется на протяжении 40 лет в составе схем лечения злокачественных опухолей различных локализаций: рака яичка, опухолей головы и шеи, рака шейки матки, немелкоклеточного и мелко-клеточного рака легкого и т.д. [1].

Механизм действия цисплатина базируется на осуществлении прямого цитостатического эффекта. После либо осу-

ществления пассивной диффузии, либо попадания в клетку через транспортер меди CTR1 молекула препарата образует внутрипочечные и межпочечные «сшивки» внутри молекулы ДНК [2, 3].

Несмотря на высокую эффективность цисплатина в отношении опухолевых клеток, остаются два фактора, ограничивающие применение этого препарата в рутинной клинической практике: приобретенная резистентность и нежелательные явления, одним из которых является нефро-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Гречухина Катерина Сергеевна – аспирант каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

Чеботарева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2128-8560

Жукова Людмила Григорьевна – проф. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4848-6938

Дорофеев Алексей Сергеевич – мл. науч. сотр. лаб. научно-диагностических исследований и лаб. клинической иммунологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-9754-7579

Краснова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, зав. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7647-3942

✉Katerina S. Grechukhina – Graduate Student, Lomonosov Moscow State University, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

Natalia V. Chebotareva – D. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-2128-8560

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938

Alexey S. Dorofeev – Res. Assist., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0001-9754-7579

Tatiana N. Krasnova – Cand. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0002-7647-3942

NGAL and KIM-1 – early urinary biomarkers of nephrotoxicity mediated by cisplatin: Observational study

Katerina S. Grechukhina^{1,2}, Natalia V. Chebotareva^{1,3}, Liudmila G. Zhukova², Alexey S. Dorofeev², Tatiana N. Krasnova¹

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Cisplatin is widely used in modern oncological practice. Despite high efficacy treatment with cisplatin is conjugated with high risk of nephrotoxicity. Approximately one third of patients develop renal dysfunction after first injection of cisplatin. In clinical practice serum creatinine elevation is used as a marker of renal damage, which is observed after failure of 50% of kidney function. That is why the finding of early biomarker of nephrotoxicity is still an issue. NGAL and KIM-1 are markers of renal damage, the predictive value of which has been described in cardiac surgery and resuscitation practice: an increase in the concentration of these markers in urine precedes the development of renal damage, both ischemic and direct toxic.

Aim. To evaluate the role of NGAL and KIM-1 in urine as early markers of cisplatin nephrotoxicity.

Materials and methods. The study included 50 patients treated with cisplatin in combination with fluoropyrimidines or paclitaxel. Prior to treatment and over a period of 8 weeks, the Friedman test was used to assess blood pressure, plasma creatinine, potassium, urea levels, daily proteinuria, urine NGAL and KIM-1 levels, and glomerular filtration rate (GFR). ROC analysis was used to assess the prognostic significance of NGAL and KIM-1 in the development of nephrotoxicity.

Results. There was a statistically significant increase in the level of urea ($\chi^2=17.7$; df 4, $p=0.001$), potassium ($\chi^2=42$; df 4, $p<0.001$), a decrease in GFR ($\chi^2=32.3$; df 4, $p<0.001$), the appearance of proteinuria ($\chi^2=50.4$; df 4, $p<0.001$). The concentration of NGAL and KIM-1 increased already one week after the start of cisplatin therapy, reaching a maximum by 8 weeks ($\chi^2=200$; df 4, $p<0.001$). The appearance of NGAL at a concentration of 10.743 ng/ml and KIM-1 at a concentration of 182.4 pg/ml in the first week after administration of cisplatin allows predicting the development of nephrotoxicity by the 8th week with high sensitivity (90.91%) and specificity (94.87%), AUC 0.96.

Conclusion. The appearance of NGAL and KIM-1 in urine already in the first week of treatment allows predicting the development of nephrotoxicity – a decrease in GFR of less than 60 ml/min by the 8th week of therapy with high sensitivity and specificity. Both biomarkers can be considered early prognostically significant.

Keywords: nephrotoxicity, cisplatin, adverse events, NGAL, KIM-1

For citation: Grechukhina KS, Chebotareva NV, Zhukova LG, Dorofeev AS, Krasnova TN. NGAL and KIM-1 – early urinary biomarkers of nephrotoxicity mediated by cisplatin: Observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):119–124. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201285

токсичность [4]. Она описана на заре применения цисплатина в онкологической практике и до настоящего времени остается крайне значимой, поскольку встречается приблизительно у 30% пациентов, получивших одно введение препарата в дозе 50–100 мг/м² [1]. В ряде случаев повреждение почек на фоне терапии цисплатином является необратимым и лимитирует последующее применение химиопрепаратов в лечении пациентов, что является критически важным для их жизненного прогноза [1, 5]. Как правило, нефротоксичность проявляется снижением уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ), повышением уровня сывороточного креатинина и развитием протеинурии [6, 7].

Именно поэтому крайне важен поиск ранних биомаркеров, которые бы позволили прогнозировать развитие снижения СКФ до того, как повреждение почек станет необратимым. На текущий момент в качестве биомаркеров используется уровень сывороточного креатинина, однако он не может считаться «идеальным» и «ранним» биомаркером, поскольку повышение креатинина в плазме крови происходит после утраты около 50% функции почек [8].

По данным мировой литературы, мочевые биомаркеры NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) и KIM-1 (молекула повреждения почек-1) могут рассматриваться как многообещающие и потенциально актуальные в диагностике раннего почечного повреждения при проведении химиотерапии цисплатином. Показано, что экспрессия NGAL повышается в дистальных сегментах нефрона сразу же после ишемического или прямого токсического повреждения ткани почки [9–11]. Увеличение его концентрации прямо коррелирует с уровнем сывороточного креатинина, но при этом скорость нарастания значительно превышает

такую у креатинина. В настоящее время опубликованы данные, которые демонстрируют значимость NGAL как маркера острого почечного повреждения (ОПП) в кардиологической и реаниматологической практике [12–13].

Уровень KIM-1 в моче в свою очередь повышается либо при развитии ишемического повреждения, либо вследствие прямого нефротоксического действия [14]. Уже через 48 ч после реперфузионного повреждения можно обнаружить увеличение экспрессии KIM-1 в клетках проксимальных канальцев нефрона [15].

Цель исследования – оценить значимость NGAL и KIM-1 в моче в качестве ранних маркеров нефротоксичности цисплатина.

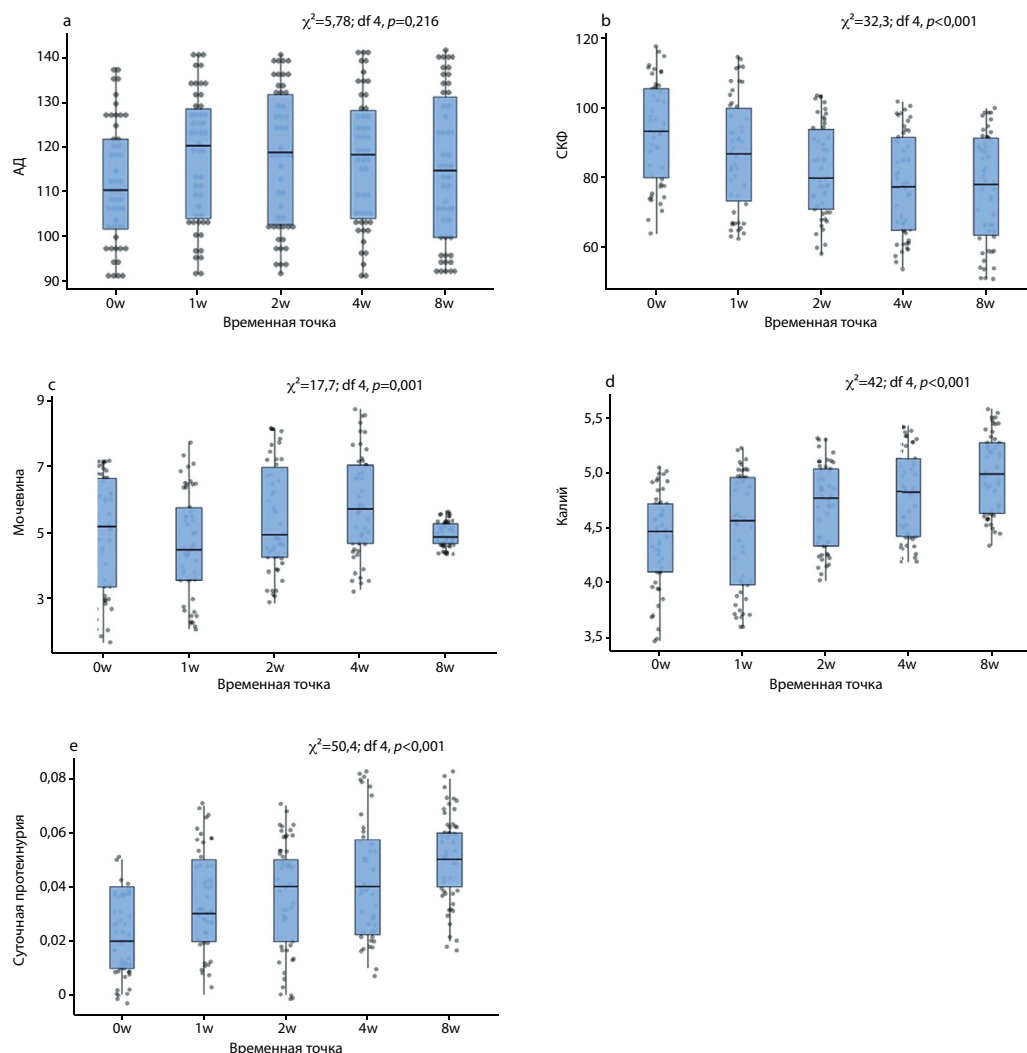
Проведение исследования было одобрено на заседании локального этического комитета при ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» (протокол №2/2020 от 17.02.2020).

Материалы и методы

В исследование вошли 50 пациентов, 48% (24) мужчин и 52% (26) женщин, получавших химиотерапию цисплатином в комбинации с химиопрепаратами, не обладающими выраженной нефротоксичностью: 5-фторурацил – 24% (n=12), капецитабин – 10% (5), паклитаксел – 66% (33). В исследование включались пациенты с различными локализациями опухолей (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра): рак носоглотки – 22% (11), рак гортани – 18% (9), рак пищевода – 10% (5), рак желудка – 20% (5), рак молочной железы – 32% (16), рак шейки матки – 8% (4). Медиана возраста пациентов составила 49 [24–75] лет. Критерием исключения стало исходное снижение расчетной СКФ (рСКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕП.

Рис. 1. Изменение уровня систолического АД (a), рСКФ (b), мочевины (c), калия (d), суточной протеинурии (e) в разных временных точках: 0 нед (0w), 1 нед (1w), 2 нед (2w), 4 нед (4w), 8 нед (8w) от начала терапии цисплатином.

Fig. 1. Dynamic of systolic arterial pressure (a), estimated glomerular filtration rate (b), urea (c), potassium (d), daily proteinuria (e) in sequential timepoints from the start of cisplatin therapy: 0 week (0w), 1 week (1w), 2 weeks (2w), 4 weeks (4w), 8 weeks (8w).



Оценивали пол, возраст больных, индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии до лечения, тип препарата-компаньона, локализацию опухоли.

Среди лабораторных параметров оценивали общий анализ крови (с определением гемоглобина – Hb и числа тромбоцитов), креатинин сыворотки крови с расчетом СКФ СКД-ЕРІ, уровень суточной протеинурии, мочевины сыворотки крови. В моче с помощью иммуноферментного анализа определяли концентрацию NGAL и KIM-1. Все показатели изучали до начала лечения и в динамике в следующих временных точках: через 1 нед от первого введения препарата (1w), 2 нед (2w), 4 нед (4w), 8 нед (8w).

Статистический анализ проводили с помощью программы Japovі (версия 2.0.0). При анализе выборки в связи с ненормальным распределением лабораторных и клинических показателей для статистической обработки использовали непараметрический критерий Фридмана. Для попарного анализа выборок использовали критерий Дарбина–Коновера. Для сравнения несвязанных выборок (анализ влияния препарата-компаньона или локализации опухоли) использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрической корреляции Спирмена. За статистически значимую разницу принимали значение $p < 0,005$.

Для оценки информативности NGAL и KIM-1 в моче в качестве ранних биомаркеров нефротоксичности применен

ROC-анализ, позволяющий оценить чувствительность и специфичность тестов с определением точки «отсечения». Сравнение ROC-кривых проводили с помощью оценки площади под кривыми – AUC.

Результаты

Артериальная гипертензия с повышением систолического артериального давления (АД) выше 130 мм рт. ст. и диастолического АД выше 90 мм рт. ст. развилась у 14 (28%) из 50 пациентов, однако различия не достигли статистической значимости ($\chi^2=5,78$; степень свободы df 4, $p=0,216$); рис. 1, a. При попарном сравнении отмечено достоверное увеличение уровня АД в первые 2 нед после начала терапии цисплатином ($p=0,034$).

Снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² на 8-й неделе лечения отмечено у 11 (22%) больных (рис. 1, b). Медиана рСКФ в группе составила 93,5 (межквартильный размах IQR 80,3–106,0) мл/мин/1,73 м² до начала лечения и 78,0 (IQR 63,5–91,5) мл/мин/1,73 м² к 8-й неделе от начала терапии. При этом статистически значимое снижение рСКФ отмечено уже через 14 дней с момента начала терапии ($p=0,003$).

Снижение рСКФ не зависело от препарата-компаньона: при сравнении групп (1 – 5-фторурацил, 2 – капецитабин, 3 – паклитаксел) между собой критерием Краскела–Уоллиса не отмечено значимой разницы ($\chi^2_{kw}=1,97$, $p=0,374$); рис. 2.

Рис. 2. Изменение СКФ в подгруппах пациентов, получавших терапию 5-фторурацилом (1), капецитабином (2), паклитакселем (3) в комбинации с цисплатином.

Fig. 2. Dynamics of eGFR in subgroups of patients treated with 5-fluorouracil (1), capecitabine (2), paclitaxel (3) in combination with cisplatin.

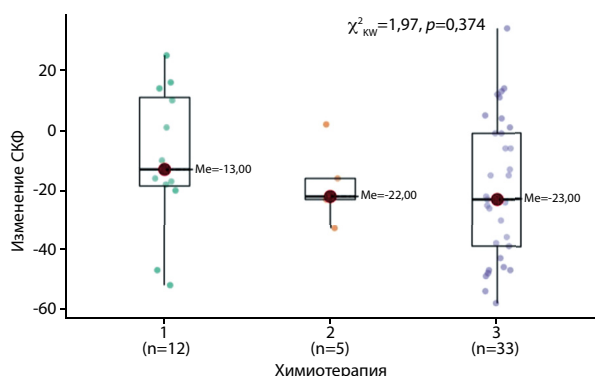
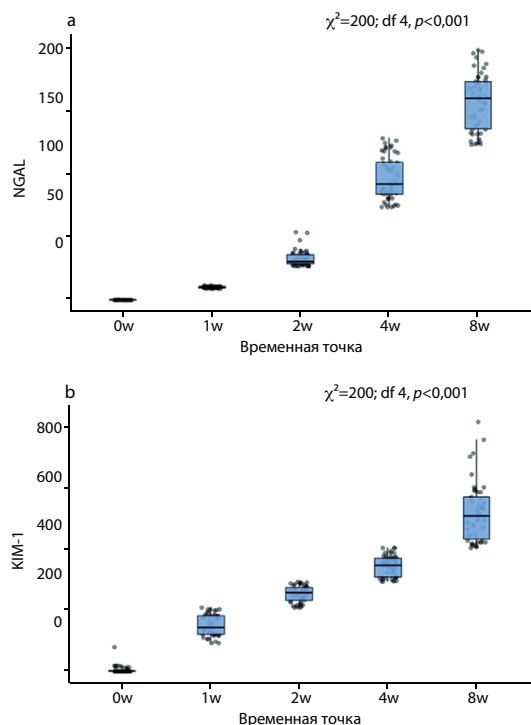


Рис. 3. Динамика уровня NGAL (a) и KIM-1 (b) в моче в разных временных точках: 0 нед (0w), 1 нед (1w), 2 нед (2w), 4 нед (4w), 8 нед (8w) от начала терапии цисплатином.

Fig. 3. Dynamics of urine NGAL (a) and KIM-1 (b) in sequential timepoints from the start of cisplatin therapy: 0 week (0w), 1 week (1w), 2 weeks (2w), 4 weeks (4w), 8 weeks (8w).



Уровень мочевины достоверно повышался через 4 нед с момента начала введения цисплатина ($p=0,003$). Медиана уровня мочевины в плазме крови составила 5,20 (IQR 3,40–6,68) ммоль/л до начала терапии и 4,90 (IQR 4,70–5,30) ммоль/л через 8 нед (рис. 1, c).

Также отмечено повышение уровня калия в плазме крови, которое достигло статистической значимости ($\chi^2=42$; df 4, $p<0,001$); рис. 1, d. Медиана уровня калия до начала лечения составила 4,47 (IQR 4,11–4,73) ммоль/л, а через 8 нед – 5,00 (IQR 4,64–5,29) ммоль/л, при этом статистически значимое повышение отмечено через 2 нед с момента начала терапии ($p<0,001$).

Закономерно отмечено нарастание суточной альбуминурии ($\chi^2=50,4$; df 4, $p<0,001$); рис. 1, e. Медиана суточной альбуминурии во всей выборке пациентов составила: 20 (IQR 10–40) мг/сут до начала лечения и 50 (IQR 40–60) мг/сут – через 8 нед лечения.

Таблица 1. Данные корреляционного анализа (p) между концентрациями биомаркеров NGAL и KIM-1 в моче, уровнем АД и рутинными лабораторными показателями

Маркер	АД	Мочевина	Альбумин	Калий	Нб	Тромбоциты	Протеинурия
NGAL 4w	0,880	0,056	0,591	0,265	0,497	0,411	0,906
KIM-1 4w	0,830	0,667	0,806	0,490	0,959	0,276	0,309
NGAL 8w	0,340	0,172	0,548	0,670	0,621	0,761	0,991
KIM-1 8w	0,391	0,401	0,714	0,271	0,586	0,286	0,200

Таблица 2. Информативность биомаркеров NGAL и KIM-1 в моче и точки «отсечения» (cut-off) для прогнозирования нефротоксичности цисплатина

	Cut-off, нг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	Индекс Юдена
NGAL 1w	10,743	90,91	94,87	0,96	0,858
KIM-1 1w	182,4	90,91	94,87	0,96	0,858
NGAL 2w	29,365	100	48,72	0,70	0,487
KIM-1 2w	277,02	90,91%	94,87	0,96	0,858

Анемия выявлена у всех обследованных пациентов на 8-й неделе лечения цисплатином ($\chi^2=163$; df 4, $p<0,001$), при этом у всех пациентов уровень Нб составил менее 105 г/л. Медиана Нб во всей выборке пациентов составила 129,0 (IQR 117,0–139,0) г/л до начала терапии и 93,3 (IQR 89,6–97,4) г/л через 8 нед терапии, при этом статистически значимое снижение уровня Нб отмечено через 7 дней с момента начала терапии ($p<0,001$).

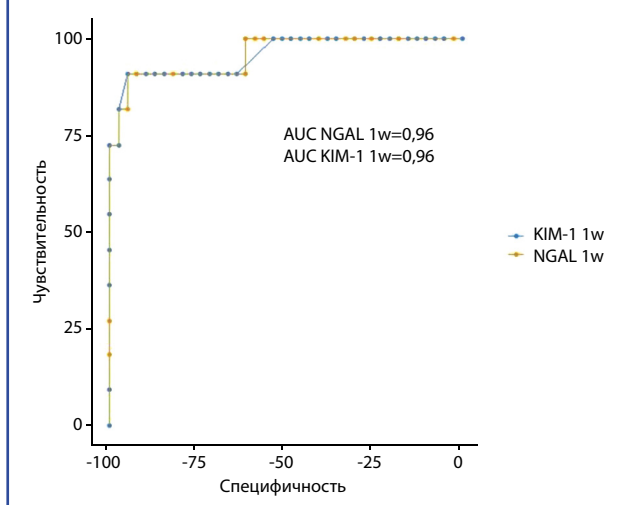
При оценке NGAL в моче в динамике отмечено нарастание его уровня ($\chi^2=200$; df 4, $p<0,001$), при этом значимое повышение отмечено уже через 1 нед после введения препарата ($p<0,001$). До начала лечения медиана уровня NGAL в моче составила $1,00 \times 10^{-4}$ нг/мл, т.е. следовые количества в моче, а через 8 нед терапии отмечено более значимое повышение 160,0 (IQR 136,0–174,0) нг/мл (рис. 3, a).

Уровень KIM-1 в моче также прогрессивно нарастал в течение 8 нед от начала терапии ($\chi^2=200$; df 4, $p<0,001$), причем значимая разница достигнута, как и в случае с NGAL, уже через 7 дней после первого введения ($p<0,001$). До начала лечения медиана уровня биомаркера KIM-1 в моче составила 0,00 пг/мл, а через 8 нед терапии – 509,00 (IQR 435,0–572,0) пг/мл (рис. 3, b).

При выполнении корреляционного анализа не отмечено достоверной связи ни с одним из лабораторных или клинических показателей с увеличением концентрации биомаркеров NGAL или KIM-1 к 4-й или 8-й неделе после начала терапии цисплатином (табл. 1).

При выполнении ROC-анализа для прогнозирования снижения рСКФ на фоне терапии цисплатином установлено, что риск нефротоксичности к 8-й неделе терапии нарастает при повышении уровня NGAL в моче выше 10,743 нг/мл (AUC 0,96) и KIM-1 – выше 182,4 пг/мл (AUC 0,96) уже на первой неделе терапии (табл. 2, рис. 4). Ценность мочевых биомаркеров для прогнозирования нефротоксичности сохранялась также и на 2-й неделе терапии.

Рис. 4. Кривые (ROC) прогноза нефротоксичности цисплатина к 8-й неделе после начала терапии при повышении в моче NGAL выше 10,743 нг/мл и KIM-1 выше 182,4 пг/мл в конце первой недели терапии.
Fig. 4. Prognostic ROC-curves of cisplatin nephrotoxicity at 8 weeks after start of therapy with cut-off points NGAL 10.743 ng/ml and KIM-1 182.4 pg/ml at 1w timepoint.



Обсуждение

Нефротоксичность, ассоциированная с терапией цисплатином, остается актуальной проблемой на протяжении всего времени использования препарата в клинической практике. В нашем исследовании среди 50 включенных пациентов снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² зарегистрировано у 22% (11) пациентов. По данным литературы, у 1/3 пациентов развивается повреждение почек на фоне цисплатинсодержащих схем химиотерапии в течение 3 мес [5]. Мы не получили статистически значимых различий в подгруппах пациентов, получавших разные препараты-компаньоны, т.е. токсичность проявляется вне зависимости от препарата, который используется в комбинации с цисплатином. Наши данные подтверждаются и другими клиническими исследованиями, оценивающими эффективность и безопасность применения цисплатина в различных химиотерапевтических режимах [10, 16–18].

После внутривенного введения приблизительно 60–90% цисплатина связывается с белками плазмы и экскретируется почками в течение первых 24 ч. Повреждение почек, ассоциированное с цисплатином, связано с прямым действием на клетки канальцев [2, 16].

Описано несколько гипотетических механизмов нефротоксичности цисплатина: препарат вызывает запуск сигнальных каскадов MAPK, p53, ROS, что в свою очередь приводит к апоптозу клеток, активации оксидативного стресса либо через нарушение дыхательной цепи в митохондриях, либо через активацию системы цитохрома P450 (CYP) [1], гиперэкспрессия провоспалительных факторов (прежде всего интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α), активация клеточного провоспалительного иммунитета (тучных клеток, NK-клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов) [19] и непосредственное влияние на сосуды почек с развитием повреждения ишемического характера (патологическая вазоконстрикция возникает из-за нарушенной функции эндотелиоцитов) [1].

Лабораторно и клинически поражение почек проявляется стандартными отклонениями: нарастанием уровня креатинина, мочевины, снижением СКФ, появлением протеинурии. Все указанные признаки отмечены у пациентов в нашем исследовании со статистически значимой достоверностью.

Также отмечено, что у всех обследованных пациентов развивается анемия (уровень Нb менее 120 г/л). Учитывая миелосупрессивный характер действия цисплатина, наиболее вероятно, что выявленные изменения возникают как гематологические нежелательные явления (что также отмечено в регистрационных клинических исследованиях) [20–23].

Нами не выявлено статистически значимого повышения АД, что наиболее вероятно связано с небольшим сроком наблюдения – артериальная гипертензия, вызванная повреждением почек, проявляется позднее 8-недельного срока.

Доказано, что нарастание уровня сывороточного креатинина возникает при утрате более 1/2 функции почек. В связи с этим фактом постоянно остается актуальным поиск ранних биомаркеров нефротоксичности [8].

Нами отмечено достоверное повышение уровня маркеров канальцевого повреждения NGAL и KIM-1 уже через неделю после начала терапии цисплатином, в дальнейшем эти маркеры нарастают, достигая максимума к 8-й неделе лечения. Кроме того, появление обоих биомаркеров в моче уже на первой неделе лечения позволяет предсказать развитие нефротоксичности – снижение рСКФ менее 60 мл/мин к 8-й неделе терапии с высокой чувствительностью и специфичностью.

NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, изучен как маркер, сигнализирующий о повреждении клеток проксимальных канальцев почек. Экспрессия NGAL значительно повышается сразу после ишемического или токсического повреждения почек, в том числе описано повышение этого биомаркера при использовании цисплатина [10, 11, 24].

Описана роль NGAL в качестве прогностического биомаркера почечного повреждения в кардиологической практике. Так, после использования апротинина у пациентов, впоследствии перенесших ОПП, уровень NGAL значительно повышался уже в первые часы [13, 25].

Также отмечена прогностическая значимость NGAL как предиктора смертности от ОПП после кардиохирургических операций [26–28].

KIM-1 – молекула повреждения почек-1, экспрессия которой повышается в ответ на повреждение клеток дистальных канальцев почек. При ишемическом повреждении почек KIM-1 может быть обнаружена в моче уже через 48 ч [15]. Как на животных моделях, так и на пациентах показано, что уровень KIM-1 повышается уже после однократного введения цисплатина, а скорость увеличения концентрации прямо коррелирует с тяжестью последующего ОПП [29]. Нарастание уровня KIM-1 предшествовало развитию ОПП, поскольку темпы нарастания KIM-1 превышали темпы нарастания сывороточного креатинина [18, 19].

Появление и нарастание NGAL и KIM-1 в моче происходит задолго до повышения уровня креатинина, а следовательно, снижения рСКФ и развития классического ОПП [9, 15]. Таким образом, NGAL и KIM-1 могут считаться ранними маркерами повреждения почек, а их появление помогает прогнозировать развитие почечного повреждения на фоне химиотерапии цисплатином. У таких пациентов целесообразно более тщательно контролировать функцию почек: определить уровень суточной протеинурии (что является более информативным, чем однократный общеклинический анализ мочи). У отдельных пациентов возможно рассмотреть редукцию дозы цисплатина либо замену цисплатина на карбоплатин до клинически значимого снижения уровня СКФ, что позволит получать противоопухолевую терапию более длительно, так как снижение СКФ будет в той временной точке, когда функция почек уже выражено нарушена (повреждено более 50% нефронов).

Заключение

Ухудшение функции почек отмечено у 22% больных с солидными метастатическими опухолями при лечении цисплатинсодержащими схемами в течение 8 нед. Препараты-компаньоны, исходные показатели креатинина и СКФ, цифры АД не влияют на риск развития нефротоксичности. Концентрации NGAL и KIM-1 повышаются в моче уже в конце первой недели терапии, являясь ранними предикторами ухудшения функции почек. Определение указанных биомаркеров в моче

может иметь важное значение для выбора пациентов, которые нуждаются в более тщательном обследовании и наблюдении, для того, чтобы противоопухолевая терапия могла проводиться максимально эффективно без нарушения режимности.

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

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

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

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the

conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Результаты получены в рамках научно-исследовательской работы, финансируемой ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».

Funding source. The results were obtained as part of a research work funded by Loginov Moscow Clinical Scientific Center.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» (протокол №2/2020 от 17.02.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Loginov Moscow Clinical Scientific Center (№2/2020, 17.02.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ozkok A, Edelstein CL. Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int*. 2014;2014:967826. DOI:10.1155/2014/967826
- Browning RJ, Reardon PJT, Parhizkar M, et al. Drug Delivery Strategies for Platinum-Based Chemotherapy. *ACS Nano*. 2017;11:8560-78. DOI:10.1021/acsnano.7b04092
- Dasari S, Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:364-78. DOI:10.1016/j.ejphar.2014.07.025
- Hill JM, Speer RJ. Organo-platinum complexes as antitumor agents. *Anticancer Res*. 1982;2:173-85.
- Kostovska I, Trajkovska T, Topuzovska S, et al. Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria. Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria. *J Med Biochem*. 2020;39(1):83-90. DOI:10.2478/jomb-2019-0026
- Atilano-Roque A, Wen X, Aleksunes LM, et al. Nrf2 activators as potential modulators of injury in human kidney cells. *Toxicol Rep*. 2016;3:153-9. DOI:10.1016/j.toxrep.2016.01.006
- Hauser PV, Collino F, Bussolati B, et al. Nephrin and endothelial injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18:3-8. DOI:10.1097/MNH.0b013e31831a4713
- McCullough PA, Bouchard J, Waikar SS, et al. ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. *Contrib Nephrol*. 2013;182:13-29. DOI:10.1159/000349963
- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365:1231-8. DOI:10.1016/S0140-6736(05)74811-X
- Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3113-9. DOI:10.1200/JCO.2004.04.170
- Yuen PST, Jo SK, Holly MK, et al. Ischemic and nephrotoxic acute renal failure are distinguished by their broad transcriptomic responses. *Physiol Genomics*. 2006;25:375-86. DOI:10.1152/physiolgenomics.00223.2005
- Wagener G, Gubitosa G, Wang S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:425-33. DOI:10.1053/j.ajkd.2008.05.018
- Devarajan P. Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology*. 2010;15:419-28. DOI:10.1111/j.1440-1797.2010.01317.x
- Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol*. 2010;28:478-85. DOI:10.1038/nbt.1623
- Bonventre J. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3265-8. DOI:10.1093/ndt/gfp010
- 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;23:4602-8. DOI:10.1200/JCO.2005.07.757
- Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol*. 2005;16:279-81. DOI:10.1093/annonc/mdi046
- Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008;26:1435-42. DOI:10.1200/JCO.2007.13.9378
- Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*. 2009;20:807-15. DOI:10.1093/annonc/mdn713
- Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, et al. Renal biomarker qualification submission: A dialog between the FDA-EMA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat Biotechnol*. 2010;28:455-62. DOI:10.1038/nbt.1625
- Hartmann JT, Lipp HP. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:889-901. DOI:10.1517/14656566.4.6.889
- Rizo-Topete LM, Rosner MH, Ronco C. Acute kidney injury risk assessment and the nephrology rapid response team. *Blood Purif*. 2017;43:82-8. DOI:10.1159/000452402
- Shao X, Tian L, Xu W, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9. DOI:10.1371/journal.pone.0084131
- Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol*. 2004;24:307-15. DOI:10.1159/000078452
- Wagener G, Gubitosa G, Wang S, et al. Increased incidence of acute kidney injury with aprotinin use during cardiac surgery detected with urinary NGAL. *Am J Nephrol*. 2008;28:576-82. DOI:10.1159/000115973
- Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med*. 2010;36:444-51. DOI:10.1007/s00134-009-1711-1
- Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2151-7. DOI:10.1007/s00467-007-0470-x
- Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:1297-303. DOI:10.1097/CCM.0b013e318169245a
- Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med*. 2008;148:810-9. DOI:10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00003



Статья поступила в редакцию /
The article received: 16.11.2021
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.03.2022

OMNIDOCTOR.RU

Нутритивная поддержка на периоперационном этапе лечения пациентов онкологического профиля

Е.В. Гамеева^{✉1}, А.М. Степанова¹, В.Э. Хороненко¹, О.В. Гриднев², С.В. Свиридов³, А.Е. Шестопалов^{4,5}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

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

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

⁵ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации», Лыткино, Россия

Аннотация

Обоснование. Важным компонентом мультимодального лечения онкологического пациента является нутритивная поддержка. Проведение корректной полноценной нутритивной поддержки в периоперационном периоде способствует поддержанию массы тела и функции мышц, снижению частоты развития и степени тяжести послеоперационных осложнений, сокращению пребывания пациента в стационаре. Для обеспечения полноценной нутритивной поддержки необходимо покрыть все потребности пациентов в энергии (30 ккал на 1 кг массы тела в сутки), белке (1,5 г белка на 1 кг массы тела в сутки) и эйкозапентаеновой жирной кислоте (2 г/сут), вводя клиническое питание через верные пути введения (пероральный, энтеральный, парентеральный или комбинированный).

Материалы и методы. В работе изучена динамика нутритивного статуса 400 онкологических хирургических больных, которым проводилось оперативное лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» в период с 2019 по 2021 г. Пациенты разделены на 2 группы: основную (n=200) и контрольную (n=200). Пациенты основной группы получали полноценную нутритивную поддержку. Контрольная группа состояла из больных, по данным ретроспективного анализа пациентов, с традиционным подходом к проведению нутритивной поддержки. В исследование включены пациенты с недостаточностью питания, подтвержденной клиническими критериями, а также подтвержденными злокачественными новообразованиями верхних отделов желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (пищевода и желудка), толстой и прямой кишки, а также головы и шеи.

Результаты. Применение нутритивной терапии в периоперационном периоде позволяет улучшить нутритивный статус пациентов с опухолями головы и шеи и верхних отделов ЖКТ (статистически достоверное увеличение массы тела на 1 кг и на 0,5 кг соответственно). У пациентов с опухолями колоректальной области масса тела на протяжении всего периода лечения оставалась стабильной с тенденцией к увеличению на 0,4 кг. Периоперационная нутритивная поддержка больных с опухолями головы и шеи и верхних отделов ЖКТ позволила статистически достоверно увеличить уровень как общего белка на 2,8 и 4,1 г/л соответственно, так и сывороточного альбумина на 5,2 и 3,3 г/л соответственно. Показатель абсолютного числа лимфоцитов возрастает на уровне статистической тенденции. У пациентов с опухолями колоректальной области не получено статистически достоверных отличий на протяжении лечения. Нутритивная поддержка онкологических больных в процессе хирургического лечения позволила снизить общее число хирургических осложнений на 36%, в том числе частоту развития несостоятельности анастомозов в 3 раза ($p=0,014$), инфекционных осложнений – в 1,5 раза ($p=0,074$), уменьшить сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также в стационаре на 0,3 и 1,08 койко-дня соответственно ($p<0,05$).

Закключение. Проведение нутритивной поддержки способствует более благоприятному течению периоперационного периода у пациентов онкологического профиля, что приводит к снижению числа осложнений и более ранней реабилитации пациентов, что в свою очередь способствует сокращению времени пребывания в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии и в целом в стационаре, снижая затраты на лечение пациентов.

Ключевые слова: клиническое питание, онкологические пациенты, хирургическое лечение, нутритивная терапия, сипинг, парентеральное питание, энтеральное питание, пероральное питание, дополнительное парентеральное питание, полноценная нутритивная терапия

Для цитирования: Гамеева Е.В., Степанова А.М., Хороненко В.Э., Гриднев О.В., Свиридов С.В., Шестопалов А.Е. Нутритивная поддержка на периоперационном этапе лечения пациентов онкологического профиля. Современная Онкология. 2022;24(1):125–132. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201479

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Гамеева Елена Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: gameeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8509-4338

Степанова Александра Михайловна – канд. мед. наук, и.о. зав. отд.-нием медицинской реабилитации МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: stepanovas@list.ru; ORCID: 0000-0001-8085-8645

Хороненко Виктория Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. анестезиологии и реанимации МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-8845-9913

✉ Elena V. Gameeva – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: gameeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8509-4338

Aleksandra M. Stepanova – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: stepanovas@list.ru; ORCID: 0000-0001-8085-8645

Victoria E. Khronenko – D. Sci. (Med.), Prof., Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8845-9913

Nutritional support in the perioperative period of treatment of cancer patients: Retrospective cohort study

Elena V. Gameeva^{✉1}, Aleksandra M. Stepanova¹, Victoria E. Khoronenko¹, Oleg V. Gridnev², Sergey V. Sviridov³, Aleksandr E. Shestopalov^{4,5}

¹Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

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

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

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Lytkino, Russia

Abstract

Background. The most important component of multimodality treatment of cancer is nutritional support. The management of the correct full nutritional support in the perioperative period will help to maintain body weight and muscle function, to reduce the frequency of development of postoperative complication severity and to reduce hospital length of stay. To provide full nutritional support is necessary to cover all energy requirements in patients (30 kcal/kg body weight per day), protein requirements (1.5 g of protein/kg of body weight per day) and eicosapentaenoic acid requirements (2 g/day), applying clinical nutrition through the appropriate routes of administration (oral, enteral, parenteral or combined).

Materials and methods. The trial studied the dynamics of the nutritional status of 400 oncological patients who underwent surgical treatment at the Hertsen Moscow Oncology Research Institute – the branch of the National Medical Research Radiology Centre from 2019 to 2021. The patients were divided into 2 groups: the main (n=200) and the control (n=200). The patients of the main group received full nutritional support. The control group consisted of the patients, according to retrospective analysis of the patients, with the traditional approach to nutritional support. The study included patients with nutritional deficiency confirmed by clinical criteria, as well as patients with malignant neoplasms of the upper gastrointestinal tract – the gastrointestinal tract (esophagus and stomach), colon and rectum, as well as head and neck.

Results. The application of nutritional therapy in the perioperative period can improve the nutritional status of the patients with head and neck and upper gastrointestinal tract cancer (the statistically significant increase in body weight by 1 kgs and 0.5 kgs, respectively). In patients with colorectal cancer, body weight during the treatment was stable with the tendency to increase by 0.4 kg. Perioperative nutritional support for patients with head and neck and upper gastrointestinal tract cancer showed statistically significant increase of the level of both complete protein by 2.8 and 4.1 g/l, respectively, as well as serum albumin by 5.2 and 3.3 g/l, respectively. The absolute lymphocyte count increased at the trend level. No statistically significant difference was obtained during treatment in patients with colorectal cancer. Nutritional support in cancer patients during the surgical treatment allowed to reduce the total number of surgical complications by 36%, including the incidence of anastomotic failure by 3 times ($p=0.014$), infectious complications – by 1.5 times ($p=0.074$), to reduce the duration of stay in the intensive care unit, as well as inpatient stay in hospital to 0.3 and 1.08 bed days, respectively ($p<0.05$).

Conclusion. The application of nutritional support can help to reach more favorable perioperative course in cancer patients and also can lead to a decrease in the number of complications and early rehabilitation for patients, and on the other hand, will help to reduce the duration of stay in the intensive care unit as well as inpatient stay in hospital, reducing the cost of treating patients.

Keywords: clinical nutrition, oncological patients, surgical treatment, nutritional therapy, sip feeding, parenteral nutrition, enteral nutrition, oral nutrition, additional parenteral nutrition, valuable nutritional therapy

For citation: Gameeva EV, Stepanova AM, Khoronenko VE, Gridnev OV, Sviridov SV, Shestopalov AE. Nutritional support in the perioperative period of treatment of cancer patients: Retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):125–132. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201479

Введение

В последнее время отмечается неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО). Благодаря совершенствованию системного лечения и хирургических тактик выживаемость пациентов данной категории растет, и все более актуальным становится вопрос не только продолжительности жизни, но и ее качества. Поэтому во всем мире в настоящее время особое внимание уделяется реабилитации онкологических пациентов.

Согласно международным консенсусным документам восстановительное лечение является не дополнением, а неотъемлемой частью терапии пациента с ЗНО [1], а коррекция диеты и, при наличии соответствующих показаний, нутритивная поддержка (НП) – одни из важнейших составляющих мультидисциплинарной реабилитации.

Онкологические заболевания существенно ухудшают нутритивный статус пациентов за счет развития синдрома анорексии-кахексии, гиперметаболизма-гиперкатаболизма и

Информация об авторах / Information about the authors

Гриднев Олег Владимирович – д-р мед. наук, науч. консультант, проф. Высшей школы управления здравоохранением Института лидерства и управления здравоохранением ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9096-9223

Свиридов Сергей Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9976-8903

Шестопалов Александр Ефимович – д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, гл. науч. сотр. ФГБНУ ФНКЦ РР. ORCID: 0000-0002-5278-7058

Oleg V. Gridnev – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9096-9223

Sergey V. Sviridov – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9976-8903

Aleksandr E. Shestopalov – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation. ORCID: 0000-0002-5278-7058

синдрома кишечной недостаточности. При этом подобные изменения зачастую отмечаются уже на момент постановки диагноза. В исследовании М. Muscaritoli и соавт., куда включены 1952 пациента, которые впервые обратились к онкологу, отмечено, что у 51,1% пациентов уже на момент первичного обращения имелись признаки нутритивной недостаточности (НН), при этом 28,4% больных отмечали потерю более 10% массы тела (МТ) за последние 6 мес, 36,2% – от 5 до 10%, 35,4% – <5% [2].

На необходимость нутритивной подготовки пациента к хирургическому лечению обратили внимание еще в начале XX в. В 1936 г. опубликовано первое исследование, в котором показано 10-кратное повышение послеоперационной смертности у пациентов с недостатком питания, которым выполняли операции по поводу язвенной болезни желудка. Аналогичные результаты получены и по онкологическим пациентам. Имеются исследования, в которых отслеживается влияние низкого уровня альбумина и лимфоцитов, относящихся в том числе к критериям НН, на увеличение частоты послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности. Так, по некоторым данным, снижение уровня сывороточного альбумина ниже 35 г/л приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений в 4 раза, послеоперационной летальности – в 6 раз; уменьшение числа лимфоцитов ниже 1500 увеличивает частоту развития послеоперационных осложнений в 1,8 раза, а послеоперационной летальности – в 4 раза. Сочетание снижения уровня сывороточного альбумина ниже 35 г/л и уменьшения числа лимфоцитов ниже 1500 приводит к увеличению послеоперационных осложнений в 4 раза и послеоперационной летальности – в 20 раз [3]. Проведение нутритивной подготовки способствует снижению показателей частоты их развития, сокращая в том числе и длительность госпитализации. В крупном метаанализе от 2019 г. включено 16 исследований с участием 1387 пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) различных локализаций. Из них 715 на предоперационном этапе получали энтеральную НП с включением омега-3-жирных кислот, аргинина, 672 соблюдали обычную диету. Авторы отметили достоверное снижение частоты инфекционных осложнений (относительный риск 0,52, 95% доверительный интервал 0,38–0,71, $p < 0,0001$) и длительности пребывания в стационаре пациентов, получающих нутритивную подготовку на предоперационном этапе (weighted mean difference – 1,57, 95% доверительный интервал 2,48–0,66, $p = 0,0007$), по сравнению с группой контроля, которой рекомендации по питанию не давались [4].

Важна НП и в раннем послеоперационном периоде. Раннее пероральное и зондовое энтеральное питание способствует быстрому устранению пареза кишечника, ранней активации моторной функции ЖКТ, улучшению регенерации слизистой оболочки пищеварительного тракта, ранней активации всасывательной функции нижележащих отделов кишечника, устранению катаболической направленности метаболизма, нормализации иммунного статуса, уменьшению частоты инфекционных осложнений, а соответственно, уменьшению койко-дня. Кроме того, попадание нутриентов в ЖКТ играет важнейшую роль в профилактике избыточной контаминации микроорганизмами пищеварительного тракта, развития острого эрозивно-язвенного повреждения у ослабленных пациентов [5, 6].

На сегодняшний день целый ряд экспериментальных и клинических исследований дал дополнительное представление о патогенетических механизмах, лежащих в основе потери МТ и развития кахексии у онкологических больных [7], при этом подчеркивается необходимость синергичного использования двух параллельных путей лечения – собственно противоопухолевой терапии (химио- и лучевой терапии, хирургического лечения) и НП (пероральной, энтеральной и парентеральной).

Несмотря на то, что зарубежными специалистами давно внедрены в клиническую практику методы и подходы к НП онкологических пациентов, в нашей стране диагностика НН, ее коррекция не внедрены повсеместно в клиническую прак-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов
Table 1. The characteristics of the studied groups of patients

Показатели	Группы исследования		Значимость отличий, p
	основная (n=200)	контрольная (n=200)	
Возраст, лет	58,7±7,54	59,2±9,09	0,013
Пол, мужчины/женщины	132/68	112/88	0,024
ИМТ, кг/м ²	23,74±3,91	25,02±4,27	0,028
ASA physical status, I/II/III	14/79/107	11/75/114	0,031
Продолжительность операции, ч	3,7±0,95	4,1±0,73	0,012
Кровопотеря, мл	380±105,7	353,6±94,3	0,021

Примечание. ASA – уровень физического статуса по шкале Американского общества анестезиологов.

Таблица 2. Распределение больных по локализации опухолевого процесса
Table 2. The distribution of patients depending on tumor localization of the cancer process

Локализация опухоли		Группы больных	
		основная (n=200)	контрольная (n=200)
Голова, шея, гортаноглотка, абс. (%)		50 (25)	50 (25)
ЖКТ, абс. (%)	Пищевод	14 (7)	14 (7)
	Желудок	75 (30,5)	75 (30,5)
	Толстая кишка	61 (30,5)	61 (30,5)
Всего:		200	200

тику, хотя на сегодняшний день опубликован ряд клинических рекомендаций по реабилитации онкологических пациентов с включением в них НП (<https://cr.minzdrav.gov.ru/>) и методических рекомендаций по периоперационной НП в онкохирургии [8].

Это делает актуальным вопрос о разработке и внедрении в клиническую практику единой стратегии НП онкологических больных.

Материалы и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» проведено клиническое исследование, в котором оценивались медико-экономические аспекты и результаты НП больных с ЗНО на всех этапах лечения и медицинской реабилитации. Проведенное исследование одобрено на заседании этического комитета (протокол заседания №388/1 от 21.06.2019) и проблемной комиссии (от 20 июня 2019 г.) МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». Все вошедшие в исследование пациенты информированы о его характере, поставленной цели и задачах, возможных осложнениях и ожидаемых результатах и дали добровольное согласие.

В проведенной нами работе изучена динамика нутритивного статуса 1032 онкологических больных, которые прошли противоопухолевое лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» в период с 2019 по 2021 г. и имели подтвержденную НН. Из них 400 пациентов получили хирургическое лечение по поводу подтвержденного ЗНО пищевода, желудка (объединены в группу опухолей ЖКТ), толстой кишки (колоректальный рак – КРР), опухолей области головы и шеи (ОГШ). Пациенты разделены на 2 группы (исследования и контроля) поровну. В группе исследования проводилась НП на предоперационном этапе, далее – в течение всего послеоперационного периода. Группа контроля оценивалась ретроспективно, НП не проводилась. Характеристики пациентов, в том числе оценка степени недостаточности питания, приведены в табл. 1–3.

Таблица 3. Распределение больных по стадиям онкологического процесса и степени НН
Table 3. The distribution of patients depending on the stages of the cancer process and nutritional deficiency level

Локализация опухоли	Стадии онкологического процесса				Степень недостаточности питания (балл по NRS)	
	T ₁₋₂ N ₀₋₁ M ₀ (локализованный)		T _{≥2} N _{≥1} M _x или T _{любая} N _{любая} M ₁ (распространенный)			
	основная	контрольная	основная	контрольная	основная	контрольная
ОГШ	27	22	23	28	2,5±1,72	2,65±1,72
ЖКТ	53	49	36	40	2,01±1,34	1,98±1,42
KPP	30	33	31	28	1,64±0,93	1,67±0,87

Оценка нутритивного статуса осуществлялась с использованием диагностической шкалы для определения НН NRS-2002 (Nutrition Risk Screening), предложенной Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN).

Предметом исследования в нашей работе стали нутритивный статус, продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), количество койко-дней в целом, наличие гнойно-септических и гастроинтестинальных осложнений и их количество.

Пациенты, включенные в исследование, первично консультированы специалистом по питанию во время первичного обращения в поликлинику МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». После подтверждения наличия НН им давались рекомендации по коррекции диеты, применению перорального энтерального питания методом сипинга на предоперационном этапе, дозированному повышению физической нагрузки, поддержанию ее достаточного уровня в течение всего периода НП. Определение суточной потребности питания производилось по формулам [9]:

$$30 \text{ ккал} \times \text{кг МТ}; \\ 1,5 \text{ г белка} \times \text{кг МТ} \\ + 2 \text{ г эйкозапентаеновой омега-3-жирной кислоты}$$

Объем питания в мл питательной смеси:

$$\text{МТ} \times 30 \text{ ккал} \times (1 - \% \text{ самостоятельного употребления пищи}) / \text{ккал в 1 мл},$$

где МТ – МТ пациента.

Для энтерального перорального питания использовалась смесь Суппортан Напиток (Fresenius Kabi, Германия), содержащая 1,5 ккал в 1 мл, 10 г белка и 0,71 г омега-3-жирных кислот в 100 мл. Среднее время приема пероральной смеси составило 11,04±1,5 сут, но не менее 10 сут.

В день госпитализации больного в стационар проводился анализ его питательного статуса, формировался план дальнейшей НП. Коррекция плана проводилась сразу после операции и перевода больного в отделение ОРИТ. В зависимости от клинической ситуации наряду с пероральным энтеральным питанием проводилось либо зондовое энтеральное питание, либо смешанное – энтеральное и парентеральное питание, либо полное полноценное парентеральное питание.

Для энтерального зондового питания использовалась смесь Суппортан (Fresenius Kabi, Германия), содержащая 1,5 ккал в 1 мл, 10 г белка и 0,57 г омега-3-жирных кислот в 100 мл. Для дополнительного парентерального питания применялись препараты аминокислот для парентерального питания + Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания + Декстроза + Минералы] СМОФКабивен центральный или периферический в необходимом объеме. Для полного парентерального питания применялись препараты: аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Жировые эмульсии для парентерального питания + Декстроза + Минералы] СМОФКабивен центральный необходимого объема, дипептид аланил-глутамин в виде аминокислот для парентерального питания Дипептивен в необходимой дозировке, поливитамины (парентеральное введение) Виталипид Н взрослый и Солувит Н в необходимой дозировке, а также препарат микроэлементов Адамел в необходимой дозировке.

Нутритивная терапия продолжалась в профильном хирургическом отделении после перевода больных из ОРИТ. При смешанном питании рацион постепенно менялся в сторону увеличения доли энтерального компонента при постепенном снижении парентерального. Если проводилось зондовое питание, то, достигнув достаточного объема и скорости введения питания через зонд, начиналось добавление сипинговых смесей перорально. Контроль плана и состава НП проводился не реже 1 раза в 2 дня.

Оценка потребляемой пищи пациентами контрольной группы производилась ретроспективно по данным информации о назначаемой диете из истории болезни. Максимальный объем калорий и белка рассчитывался на основании Приказа №47 «Об организации лечебного питания» МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» от 29.05.2017.

Для оценки эффективности и безопасности проведения НП на этапах хирургического лечения в ходе работы выполнен анализ двух групп периоперационных осложнений: гастроинтестинальных (дисгевзия, отказ от приема энтеральной смеси, чувство переполнения желудка, тяжести в эпигастральной области, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, констипация) и гнойно-септических (воспалительные процессы кожи и подкожно-жировой клетчатки, бронхолегочные инфекционные осложнения, медиастинит, несостоятельность хирургических анастомозов, перитонит, сепсис).

Результаты

У пациентов обеих групп исходные антропометрические и лабораторные параметры на момент первичного обращения сопоставимы. Однако у больных, которым проводилась НП на предоперационном этапе, значимо улучшился нутритивный статус за периоперационный период, что впоследствии отразилось на увеличении таких показателей, как МТ, индекс МТ (ИМТ), общий белок, альбумин, абсолютное содержание лимфоцитов, как за 14 дней предоперационной подготовки, так и после хирургического лечения.

В основной группе пациентов с ОГШ, которым назначена НП на этапе первичного обращения к онкологу, средний прирост МТ составил +1,0±1,6 кг ($p<0,01$). Наряду с увеличением МТ отмечался и прирост ИМТ, в среднем на 0,3±0,5 кг/м² ($p<0,01$). Также проведение НП позволило достоверно увеличить уровень общего белка и альбумина на момент госпитализации: прирост показателей составил +3,2±9,2 г/л ($p=0,02$) и 2,4±8,8 г/л ($p<0,01$) соответственно. После проведения НП в течение всего послеоперационного периода также наблюдался достоверный прирост МТ в среднем на 0,9±0,9 кг ($p<0,01$), ИМТ в среднем на 0,3±0,3 кг/м² ($p<0,01$). Также отмечалась достоверная положительная динамика уровней общего белка (+2,8±6 г/л, $p<0,01$), альбумина (+5,2±8,0 г/л, $p<0,01$), абсолютного числа лимфоцитов (+0,3±0,7×10⁹/л, $p=0,01$), что также свидетельствует об эффективности и адекватности НП. В группе контроля, в которой дополнительное энтеральное питание не назначено, отмечалось уменьшение МТ в среднем на 4,7±9,8 кг, ИМТ – на 1,6±3,2 кг/м² ($p=0,05$), а также уровней общего белка и альбумина: медиана уменьшения общего белка составила -1,3 г/л ($p<0,01$), альбумина – -2,7 г/л ($p<0,01$).

У пациентов с опухолями ЖКТ проведение НП на предоперационном этапе также позволило увеличить МТ и ИМТ

Таблица 4. Суточный калораж и поступление белка
Table 4. Daily calorie intake and protein intake

ГРУППА ИССЛЕДОВАНИЯ			
Этап исследования	ОГШ	ЖКТ	КРР
	Суточный калораж (ккал на 1 кг в сут)		
Предоперационный период	28,49±1,44	28,41±1,37	28,31±1,54
Послеоперационный период	29,06±1,4	27,74±5,55	28,01±1,27
Этап исследования	ОГШ	ЖКТ	КРР
	Общий белок (г на 1 кг в сут)		
Предоперационный период	1,37±0,07	1,37±0,07	1,4±0,08
Послеоперационный период	1,42±0,07	1,34±0,29	1,39±0,05
ГРУППА КОНТРОЛЯ			
Этап исследования	ОГШ	ЖКТ	КРР
	Суточный калораж (ккал на 1 кг в сут)		
Послеоперационный период	29,06±1,4	28,03±5,35	28,59±5,46
Этап исследования	ОГШ	ЖКТ	КРР
	Общий белок (г на 1 кг в сут)		
Послеоперационный период	0,92±0,19*	1,02±0,2*	1,03±0,2*

* $p<0,005$ – в сравнении с основной группой исследования.

Таблица 5. Распределение частоты гастроинтестинальных осложнений по подгруппам основной группы исследования
Table 5. The frequency distribution of gastrointestinal complications depending on subgroups of the main group of the study

Осложнение	Подгруппа исследования		
	ОГШ	ЖКТ	КРР
Тошнота	6/50 (12%)	28/89 (31,5%)	12/61 (19,7%)
Рвота	2/50 (4%)	5/89 (5,6%)	2/61 (3,3%)
Диспепсические расстройства	1/50 (2%)	10/89 (11,2%)	6/61 (9,8%)
Метеоризм	1/50 (2%)	5/89 (5,6%)	7/61 (11,5%)
Диарея	–	4/89 (4,5%)	4/61 (6,5%)
Констипация	–	2/89 (2,2%)	5/61 (8,2%)
Дисгевзия	2/50 (4%)	–	–

к моменту госпитализации, в среднем на $1,0\pm 2,7$ кг ($p<0,01$) и $0,4\pm 1,0$ кг/м² ($p<0,01$) соответственно. Динамика показателей общего белка и альбумина оказалась недостоверной. Проведение НП в послеоперационном периоде позволило увеличить МТ и ИМТ к моменту выписки – $0,5\pm 1,0$ кг ($p<0,01$) и $0,2\pm 0,4$ кг/м² ($p<0,01$) соответственно – и повысить уровень общего белка ($4,1\pm 4,5$ г/л, $p<0,01$) и альбумина ($3,3\pm 4,7$ г/л, $p<0,01$), несмотря на обширные хирургические вмешательства. Достоверной динамики абсолютного числа лимфоцитов в группе исследования не отмечено. В группе контроля на момент выписки отмечалось уменьшение МТ на 1,8 кг, а ИМТ – на 0,6, но разница на уровне статистической тенденции. При этом отмечалась отрицательная динамика лабораторных показателей, характеризующих нутритивный статус: общий белок к моменту выписки снизился в среднем на $4,3\pm 1,9$ г/л ($p<0,01$), а альбумин – на $1\pm 1,2$ г/л ($p=0,08$), абсолютное число лимфоцитов $-0,6\pm 1,2\times 10^9$ /л ($p<0,01$).

В группе пациентов с КРР как на предоперационном этапе, так и в послеоперационном периоде нам не удалось достичь достоверного увеличения МТ за счет дополнительного назначения энтерального питания ($p=0,12$ и $p=0,81$ соответственно), однако МТ оставалась стабильной. Динамика ИМТ не отмечено. Динамика общего белка также оказалась незначительной, при этом уровень альбумина достоверно вырос с медианой 4,1 г/л, $p<0,01$. В группе контроля отсутствие достаточного энергетического и белкового обеспечения привело к снижению МТ в среднем на $5,9\pm 9,9$ кг ($p=0,02$) и ИМТ на $2,1\pm 3,4$ кг/м² ($p<0,01$), динамика лабораторных показателей не отмечено.

Биохимические показатели – аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, мочевины, креатинина и глюкозы крови – оценивались во всех группах. Отсутствие их динамики свидетельствует о безопасности проведения НП у онкологических пациентов. Достоверного изменения показателей общего анализа крови, таких как лейкоциты, эритроциты и гемоглобин, не отмечено.

В нашей работе проведен детальный анализ суточного рациона пациентов исследуемой группы на этапе первичного обращения к врачу-онкологу в поликлинике, на этапе госпитализации и течения всего периоперационного периода. Мы не получили достоверных отличий в показателях суточного потребления энергии между двумя группами, кроме подгруппы пациентов с ОГШ, однако отмечена тенденция к стабильному получаемому суточному калоражу на протяжении периоперационного периода. Кроме того, в основной группе удалось приблизиться к потреблению пациентами 30 ккал на 1 кг в сут, что соответствует современным рекомендациям по НП пациентов онкологического профиля [10].

При анализе суточного поступления белка отмечено, что пациенты основной группы на протяжении всей госпитализации получали необходимое его количество, и это значение оставалось стабильным, даже несмотря на выполнение хирургического вмешательства. При сравнении суточного поступления белка в группе исследования зарегистрировано достоверное значимое увеличение дозы потребляемого суточного белка (у группы контроля он в 1,3–1,5 раза ниже, чем в основной). Более подробно данные представлены в табл. 4.

Таблица 6. Послеоперационные гнойно-септические осложнения исследуемых групп
Table 6. Postoperative purulent-septic complications in the studied groups

Оцениваемый показатель	Группа исследования			Группа контроля		
	ОГШ	ЖКТ	KPP	ОГШ	ЖКТ	KPP
Гнойные осложнения кожи и подкожно-жировой клетчатки	6/50	3/89	8/61	10/50	11/89	13/61
Пневмония	1/50	13/89	2/61	4/50	22/89	6/61
Перитонит	–	2/89	2/61	–	8/89	4/61
Медиастинит	–	1/89	–	–	3/89	–
Сепсис	–	1/89	–	–	2/89	–
Общее число инфекционных осложнений	7/50	16/89	8/61	10/50	22/89	13/61
	31/200			45/200		
Несостоятельность анастомозов	–	3/89	2/61	1/50	8/89	7/61
Общее число осложнений	7/50	16/89	7/61	10/50	23/89	14/61
	31/200*			47/200		
Длительность антибиотикотерапии	5,70±1,39*	5,79±1,11*	5,78±0,94*	10,49±5,94	10,22±5,48	10,62±4,48
Длительность госпитализации	16,7±5*	12,73±5,48*	12,85±5,18*	17,5±5,6	13,9±5,7	15,2±7,7
Длительность нахождения в ОРИТ	1,38±1,40	1,90±1,25	1,28±0,9*	1,72±1,65	2,01±1,44	1,70±1,00
Повторная госпитализация в ОРИТ	–	8*	2	1	17	4
Летальность	–	3	1	1	2	1

* $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.

При анализе гастроинтестинальных осложнений выявлено, что переносимость специализированного продукта для энтерального питания (как зондового, так и перорального) у абсолютного числа больных оказалась хорошей или удовлетворительной (табл. 5).

В нашем исследовании дополнительное назначение НП позволило достоверно снизить длительность пребывания в стационаре в том числе за счет сокращения числа послеоперационных осложнений. Средняя продолжительность госпитализации пациентов группы исследования составляла $13,78 \pm 12,21$ сут, в то время как для группы контроля она равна $14,86 \pm 8,57$, $p = 0,0033$. Кроме того, сроки пребывания пациентов в ОРИТ у основной группы значительно меньше, чем у пациентов контрольной группы при сопоставимых объемах оперативных вмешательств, и равны: $1,58 \pm 1,23$ сут для основной группы и $1,84 \pm 1,41$ сут для контрольной группы, $p = 0,0242$.

Инфекционные осложнения в группе исследования встречались достоверно реже, чем в группе контроля. При анализе количества бронхолегочных инфекционных осложнений в послеоперационном периоде выявлено, что у пациентов группы контроля их диагностировали в 17,5% случаев, в основной же группе этот показатель в 2 раза ниже и составил 8%. Инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки у основной группы исследования также встречались в 2 раза реже, чем у пациентов контроля, и составили 8% против 18%. При оценке частоты развития несостоятельности анастомозов в группе контроля данное осложнение отмечено у 7,5% пациентов, в основной – 2,5%, при этом после выполнения релапаротомии перитонит выявлен у 2% пациентов в основной группе, а в контрольной – у 6%. Медиастинит в основной группе развился у 0,5% пациентов, в контрольной – у 1,5% больных, сепсис – в 0,5 и 1% случаев соответственно. При оценке длительности антибактериальной терапии получена достоверная разница в сторону ее уменьшения в основной группе: в основной группе длительность составляла $5,76 \pm 1,13$ сут, в контрольной – $10,39 \pm 5,29$ сут, $p < 0,0001$. Летальность в обеих группах оказалась одинаковой и составила по 2% в каждой. Данные представлены в табл. 6.

Обсуждение

Общие для всех онкологических больных причины развития НН на фоне роста опухоли и противоопухолевого лечения включают в себя нарушение аппетита, вкусовых

ощущений, психологический стресс, депрессию, тошноту, рвоту, болевой синдром, интоксикацию. Они приводят к ограничению приема пищи, нарастающей НН, с нарушениями различных видов обмена и функционирования основных органов и систем. Особенно ярко данные нарушения проявляются у больных с ОГШ. У пациентов данной категории помимо общего метаболического воздействия опухоли на организм часто развиваются явления дисфагии и стеноза, тризм, хронический болевой синдром и изменения вкусовых ощущений, препятствующие адекватному поступлению нутриентов. Кроме того, обширные операции по поводу ЗНО ОГШ характеризуются ограничением физиологического приема пищи в течение нескольких суток или недель после операции, а анатомические последствия таких радикальных вмешательств приводят к стойким функциональным нарушениям разной степени выраженности и к прогрессированию НН и после выписки из стационара. У пациентов с опухолями различных отделов ЖКТ НН в основном обусловлена нарушениями моторно-эвакуаторной функции ее верхних отделов. В случае развития стеноза пищевода и пищеводно-желудочного перехода при сохранении нормального аппетита прием пищи зачастую затруднен, а в отдельных случаях становится невозможен. За счет этого пациенты просто отказываются от еды. В случае поражения тела и дна желудка нарушаются функции депонирования, перетирания и перемешивания пищи, отсутствует адекватная эвакуация химуса в просвет двенадцатиперстной кишки, что приводит к развитию диспепсических явлений и нарушениям всасывания. Эти проявления еще больше выражены у пациентов, получивших системное лечение на предоперационном этапе. Пациенты с KPP составляют определенную группу, у которых развитие НН связано не только с нарушением поступления питательных веществ в организм в целом, но и по большей части с нарушением процесса всего пищеварения, зачастую обусловленного наличием частичной кишечной непроходимости. Пациенты этой группы имеют нарушения моторной, секреторной, переваривающей, всасывательной и барьерной функций кишечника, что может приводить к восходящей контаминации условно-патогенной микрофлоры проксимальных его отделов, с развитием неконтролируемой транслокации микробов и их токсинов в кровь и в конечном итоге выключением тонкой кишки из межлунного обмена, что увеличивает риск гнойно-септических послеоперацион-

ных осложнений. Данная группа больных наиболее склонна к развитию диспептических явлений, что усложняет подбор схемы оптимальной энтеральной поддержки. Часто недостаточность питания у таких пациентов может носить скрытый характер и выявляться только при анализе лабораторно-инструментальных показателей, что и продемонстрировано в нашей работе.

Коррекция НН – важная часть сопроводительной терапии и реабилитации пациентов с ЗНО при любых нозологических формах опухоли. В настоящее время в нашей стране работа по внедрению НП в практику врача-онколога продолжает вестись.

В нашей работе мы показали, что назначение НП согласно индивидуальным потребностям пациентов позволяет добиться энергопотребления, близкого к рекомендуемому значению в 30 ккал на 1 кг МТ, а также потребления белка, близкого к дозе 1,5 г на 1 кг МТ. Несмотря на то, что в целом пациенты основной группы в сравнении с группой контроля получили незначительно больше энергии, однако доза белка, полученная при проведении НП, в среднем в 1,3–1,5 раза больше, чем у пациентов контрольной группы с общепринятым подходом к питанию. Использование специализированных питательных смесей для энтерального и парентерального питания, обогащенных белком и фармаконутриентами, позволило не только достичь достаточного энергообеспечения пациентов, но и приблизиться к рекомендованным значениям потребления белка.

Для оценки нутритивного статуса пациентов нами использовался контроль антропометрических показателей МТ и ИМТ, биохимических параметров (альбумина и общего белка), а также уровень абсолютного числа лимфоцитов. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что дополнительная нутритивная предоперационная подготовка в соответствии с потребностями пациентов положительно влияет на их питательный статус в период госпитализации, уменьшает частоту инфекционных осложнений. Наши заключения совпадают и с данными зарубежных авторов. А. D'Ignazio и соавт. [11] изучали влияние хирургического вмешательства по поводу опухолей ЖКТ на различные параметры иммунной системы. Выявлено значительное снижение уровней иммуноглобулина G (>30%), иммуноглобулина M (>40%) и интерферона γ (>70%) через сутки после операции по сравнению с днем накануне операции. При этом полное восстановление иммунной функции (оцениваемой по перечисленным параметрам и уровню цитокинов) до предоперационного уровня занимало около 2 нед. Авторы отмечают, что назначение НП на предоперационном этапе, дополнение энтерального питания аргинином, РНК и омега-3-жирными кислотами как до операции, так и в раннем послеоперационном периоде улучшают послеоперационный иммунологический ответ и помогают быстрее преодолеть иммуносупрессию после хирургической травмы.

Оценка влияния НН на показатели здоровья и финансовые затраты на лечение онкологических пациентов дана в рекомендациях ESPEN [9, 12]. При множественных типах опухолей: возрастает время пребывания в клинике (больше чем на 3 дня) и увеличивается стоимость лечения (+2000 евро) одного пациента с риском НН; пациенты со стабильной МТ и ИМТ ≥ 25 кг/м² имеют лучшие показатели выживаемости, в то время как пациенты с большей потерей МТ и низким ИМТ имеют худшие показатели; требуется более частое применение антибиотиков по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ; у пациентов с НН риск смерти в первые 2 мес в 4 раза выше, чем у пациентов без НН [13]. Это подтверждено и в нашем исследовании: проведение НП согласно современным клиническим рекомендациям на протяжении всего периоперационного периода, а также индивидуальный подход к выбору и расчету клинического питания достоверно снижают длительность пребывания пациентов в отделении ОРИТ и общее количество койко-дней, число послеоперационных осложнений, в том числе несостоятельности анастомозов, длительность антибактериальной терапии, уменьшая тем самым и стоимость лечения.

Заключение

У пациентов основной группы с ОГШ и ЖКТ при проведении НП значимо улучшился нутритивный статус за периоперационный период.

Это отразилось в статистически достоверном увеличении показателей МТ пациентов в основной группе как за 14 дней предоперационной подготовки, так и после хирургического лечения. В среднем увеличение МТ составило 1,0 кг на предоперационном этапе и 0,5–0,9 кг в послеоперационном периоде. В то же время на момент выписки у пациентов контрольной группы подгруппы ОГШ отмечалось достоверное снижение МТ на 4,7 кг. В группе контроля подгруппы ЖКТ на момент выписки отмечалось уменьшение МТ на 1,8 кг, но разница отмечена на уровне статистической тенденции. Вместе с тем на момент выписки МТ пациентов основной группы подгруппы ОГШ достоверно выше по сравнению с контрольной в среднем на 5,3 кг. В подгруппе ЖКТ данная разница не достигла статистической значимости и составила в среднем 1,6 кг. При оценке ИМТ его изменения аналогичны показателям МТ.

В послеоперационном периоде в основной группе подгруппы ОГШ при соблюдении всех рекомендаций по питанию уровень общего белка и альбумина достоверно увеличился, и рост его составил в среднем 2,8 и 5,2 г/л соответственно. В группе пациентов ЖКТ за 14 дней предоперационной нутритивной подготовки также отмечена тенденция к увеличению уровня общего белка и альбумина. На момент выписки из стационара у пациентов данной подгруппы уже отмечается статистически достоверный рост показателя уровня общего белка и альбумина: 4,1 и 3,3 г/л. В группе контроля подгрупп ОГШ и ЖКТ без проводимой специальной подготовки, а только при соблюдении диетических рекомендаций и употреблении обычной пищи отмечалась отрицательная динамика: в послеоперационном периоде уровень общего белка и альбумина достоверно уменьшился – общий белок в группе ОГШ – на 3,7 г/л и в группе ЖКТ – на 4,3 г/л, а альбумин в группе ОГШ – на 3,0 г/л и в группе ЖКТ – на 1,0 г/л.

Периоперационная НП в подгруппе ОГШ оказала положительное влияние на показатель абсолютного числа лимфоцитов на момент выписки из стационара, тогда как в группе контроля динамики данного параметра не отмечено. Касательно подгруппы ЖКТ в основной группе наблюдалась тенденция к повышению показателя числа лимфоцитов в периферической крови, тогда как в группе контроля данный параметр достоверно снижался к моменту выписки из стационара на $0,6 \times 10^9$.

Стабилизация МТ пациентов с КРР в группе исследования, наличие тенденции к ее уменьшению в группе контроля, а также стабильные значения лабораторных маркеров НН, с одной стороны, могут свидетельствовать о том, что отсутствие дополнительной предоперационной подготовки и послеоперационной полноценной НП в соответствии с потребностями пациентов негативно влияет на их питательный статус в период госпитализации, с другой, стабильный показатель МТ основной группы отражает адекватное поддержание нутритивного статуса даже в условиях операционного стресса, тем самым предотвращая дальнейшее развитие недостаточности питания и усугубление процессов катаболизма.

Для оценки эффективности и безопасности проведения клинического питания на этапах хирургического лечения выполнен анализ периоперационных осложнений. Для проведения анализа выделено две группы отклонений от нормального течения периоперационного периода: гастроинтестинальные и гнойно-септические. Кроме этих конечных точек в исследовании изучалось влияние проводимой НП на длительность госпитализации, длительность пребывания в ОРИТ, частоту повторных поступлений в ОРИТ, а также внутрибольничную летальность. Проведение полноценной НП на протяжении всего периоперационного периода, а также индивидуальный подход к выбору и расчету клинического питания способствуют снижению длительности

пребывания пациентов в стационаре, числа послеоперационных осложнений, в том числе несостоятельности анастомозов в 3 раза, а общего числа осложнений – в 1,5 раза. Длительность пребывания пациентов в стационаре сократилась и составила в среднем 13,78 койко-дня для основной группы и 14,86 койко-дня – для контрольной группы (различия статистически значимы). При этом сроки пребывания пациентов в ОРИТ у основной группы также значительно меньше пациентов контрольной группы при сопоставимых объемах оперативных вмешательств и равны: 1,58 койко-дня для основной группы и 1,84 койко-дня – для контрольной группы.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол заседания №388/1 от 21.06.2019) и проблемной комиссией (от 20.06.2019) МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee (№388/1, 21.06.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stout NL, Santa Mina D, Lyons KD, et al. A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(2):149-75. DOI:10.3322/caac.21639; PMID: 33107982; PMCID: PMC7988887
2. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget.* 2017;8(45):79884-96. DOI:10.18632/oncotarget.20168
3. Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В., Сельчук В.Ю. Нутритивная недостаточность у онкологических больных: принципы коррекции. *РМЖ.* 2013;1:14 [Snegovoi AV, Saltanov AI, Manziuk LV, Sel'chuk VYu. Nutritivnaia nedostatochnost' u onkologicheskikh bol'nykh: printsipy korrektsii. *RMZh.* 2013;1:14 (in Russian)].
4. Adiamah A, Skořepa P, Weimann A, Lobo DN. The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019;270(2):247-56. DOI:10.1097/SLA.0000000000003256; PMID: 30817349
5. Wang J, Yang M, Wang Q, Ji G. Comparison of Early Oral Feeding With Traditional Oral Feeding After Total Gastrectomy for Gastric Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Front Oncol.* 2019;9:1194.
6. Liao M, Xia Z, Huang P, et al. Early enteral feeding on esophageal cancer patients after esophageal resection and reconstruction. *Ann Palliat Med.* 2020;9(3):816-23. DOI:10.21037/apm.2020.04.13; PMID: 32312065
7. Arends J, Strasser F, Gonella S, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. June 2021. *ESMO Open.* 2021;6(3):100092. DOI:10.1016/j.esmoop.2021.100092; PMID: 34144781; PMCID: PMC8233663
8. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., и др. Периперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2021;4:7-20 [Leyderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, et al. Perioperative nutritional support. Clinical practice recommendations of the national "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". *Annals of Critical Care.* 2021;4:7-20 (in Russian)]. DOI:10.21320/1818-474X-2021-4-7-20
9. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2898-913. DOI:10.1016/j.clnu.2021.02.005; PMID: 33946039
10. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2021;11(43) [Sytyov AV, Zuzov SA, Kukosh Mlu, et al. Prakticheskie rekomendatsii po nutritivnoi podderzhke onkologicheskikh bol'nykh. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2021;11(43) (in Russian)].
11. D'Ignazio A, Kabata P, Ambrosio MR, et al. Preoperative oral immunonutrition in gastrointestinal surgical patients: How the tumour microenvironment can be modified. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;38:153-9. DOI:10.1016/j.clnesp.2020.05.012
12. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36:11-48. DOI:10.1016/j.clnu.2016.07.015
13. Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, et al. Prevalence of malnutrition among gastric cancer patients undergoing gastrectomy and optimal preoperative nutritional support for preventing surgical site infections. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(Suppl. 3):778-85. DOI:10.1245/s10434-015-4820-9



Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022

OMNIDOCTOR.RU



Страница Кокрейновской библиотеки

The Cochrane Library page

Современная
Онкология



https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201492

Ингибиторы PARP при местно-распространенном или метастатическом раке молочной железы (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 «Ингибиторы PARP при местно-распространенном или метастатическом раке молочной железы». Оригинальная публикация: Taylor AM, Chan DLH, Tio M, Patil SM, Traina TA, Robson ME, Khasraw M. PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. Version published: 22 April 2021. DOI: 10.1002/14651858.CD011395.pub2.

Ключевые слова: химиотерапия, ингибиторы PARP, местно-распространенный рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, рак молочной железы

PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer (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: Taylor AM, Chan DLH, Tio M, Patil SM, Traina TA, Robson ME, Khasraw M. PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. Version published: 22 April 2021. DOI: 10.1002/14651858.CD011395.pub2.

Keywords: chemotherapy, poly ADP-Ribose polymerase inhibitors, locally advanced breast cancer, metastatic breast cancer, breast cancer

Какова цель этого обзора?

Ингибиторы PARP – это новый класс лекарств, которые блокируют репарацию ДНК в опухолевых клетках и, следовательно, приводят к гибели клеток. Целью этого Кокрейновского обзора было выяснить их эффективность и безопасность в лечении пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы. Авторы Кокрейновского обзора собрали и проанализировали все соответствующие испытания, чтобы ответить на этот вопрос, и нашли пять испытаний, адресованных этой теме. Нашей основной целью было выяснить, приводит ли применение ингибиторов PARP к продлению выживаемости. Мы также оценили, продлевали ли эти лекарства период времени до прогрессирования заболевания (обычно определяемого как рост более чем на 20% или появление новых метастазов), приводили ли они к сокращению размеров опухоли или к большему числу побочных эффектов.

Что было изучено в этом обзоре?

Мы включили в обзор рандомизированные контролируемые исследования с участием пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, в которых сравнивали:

- 1) химиотерапию в комбинации с ингибиторами PARP по сравнению с той же химиотерапией без ингибиторов PARP;
- 2) лечение ингибиторами PARP в сравнении с другим видом химиотерапии.

Мы включили испытания, в которых сообщали о нашем первичном исходе – общей выживаемости и вторичных исходах, включающих выживаемость без прогрессирования, частоту сокращения размеров опухоли, качество жизни и побочные эффекты.

Актуальность обзора

Мы провели поиск опубликованных исследований до июня 2020 г. и включили результаты пяти исследований с участием 1474 человек.

Основные результаты

Наш систематический обзор показал, что ингибиторы PARP у людей с местно-распространенным или метастатическим HER2-негативным (с отрицательным результатом анализа на белок, называемый рецептором 2 эпидермального фактора роста человека) BRCA-мутированным (с мутацией в гене *BRCA*) раком молочной железы:

- могут снизить риск смерти на 13% (т.е. люди, получающие лечение этими лекарствами, в целом живут дольше по сравнению с теми, кто получает лечение в группе сравнения);
- снижают риск прогрессирования заболевания на 37%;
- могут повысить вероятность сокращения размеров опухоли (66,9% при лечении ингибиторами PARP в сравнении с 48,9% при использовании других видов лечения);
- имеют незначительные различия (или не имеют различий) в побочных эффектах в сравнении с другими видами лечения.

Данные о качестве жизни собраны в двух исследованиях, и имеющиеся доказательства показали, что ингибиторы PARP превосходили химиотерапию, выбранную врачом, в отношении исходов, оцениваемых пациентами.

Перевод: Уварова Карина Геннадьевна.

Редактирование: Юдина Екатерина Викторовна.

Координация проекта по переводу на русский язык:

Кокрейн Россия – Cochrane Russia, Cochrane Geographic Group.

По вопросам, связанным с этим переводом,

пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу: cochrainerussia@gmail.com

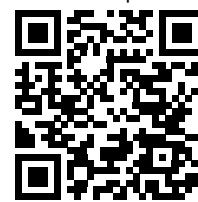
Источник: Taylor AM, Chan DLH, Tio M, Patil SM, Traina TA, Robson ME, Khasraw M.

PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. Version published: 22 April 2021. DOI: 10.1002/14651858.CD011395.pub2.

Ссылки: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011395.pub2/full/ru>

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011395.pub2/full>

Опубликовано с разрешения правообладателя
John Wiley & Sons, Ltd



OMNIDOCTOR.RU



Подавление образования кровеносных сосудов при распространенном раке шейки матки (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 «Таргетная терапия, направленная на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), при персистирующем, рецидивирующем или метастатическом раке шейки матки». Оригинальная публикация: Chuai Y, Rizzuto I, Zhang X, Li Y, Dai G, Otter SJ, Bharathan R, Stewart A, Wang A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) targeting therapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. Version published: 04 March 2021. DOI: 10.1002/14651858.CD013348.pub2

Ключевые слова: ингибиторы ангиогенеза, противоопухолевые агенты, бевацизумаб, предвзятость, брахитерапия, комбинированная модальная терапия, доверительные интервалы, желудочный свищ, желудочно-кишечное кровотечение, гипертония, индазолы, кишечный свищ, кишечная перфорация, латапиниб, рецидив новообразования, выживаемость без прогрессирования, пиридина, пиримидины, качество жизни, хиназолины, рандомизированные контролируемые исследования в качестве темы, сульфаниламиды, тромбоэмболия, новообразования шейки матки, сосудистый эндотелиальный фактор роста А

Vascular endothelial growth factor (VEGF) targeting therapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (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: Chuai Y, Rizzuto I, Zhang X, Li Y, Dai G, Otter SJ, Bharathan R, Stewart A, Wang A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) targeting therapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. Version published: 04 March 2021. DOI: 10.1002/14651858.CD013348.pub2

Keywords: angiogenesis inhibitors, antineoplastic agents, bevacizumab, bias, brachytherapy, combined modality therapy, confidence intervals, gastric fistula, gastrointestinal hemorrhage, hypertension, indazoles, intestinal fistula, intestinal perforation, lapatinib, neoplasm recurrence local, progression-free survival, pyridines, pyrimidines, quality of life, quinazolines, randomized controlled trials as topic, sulfonamides, thromboembolism, uterine cervical neoplasms, vascular endothelial growth factor A

Какова цель этого обзора?

Цель этого Кокрейновского обзора – выяснить, могут ли таргетные препараты против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), которые подавляют образование новых кровеносных сосудов, улучшить выживаемость женщин с раком шейки матки, который распространился на отдаленные участки (метастазировал), или не ответил на лечение, или вернулся (рецидивировал) после первоначального лечения. К этим лекарствам относятся бевацизумаб, седираниб, апатиниб, пазопаниб, анлотиниб и нинтеданиб.

Ключевая информация

Бевацизумаб в сочетании с химиотерапией может улучшить выживаемость и, вероятно, увеличить число определенных и серьезных неблагоприятных событий, включая перфорацию желудочно-кишечного тракта через стенку кишечника, образование тромбов (тромбоэмболические явления) в кровеносных сосудах, гипертензию (повышение артериального давления) и кровотечение (геморрагия).

Седираниб или апатиниб в сочетании с химиотерапией или пазопаниб в отдельности, возможно, незначительно влияют или не влияют вовсе на выживаемость. Пазопаниб в сочетании с латапинибом могут снизить выживаемость.

Результаты обзора

Мы нашли четыре рандомизированных контролируемых клинических исследования (РКИ), которые соответствовали нашим критериям включения, и в них приняли участие 808 женщин.

Мы нашли одно исследование, включавшее 452 женщины, в котором оценивали использование бевацизумаба в сочетании с химиотерапией в сравнении только с химиотерапией. Включение бевацизумаба может улучшить общую выживаемость и, вероятно, увеличивает частоту определенных (специфических) и серьезных неблагоприятных событий.

Во втором исследовании проанализировали 69 женщин, получавших седира-

ниб в сочетании с химиотерапией в сравнении только с химиотерапией. Седираниб может незначительно влиять или не влиять вовсе на выживаемость, и неизвестно, увеличивает ли он частоту специфических или серьезных неблагоприятных событий.

В другом исследовании с участием 59 женщин представлены данные о применении апатиниба в сочетании с химиотерапией или химиолучевой терапией (одновременная химиотерапия и лучевая терапия) по сравнению только с химиотерапией или только химиолучевой терапией. Апатиниб может незначительно влиять или не влиять вовсе на выживаемость, но он показал возможную эффективность в отношении выживаемости без прогрессирования заболевания.

Мы нашли одно исследование с участием 228 женщин, в котором пазопаниб в сочетании с латапинибом сравнивали только с латапинибом или пазопаниб сравнивали с латапинибом: пазопаниб в сочетании с латапинибом может снизить выживаемость и, вероятно, увеличивает частоту артериальной гипертонии; пазопаниб в отдельности может незначительно влиять или не влиять вовсе на выживаемость и, вероятно, увеличивает частоту артериальной гипертонии.

В целом качество (определенность) доказательств было низким, поскольку каждое сравнение включало только одно исследование, а большинство исследований были небольшими.

Перевод: Староверова Татьяна Андреевна.

Редактирование: Абакумова Татьяна Рудольфовна.

Координация проекта по переводу на русский язык:

Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

По вопросам, связанным с этим переводом,

пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу: cochrainerussia@gmail.com

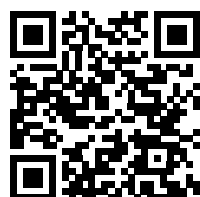
Источник: Chuai Y, Rizzuto I, Zhang X, Li Y, Dai G, Otter SJ, Bharathan R, Stewart A, Wang A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) targeting therapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer.

Version published: 04 March 2021. DOI: 10.1002/14651858.CD013348.pub2

Ссылки: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013348.pub2/full/ru>

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013348.pub2/full>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



OMNIDOCTOR.RU