

№2

TOM.
VOL.

24

2022

Современная Онкология

Journal of Modern Oncology

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, №2, 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 ВИНИТИ 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», 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

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

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

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

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

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

Гиа Паоло, д.м.н., профессор, Университет Вита-Салуте 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 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

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Лариса Капырина

Типография: ООО «Буки Веди»

117393, Москва, ул. Профсоюзная, 56



Journal of Modern Oncology

Vol. 24, No. 2, 2022

modernonco.orscience.ru

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

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

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

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

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

Editor-in-Chief

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

Executive secretaries

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

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

Editorial Board

Ivan S. Stilidi, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, 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

Vitaly V. Omelyanovskiy, 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: Meditsinskii izdaniya

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

Circulation: 7500 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 45140.

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

Information for authors at 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 Editor-proofreader:

Mariia Manziuk

Design and layout: Larisa Kapyrina

Printing House: Buki Vedi

56 Profsoyuznaya st., Moscow, Russia



КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Новости

Инновации в терапии онкогематологических заболеваний. Обзор I научно-практического форума компании «Нанолек»

И.В. Поддубная, В.В. Птушкин, Г.С. Тумян, Е.А. Никитин, В.В. Байков, Л.Г. Бабичева, Е.А. Стадник, К.Д. Капланов, В.И. Воробьев, В.А. Ионин

Новости

Создавая историю на страницах книги диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Объединенный VI Конгресс гематологов России и III Конгресс трансфузиологов. Обзор симпозиума 21 апреля 2022 г., Москва

И.В. Поддубная, А.М. Ковригина, Г.С. Тумян, В.В. Птушкин

Обзор

Современная стратегия лечения больных забрюшинными саркомами

И.С. Стилиди, М.П. Никулин, А.Е. Калинин, М.Г. Абгярян, Л.В. Вашакмадзе, И.А. Файнштейн, П.П. Архири, А.А. Салимова

Обзор

Молекулярно-генетические аспекты холангиокарциномы

С.В. Чулкова, В.И. Логинов, Д.В. Подлужный, А.В. Егорова, Д.Г. Семичев, И.А. Гладиллина, Н.Е. Кудашкин

Оригинальная статья

Рецидив рака яичников с поражением лимфатических узлов: хирургия или химиотерапия?

И.С. Стилиди, О.А. Егенов, С.Н. Неред, А.Е. Калинин, А.С. Шевчук, П.П. Архири, Э.А. Сулейманов, А.С. Тюляндина

Оригинальная статья

Влияние антиоксидантных препаратов на самооценку клинической симптоматики у женщин, получающих лучевую терапию после хирургического лечения рака тела матки: плацебо-контролируемое рандомизированное исследование

И.А. Волчегорский, А.В. Важенин, А.П. Алексеева

Обзор

Кабозантиниб в лечении пациентов с распространенным почечно-клеточным раком

М.И. Волкова, К.А. Турупаев, С.А. Калинин

Обзор

Применение комбинированных режимов терапии в лечении метастатического почечно-клеточного рака

Р.А. Зуков, Д.В. Черняев, А.Р. Зулкайдарова

Клиническое наблюдение

Злокачественный рефрактерный приапизм при уротелиальном раке. Клиническое наблюдение

Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова

CLINICAL ONCOLOGY

142

News

Innovations in the therapy of oncohematological diseases

Irina V. Poddubnaya, Vadim V. Ptushkin, Gaiane S. Tumian, Evgenii A. Nikitin, Vadim V. Baikov, Lali G. Babicheva, Elena A. Stadnik, Kamil D. Kaplanov, Vladimir I. Vorob'ev, Valerii A. Ionin

150

NEWS

Creating a story on the pages of a book about diffuse B-large cell lymphoma

Irina V. Poddubnaya, Alla M. Kovrigina, Gaiane S. Tumian, Vadim V. Ptushkin

158

Review

Modern strategy of treatment of patients with retroperitoneal sarcomas: A review

Ivan S. Stilidi, Maxim P. Nikulin, Oleksiy E. Kalinin, Mikael G. Abgarian, Levan V. Vashakmadze, Igor A. Fainshtein, Peter P. Arkhiri, Alina A. Salimova

164

Review

The role of molecular genetic factors in the development of cholangiocellular cancer: A review

Svetlana V. Chulkova, Vitaly I. Loginov, Danil V. Podluzhny, Angelina V. Egorova, Dmitry G. Semichev, Irina A. Gladilina, Nikolai E. Kudashkin

170

Original Article

Recurrent of ovarian cancer with lymph node involvement: surgery or chemotherapy? Retrospective cohort study

Ivan S. Stilidi, Omar A. Egenov, Sergey N. Nered, Oleksiy E. Kalinin, Alexey S. Shevchuk, Peter P. Arkhiri, Elkhana A. Suleymanov, Alexandra S. Tyulyandina

177

Original Article

The effect of antioxidant drugs on the self-assessment of clinical symptoms in women during radiation therapy after surgical treatment of endometrial cancer: Placebo-controlled randomized trial

Ilya A. Volchegorskii, Andrey V. Vazhenin, Anna P. Alekseeva

184

Review

Cabozantinib in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma

Maria I. Volkova, Kirill A. Turupaev, Sergey A. Kalinin

191

Review

Combination therapy regimens in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: A review

Ruslan A. Zukov, Denis V. Chernyaev, Alexandra R. Zulkaidarova

200

Case Report

Malignant refractory priapism in case of urothelial cancer. Case report

Nikolai A. Ognerubov, Tatiana S. Antipova

Обзор Третья линия терапии больных метастатическим колоректальным раком: регорафениб или повторное назначение препаратов? Обзор литературы И.В. Рыков, В.А. Чубенко	204	Review The third-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer: regorafenib or repeated administration of drugs? A review Ivan V. Rykov, Viacheslav A. Chubenko
Обзор Перспективы лечения нейрофиброматоза 1-го типа Р.Н. Мустафин	209	Review Prospects for the treatment of neurofibromatosis type 1: A review Rustam N. Mustafin
Оригинальная статья Трансторакальная биопсия под контролем компьютерной томографии как метод дифференциальной диагностики узловых новообразований легкого в амбулаторных условиях А.Н. Перепелевский, У.С. Станоевич, В.А. Лазаренко, Е.Н. Гребенкин, О.Е. Сумина	216	Original Article Transthoracic biopsy under the control of computed tomography as a method of differential diagnosis of nodular neoplasms of the lung in outpatient settings: Retrospective cohort study Alexandr N. Perepelevskiy, Ugljesa S. Stanojevic, Viktor A. Lazarenko, Egor N. Grebenkin, Olga E. Sumina
Оригинальная статья Опыт применения олапариба в лечении BRCA-ассоциированных опухолей в реальной клинической практике. Олапариб в режиме Re-Challenge. Наблюдательное исследование А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, А.Ф. Насретдинов, А.А. Фатихова, А.А. Измайлов, О.Н. Липатов, Р.Т. Аюпов, Н.И. Султанбаева, И.А. Меньшикова, Г.А. Серебренников	221	Original Article Experience with olaparib in the treatment of BRCA-associated tumors in real clinical practice. Observational study Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Shamil I. Musin, Ainur F. Nasretdinov, Alfiya A. Fatikhova, Adel A. Izmailov, Oleg N. Lipatov, Rustam T. Ayupov, Nadezda I. Sultanbayeva, Irina A. Menshikova, Grigorii A. Serebrennikov
Обзор Современные аспекты лечения гормонозависимого ERBB2-отрицательного метастатического рака молочной железы. Результаты общей выживаемости А.В. Снеговой, И.Б. Кононенко	226	Review Current treatment aspects of hormone-dependent ERBB2-negative metastatic breast cancer: overall survival outcomes Anton V. Snegovoy, Inessa B. Kononenko
Оригинальная статья Миостеатоз и его влияние на результаты лечения больных с опухолями желудочно-кишечного тракта: систематический обзор и метаанализ В.К. Лядов, Т.С. Дикова, А.Ю. Зацепина, Д.В. Иващенко	234	Original Article Sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteatosis as factors of poor prognosis in gastrointestinal tract tumors: sistematic review Vladimir K. Lyadov, Tatyana S. Dikova, Alina Yu. Zatsepina, Dmitrii V. Ivashchenko
Обзор Современные представления о нейроэндокринном раке предстательной железы: клинический случай и обзор литературы Г.А. Чиж, Ю.А. Тютрина, С.А. Проценко, Э.С. Дзелялов, Д.Х. Латипова	242	Review Current concepts of neuroendocrine cancer of the prostate: a clinical case and review of the literature Grigoriy A. Chizh, Yuliya A. Tyutrina, Svetlana A. Protsenko, Ernest S. Dzhelalov, Dilorom H. Latipova
Сотрудничество Страница Кокрейновской библиотеки 	250	Collaboration The Cochrane Library page
Клиническое наблюдение Опыт лечения первично-рефрактерной лимфомы Ходжкина (клинический случай) Е.Е. Гущина, М.А. Вернюк, А.М. Червонцева, И.В. Черкашина, Л.С. Хайруллина, В.В. Лунин, А.А. Феденко	254	Case Report Own experience in the treatment of primary refractory Hodgkin's lymphoma. Case report Elizaveta E. Gushchina, Maria A. Vernyuk, Alevtina M. Chervontseva, Irina V. Cherkashina, Lilya S. Khayrullina, Vladimir V. Lunin, Alexander A. Fedenko
Мнение Риск дискриминации российских граждан при оказании медицинской помощи за рубежом как тенденция сферы здравоохранения Н.А. Огнерубов, Р.В. Зелепукин, И.В. Поддубная	260	Opinion Risk of discrimination against Russian citizens in providing medical care abroad as a health care trend Nikolai A. Ognerubov, Roman V. Zelepukin, Irina V. Poddubnaya

Инновации в терапии онкогематологических заболеваний

Обзор I научно-практического форума компании «Нанолек»

ПРЕДСЕДАТЕЛИ:

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО
Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., гл. внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы, зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

ЭКСПЕРТЫ:

Тумян Гаянэ Сепуговна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд.-нием химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Никитин Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина»
Байков Вадим Валентинович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. патоморфологии Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой»
Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО
Стадник Елена Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ онкогематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», доц. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Капланов Камилль Даниялович – канд. мед. наук, зав. гематологическим отд.-нием №11 ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина»
Воробьев Владимир Иванович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием трансплантации костного мозга ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина»
Ионин Валерий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Аннотация

26 марта 2022 г. состоялся I научно-практический форум компании «Нанолек», посвященный вопросам современных методов лечения лимфо-пролиферативных заболеваний с применением инновационных таргетных препаратов, в том числе ингибитора тирозинкиназы Брутона – занубрутиниб. Ведущими российскими спикерами сделан обзор результатов новых клинических исследований в области терапии мантий-ноклеточной лимфомы, болезни Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, а также хронического лимфолейкоза. Обсуждены алгоритмы ведения пациентов, а также сложные вопросы выбора терапии при рецидивах неходжкинских лимфом и хроническом лимфолейкозе.

Ключевые слова: мантийноклеточная лимфома, хронический лимфолейкоз, лимфома маргинальной зоны, занубрутиниб, ингибитор тирозинкиназы Брутона, болезнь Вальденстрема

Для цитирования: Инновации в терапии онкогематологических заболеваний. Современная Онкология. 2022;24(2):142–148.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201696

NEWS

Innovations in the therapy of oncohematological diseases

CHAIRMEN:

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Vadim V. Ptushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Botkin City Hospital

EXPERTS:

Gaiane S. Tumian – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology
Evgenii A. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Hospital
Vadim V. Baikov – D. Sci. (Med.), Prof., Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation
Lali G. Babicheva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Elena A. Stadnik – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
Kamil D. Kaplanov – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Hospital
Vladimir I. Vorob'ev – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Hospital
Valerii A. Ionin – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Abstract

On March 26, 2022, the First scientific and practical forum of the biopharmaceutical company Nanolek was held, dedicated to the issues of modern methods for the treatment of lymphoproliferative diseases using innovative targeted drugs, including Bruton tyrosine kinase inhibitor – zanubrutinib. The leading Russian speakers showed the results of new clinical studies in the context of therapy of mantle cell lymphoma, Waldenstrom's disease, marginal zone lymphoma, as well as chronic lymphocytic leukemia. The algorithms for the management of patients, as well as the complex issues concerning the choosing therapy in case of relapses of non-Hodgkin lymphomas and chronic lymphocytic leukemia were discussed.

Keywords: mantle cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, marginal zone lymphoma, zanubrutinib, Bruton tyrosine kinase inhibitor, Waldenstrom's disease

For citation: Innovations in the therapy of oncohematological diseases. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):142–148.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201696

Введение

За последние десятилетия заболеваемость В-клеточными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) значительно увеличилась. В 2019 г. в России впервые установлен диагноз злокачественной лимфомы у 15 948 человек, на учете на конец года состояли 133 273, из них 60,2% – под наблюдением более 5 лет. При этом летальность достигает 5,2 человека на 100 тыс. населения.

В последние годы понимание биологических механизмов лимфомагенеза привело к изменению самого принципа классифицирования гемобластозов. Определение каждой лимфатической опухоли сегодня зависит не столько от «внешних признаков» – морфологии и клинической картины, сколько от того, из какой субпопуляции лимфоцитов она возникла и какие онкогенные события произошли в клетке-предшественнице. Изменения состояния ключевых генов, активирующих или выполняющих программу созревания иммунной клетки, а также определяющих ее функцию на данном этапе, могут приводить к развитию опухоли.

Сегодняшний рынок онкологического биофармацевтического производства представляет совокупность лекарственных препаратов, созданных на основе знаний генетических основ развития гемобластозов, давая тем самым возможность прицельного, направленного воздействия на опухоль, являющегося основой персонализированной медицины в онкогематологии. Выбор клинически эффективного таргетного лекарственного препарата на основе молекулярно-генетических характеристик опухоли непременно приведет к революционным терапевтическим подходам в не столь отдаленном будущем.

В своем вступительном слове профессор В.В. Птушкин отметил, что группа индолентных лимфопролиферативных заболеваний у большинства пациентов имеет непрерывно рецидивирующее течение, что подтверждает необходимость внедрения новых агентов и новых комбинаций для улучшения прогноза. Таргетная терапия, ориентированная на внутриклеточные сигнальные пути, такие как путь В-клеточного рецептора, привела к повышению эффективности и переносимости по сравнению с подходами, основанными на химиоиммунотерапии. За последние годы арсенал препаратов, используемых в лечении ряда В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, пополнил первый в своем классе ингибитор тирозинкиназы Брутона (ТКБ) – ибрутиниб, а вслед за ним и акабрутиниб, относящийся ко II поколению ингибиторов ТКБ. Хотя новые препараты предоставляют дополнительные возможности, их применение сопряжено с нежелательными явлениями (НЯ), поэтому остается неудовлетворенная потребность в модификации и создании более эффективных и переносимых препаратов этой группы для улучшения долгосрочных результатов.

Занубрутиниб (Бруклинза®) является мощным высокоселективным необратимым ингибитором ТКБ II поколения. Он позволяет достичь выраженных и длительных ответов у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (МВ), ХЛЛ/лимфомой из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ) и мантийноклеточной лимфомой (МКЛ). Причем для пациентов с МКЛ, получивших по крайней мере одну предшествующую линию терапии, препарат одобрен Управлением по контролю пищевых продук-

тов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) в рамках механизма ускоренной регистрации.

Занубрутиниб ингибирует ТКБ путем образования ковалентной связи с остатком цистеина 481 в аденозинтрифосфатом-связывающем кармане, который является активным сайтом фермента. Блокируя сигнальный путь В-клеточного рецептора, занубрутиниб ингибирует пролиферацию, транспорт, хемотаксис и адгезию злокачественных В-клеток, что, в конечном итоге, приводит к уменьшению размера опухоли. Также показано, что занубрутиниб подавляет экспрессию лиганда запрограммированной смерти 1 (PDL-1) и цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена-4 на CD4+ Т-клетках (CTLA-4).

Внедрение занубрутиниба в клиническую практику ведения пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями позволит удовлетворить потребность лечения сложной на сегодняшний день, некурабельной популяции с непрерывно рецидивирующим течением гемобластозов, большую часть которой составляют пожилые пациенты со значимой коморбидностью.

Мантийноклеточная лимфома

Морфологические аспекты диагностики лимфомы из клеток мантии, которая составляет 3–9% от всех НХЛ, осветил профессор В.В. Байков. Он отметил ее гетерогенность, в том числе морфологическую, включающую 3 архитектурных и 4 цитологических типа, иммунофенотипическую (5–30% случаев отличаются элементами иммунофенотипа), генетическую, особенно в отношении вторичных событий, а также клиническую, включающую 2 клинико-анатомические формы – классическую и ненодальную (лейкемическую).

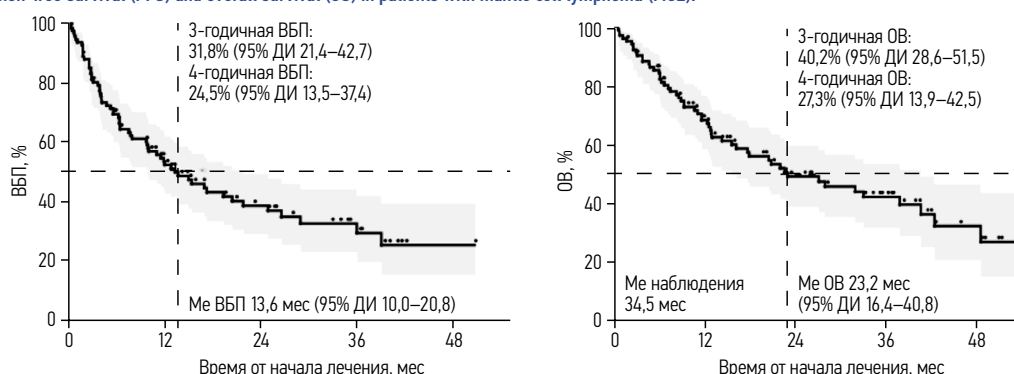
Прогностические группы могут быть сформированы на основании морфологических данных, учета распространенности, экспрессии Sox-11, p53, с-тус, определения статуса генов *TP53*, *c-tus*, *IgH*, цитогенетического исследования и определения пролиферативной активности.

Клинические данные по лечению пациентов с рецидивирующим/рефрактерным (Р/Р) течением МКЛ представил В.И. Воробьев. Он отметил, что МКЛ заимствует негативное качество других индолентных лимфом в отношении непрерывно рецидивирующего течения. Лечение рецидивов зависит от варианта предыдущей терапии. Если в 1-й линии не применялись высокие дозы Цитозара, то оправданным является их использование в последующих линиях. В большинстве случаев используются режимы 2-й линии терапии агрессивных НХЛ с включением препаратов платины, ифосфамида, бендамустина и бортезомиба, эффективность которых весьма ограничена. Из новых подходов наиболее перспективным направлением является использование ингибиторов ТКБ, в частности ибрутиниба, назначение которого в первом рецидиве позволяет достигнуть медианы выживаемости без прогрессирования (ВВП) более 30 мес.

В.И. Воробьев представил российский опыт терапии рецидивов, рефрактерных форм МКЛ ибрутинибом, включивший данные о 106 пациентах, получавших лечение в ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. С.П. Боткина» с 2015 по 2020 г. Медиана ВВП и общей выживаемости (ОВ) составила 13,6 и 23,2 мес соответственно (рис. 1).

Рис. 1. ВБП и ОВ пациентов с МКЛ.

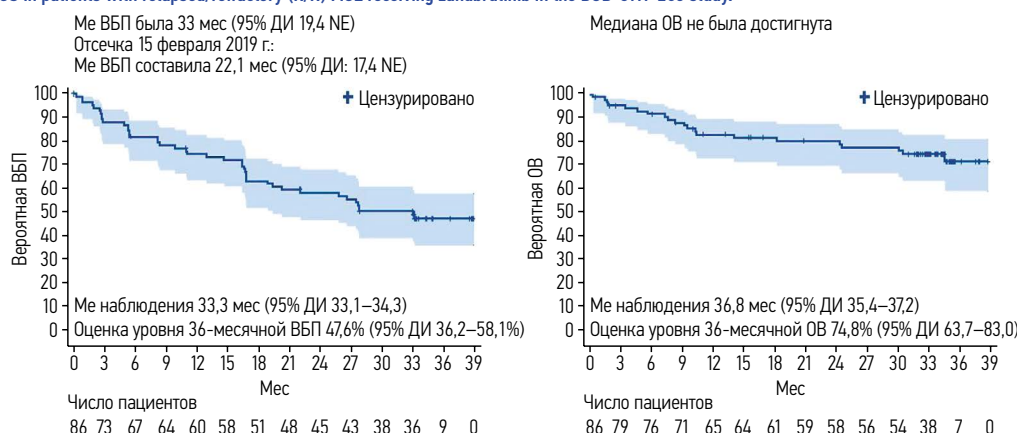
Fig. 1. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with mantle cell lymphoma (MCL).



Примечание. Здесь и далее на рис. 2, 7 и табл. 4: ДИ – доверительный интервал, Ме – медиана.

Рис. 2. ВБП и ОВ пациентов с Р/Р МКЛ, получающих занубрутиниб в рамках исследования BGB-3111-206.

Fig. 2. PFS and OS in patients with relapsed/refractory (R/R) MCL receiving zanubrutinib in the BGB-3111-206 study.



Факторами неблагоприятного прогноза для ОВ больных с рецидивами МКЛ стали: уровень Ki-67 > 40%, статус ECOG > 1 и количество линий терапии до ибрутиниба > 2.

Профессор Г.С. Тумян представила сводные данные по международным клиническим исследованиям, изучающим вопросы терапии рецидивов МКЛ с использованием ибрутиниба и акалабрутиниба. Представлена новая опция и новый препарат из этой группы – занубрутиниб. Два основных исследования, BGB-3111-003 и BGB-3111-206, по изучению эффективности монотерапии занубрутинибом при Р/Р МКЛ включили 112 пациентов. При первичном анализе частота общего ответа (ЧОО) и полный ответ (ПО) составили 84,8 и 62,5%, а медиана продолжительности ответа, ВБП и ОВ – 24,9, 25,8 и 38,2 мес соответственно [1, 2].

Результаты исследования BGB-3111-206 обновлены после медианы наблюдения 35,3 мес. В рамках исследования 86 пациентов получали занубрутиниб перорально в дозе 160 мг 2 раза в день. ЧОО составила 83,7%, при этом 77,9% пациентов достигли ПО. Медиана ВБП составила 33,0 мес, а 36-месячная ВБП и ОВ – 47,6 и 74,8% соответственно (рис. 2).

Кроме того, занубрутиниб продемонстрировал высокую эффективность также у больных с мутацией TP53 (рис. 3) и приblastоидном варианте заболевания.

Наиболее распространенными (≥ 20%) побочными явлениями всех степеней тяжести были нейтропения (46,5%), инфекции верхних дыхательных путей (38,4%), сыпь (36,0%), лейкопения (33,7%) и тромбоцитопения (32,6%). Частота инфекции, нейтропии и кровотечений была самой высокой в первые 6 мес терапии с дальнейшим снижением. О случаях фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП), нежелательных сердечных событий степени ≥ 3 степени, вторичных злокачественных новообразований или синдрома лизиса опухоли не сообщалось [3].

Учитывая полученные результаты, препарат прошел ускоренную регистрацию FDA. В перспективе изучаются комбинации ингибиторов ТКБ с другими, уже известными препаратами, новые классы биспецифических антител, а также CAR T-клеточная терапия.

Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов

Доклад профессора Е.А. Никитина был посвящен проблемам наиболее распространенного лимфопролиферативного заболевания – ХЛЛ. Заболеваемость ХЛЛ/ЛМЛ составляет 4,2 на 100 тыс. населения в год и увеличивается до > 30 на 100 тыс. в год в возрасте старше 80 лет. Медиана возраста на момент постановки диагноза в Европе – 72 года, в России она значительно ниже – 65 лет.

Основными отправными точками при выборе терапии 1-й линии являются: характеристики заболевания, а именно тяжесть клинических проявлений, наличие биологических неблагоприятных факторов (делеция 17p, мутации TP53, мутационный статус IGHV-генов); характеристика пациента – возраст, общее состояние, коморбидность; факторы, связанные с лечением, – противопоказания к препарату, уровень ответа на предыдущее лечение, НЯ предыдущего лечения.

При выборе инициальной терапии ХЛЛ пациенты распределяются в лечебные группы: сохраненные, молодые пациенты без делеции 17p и/или мутации TP53 для терапии с использованием аналогов пурина (режим FCR); пожилые больные со значимой коморбидностью, которым аналог пурина лучше не использовать или применять в редуцированном виде. В России для группы пациентов с утратой TP53 зарегистрированы препараты двух групп: ингибиторы ТКБ и BCL-2 ингибитор – венетоклас.

Рис. 3. Эффективность занубрутиниба у пациентов с Р/Р МКЛ с мутацией *TP53*.

Fig. 3. The efficacy of zanubrutinib in R/R MCL patients with a *TP53* mutation.

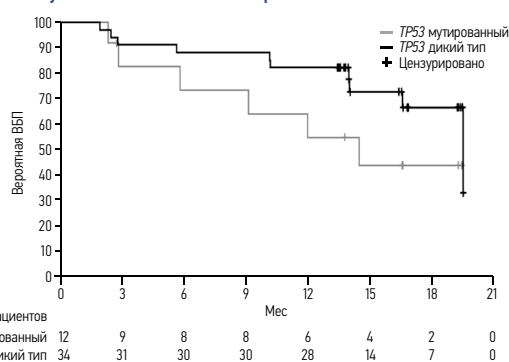


Рис. 4. ВВП пациентов в исследовании ALPINE.

Fig. 4. The characteristics of patients within the framework of the ALPINE study.

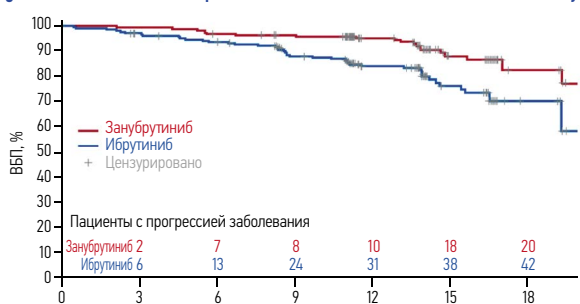
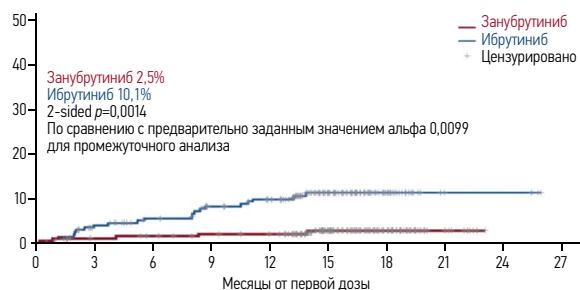


Рис. 5. Кумулятивная частота ФП/ТП.

Fig. 5. Cumulative frequency of atrial fibrillation/flutter (AF/AFL).



Одобрение FDA занубрутиниба для лечения пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ основано на двух основных рандомизированных исследованиях: ALPINE, сравнивающим занубрутиниб и ибрутиниб у пациентов с Р/Р ХЛЛ, и SEQUOIA, сравнивающим занубрутиниб и бендамустин с ритуксимабом у первичных пациентов.

Результаты ALPINE представлены на 26-м виртуальном конгрессе Европейской гематологической ассоциации в июне 2021 г., а результаты SEQUOIA – на 63-м ежегодном собрании Американского общества гематологии в декабре 2021 г.

В исследовании ALPINE 652 пациента с Р/Р ХЛЛ/ЛМЛ получали либо занубрутиниб в дозе 160 мг 2 раза в день, либо ибрутиниб в дозе 420 мг 1 раз в день до прогрессирования заболевания. Промежуточный анализ проведен на данных, доступных за первые 12 мес после рандомизации 415 пациентов. Медиана наблюдения составила 15 мес. Примерно у 20% пациентов выявлена мутация *del(17p)* и/или *TP53*. Меньше 15% пациентов принимали антикоагулянты (табл. 1).

Первичная конечная точка – ЧОО по оценке исследователя была значительно лучше в группе занубрутиниба – 78,3% против 62,5% в группе ибрутиниба ($p=0,0006$). В дополнительном анализе с включением пациентов с лимфоцитозом (которые по дизайну не были включены в первичный анализ) ЧОО составила 88,4% против 81,3% соответственно.

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследовании ALPINE
Table 1. The characteristics of patients within the framework of the ALPINE study

Характеристики	Занубрутиниб (n=207)	Ибрутиниб (n=208)
Возраст, медиана (диапазон)	67 (35, 90)	67 (36, 89)
Возраст ≥ 65 лет, абс. (%)	129 (62,3)	128 (61,5)
Мужчины, абс. (%)	142 (68,6)	156 (75,0)
Стадия заболевания, абс. (%):		
Binet stage A/B or Ann Arbor stage I/II	122 (58,9)	124 (59,6)
Binet stage C or Ann Arbor stage III/IV	85 (41,1)	84 (40,4)
ECOG статус ≥ 1 , абс. (%)	128 (61,8)	132 (63,5)
Предшествующие линии терапии, медиана (диапазон)	1 (1–6)	1 (1–8)
>3 предшествующих линий, абс. (%)	15 (7,3)	21 (10,1)
Предшествующая иммунохимиотерапия, абс. (%)	166 (80,2)	158 (76,0)
<i>del(17p)</i> и/или mutant <i>TP53</i> , абс. (%)	41 (19,8)	38 (18,3)
<i>del(17p)</i> , абс. (%)	24 (11,6)	26 (12,5)
<i>TP53</i> мутированный, абс. (%)	29 (14,0)	24 (11,5)
<i>del11q</i> , абс. (%)	61 (29,5)	55 (26,4)
Объемное заболевание (>5 мес), абс. (%)	106 (51,2)	105 (50,5)

Важно отметить, что для подгруппы из 50 пациентов с плохим прогнозом с мутациями *del(17p)* лечение занубрутинибом также значительно увеличило частоту ответов – 83,3% против 53,8%.

При оценке ВВП 12-месячные показатели в группе занубрутиниба составили 94,9% против 84,0% при использовании ибрутиниба (отношение рисков 0,40; $p=0,0007$); рис. 4.

Общая 12-месячная выживаемость при этом статистически не различалась в 2 группах: 97,0 и 92,7% ($p=0,1081$), зарегистрировано 11 и 19 летальных исходов соответственно [4].

Е.А. Стадник в своем докладе обратила внимание на побочные эффекты препаратов группы ингибиторов ТКБ, сделав акцент на сравнительной характеристике НЯ ибрутиниба и занубрутиниба в исследовании ALPINE (табл. 2).

Отмечен тот факт, что ФП/ТП встречаются значительно реже при использовании занубрутиниба ($p=0,0014$); рис. 5 [4].

На форуме представлены данные исследования BGB-3111-215 – многоцентрового открытого исследования II фазы по изучению безопасности и эффективности занубрутиниба у пациентов с непереносимостью ибрутиниба и/или акалабрутиниба с ранее лечеными В-клеточными злокачественными новообразованиями. Результаты позволили сделать следующие выводы: 75% (86/115) случаев непереносимости ибрутиниба и 75% (9/12) случаев непереносимости акалабрутиниба не повторялись при последующем применении занубрутиниба; из повторных случаев непереносимости 90% (26/29) случаев непереносимости ибрутиниба и 33% (1/3) случаев непереносимости акалабрутиниба повторились в более низкой степени тяжести. Занубрутиниб хорошо переносился, 89% (57/64) пациентов продолжали принимать препарат, и лишь 4,7% (3/64) пациентов прекратили его прием из-за НЯ на момент окончания сбора данных. Данные, полученные в ходе исследования, позволили предположить, что занубрутиниб может стать терапевтической опцией для лечения пациентов с непереносимостью других ингибиторов ТКБ [5].

Лимфома маргинальной зоны

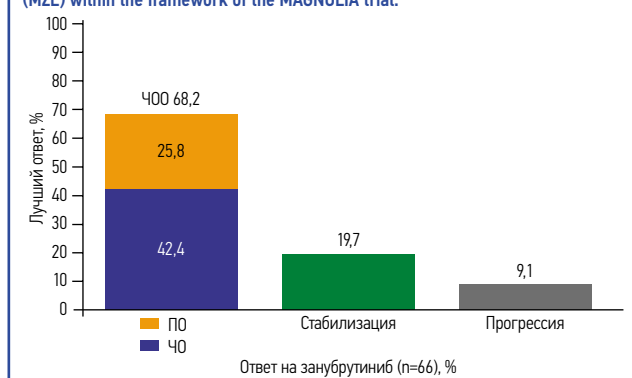
Второй по частоте возникновения индолентной НХЛ, которая составляет от 5 до 15% всех НХЛ, является ЛМЗ, аспектам лечения которой был посвящен доклад Л.Г. Бабицовой.

ЛМЗ может возникать в любом органе вследствие хронической антигенной стимуляции, вызванной либо инфекцией, либо аутоиммунным процессом, превалируют экстрано-

Таблица 2. НЯ, представляющие интерес
Table 2. Adverse events (AE) of special interest

Данные по безопасности	Занубрутиниб (n=204), абс. (%)		Ибрутиниб (n=207), абс. (%)	
	Любая степень	Степень ≥3	Любая степень	Степень ≥3
Заболевания сердца	28 (13,7)	5 (2,5)	52 (25,1)	14 (6,8)
ФП/ТП	5 (2,5)	2 (1,0)	21 (10,1)	4 (1,9)
Кровотечение	73 (35,8)	6 (2,9)	75 (36,2)	6 (2,9)
Массивное кровотечение	6 (2,9)	6 (2,9)	8 (3,9)	6 (2,9)
Гипертензия	34 (16,7)	22 (10,8)	34 (16,4)	22 (10,6)
Инфекции	122 (59,8)	26 (12,7)	131 (63,3)	37 (17,9)
Нейтропения	58 (28,4)	38 (18,6)	45 (21,7)	31 (15,0)
Тромбоцитопения	19 (9,3)	7 (3,4)	26 (12,6)	7 (3,4)

Рис. 6. Непосредственная эффективность занубрутиниба при ЛМЗ в исследовании MAGNOLIA.
Fig. 6. The immediate efficacy of zanubrutinib in case of marginal zone lymphoma (MZL) within the framework of the MAGNOLIA trial.



дальние варианты. По данным популяционного Российского исследования рутинной практики EQUILIBRIUM, в которое вошли 1000 пациентов из 44 центров России, ЛМЗ оставила 11% всех В-клеточных НХЛ. Этот вариант является необычной НХЛ, злокачественные клетки которой демонстрируют постоянную зависимость от передачи сигналов от рецепторов В-клеток.

Новые лекарственные препараты и таргетные агенты открывают возможности лечения у лиц с выраженной предрасположенностью, а также у отдельных категорий пациентов пожилого возраста и со значимой коморбидностью.

В исследовании II фазы MAGNOLIA (BGB-3111-214) оценены эффективность и безопасность занубрутиниба у пациентов с Р/Р ЛМЗ.

Включены 68 пациентов высокого риска с медианой возраста 70 лет, 27,9% больных были старше 75 лет. Медиана линий терапии – 2, однако более 1/3 (34%) пациентов получили ≥3 линий, практически все 98,5% прогрессировали после химиотерапии (табл. 3).

При медиане наблюдения 15,7 мес ЧОО составила 68,2%, при этом ПО достигнут в 25,8% случаев (рис. 6).

Проведена сравнительная оценка эффективности занубрутиниба при различных вариантах ЛМЗ, наибольшая ЧОО (70%) отмечена при нодальной ЛМЗ, однако ПО чаще достигался при экстранодальных вариантах ЛМЗ – 40% (табл. 4).

Медиана продолжительности ответа и медиана ВВП, по результатам независимого комитета, не достигнуты. Через 12 мес наблюдения эффект сохранялся у 93,0% пациентов, 12- и 15-месячная ВВП составила 82,5% (рис. 7).

Занубрутиниб проявил приемлемый профиль безопасности, большинство побочных эффектов было 1–2-й степени тяжести. ФП/ТП зарегистрированы у 2 пациентов, у одного из которых в анамнезе гипертония 3-й степени. Прекращение лечения отмечено у 4 пациентов, ни один из них не был связан с занубрутинибом.

Таблица 3. Характеристика пациентов в исследовании MAGNOLIA
Table 3. The characteristics of patients within the framework of the MAGNOLIA trial

Характеристика	n=68
Медиана возраста, лет	70 (37–95)
Возрастная категория, абс. (%):	
≥65 лет	41 (60,3)
≥75 лет	19 (27,9)
Мужчины, абс. (%)	36 (52,9)
Статус ECOG 0–1, абс. (%)	63 (92,6)
Статус болезни, абс. (%):	
рецидив	44 (64,7)
рефрактерность	22 (32,4)
Вариант ЛМЗ, абс. (%):	
экстранодальная	26 (38,2)
нодальная	26 (38,2)
селезенки	12 (17,6)
не уточнен	4 (5,9)
Вовлечение костного мозга, абс. (%)	29 (42,6)
Медиана количества линий терапии (диапазон)	2 (1–6)

Таким образом, занубрутиниб при Р/Р ЛМЗ продемонстрировал высокую частоту ответов с длительным контролем над заболеванием и благоприятным профилем безопасности [6].

Макроглобулинемия Вальденстрема

На долю МВ приходится всего лишь 2% всех гематологических злокачественных новообразований, при этом ежегодная заболеваемость во всем мире составляет примерно 3,8 случая на 1 млн человек. Такая редкость обуславливает сложности диагностики и терапии заболевания, детали которой подробно представил на форуме К.Д. Капланов.

Примерно у 90% пациентов с МВ выявляется соматическая мутация MYD88^{L265P}. MYD88 представляет собой адаптерный белок, который взаимодействует с толл-подобными рецепторами и рецептором интерлейкина-1 на В-клетках, мутация которого активирует передачу сигналов, способствующих выживанию В-клеток, и связан с плохим ответом на лечение ингибитором ТКБ ибрутинибом.

Другая мутация CXCR4 присутствует примерно у 30–40% пациентов с МВ и способствует выживанию, миграции и адгезии злокачественных клеток в строме костного мозга.

Одобрение занубрутиниба для лечения пациентов с МВ было основано на положительных результатах открытого рандомизированного многоцентрового клинического исследования III фазы ASPEN с участием 351 пациента. Исследование сравнивало эффективность и безопасность занубрутиниба с ибрутинибом у пациентов с мутацией MYD88^{L265P}

Таблица 4. Эффективность в зависимости от варианта ЛМЗ в исследовании MAGNOLIA
Table 4. The efficacy depending on MZL variant within the framework of the MAGNOLIA trial

Лучший ответ	Экстранодальная (n=25)	Нодальная (n=25)	Селезенки (n=12)	Не уточнен (n=4)	Общая (n=66)
ЧОО (ПО и ЧО), абс. (%)	16 (64,0)	19 (76,0)	8 (66,7)	2 (50,0)	45 (68,2)
95% ДИ	(42,52–82,03)	(54,87–90,64)	(34,89–90,08)	(6,76–93,24)	(55,56–79,11)
ПО, абс. (%)	10 (40,0)	5 (20,0)	1 (8,3)	1 (25,0)	17 (25,8)
ЧО, абс. (%)	6 (24,0)	14 (56,0)	7 (58,3)	1 (25,0)	28 (42,4)
Стабилизация, абс. (%)	4 (16,0)	5 (20,0)	3 (25,0)	1 (25,0)	13 (19,7)
Отсутствие прогрессирования, абс. (%)	1 (4,0)	0	0	0	1 (1,5)
Прогрессирование, абс. (%)	(12,0)	1 (4,0)	1 (8,3)	1 (25,0)	6 (9,1)
Лечение прекращено до первой оценки, абс. (%)	1 (4,0)	0	0	0	1 (1,5)

Рис. 7. Длительность ответа и ВБП в исследовании MAGNOLIA.

Fig. 7. The duration of response and PFS within the framework of the MAGNOLIA trial.

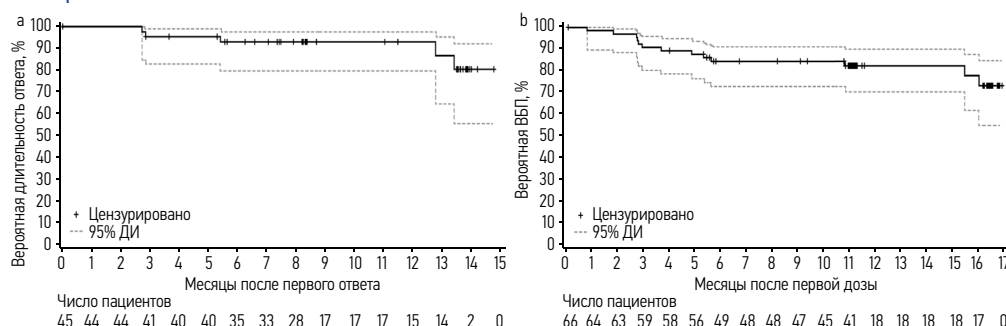
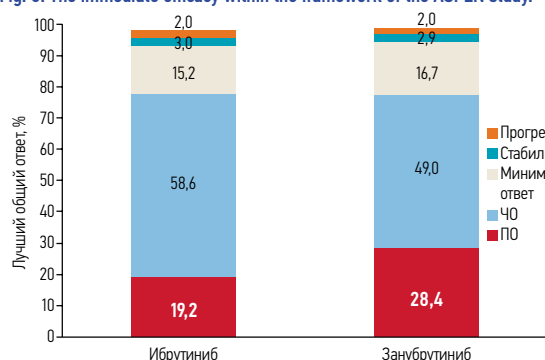


Рис. 8. Непосредственная эффективность в исследовании ASPEN.

Fig. 8. The immediate efficacy within the framework of the ASPEN study.



(MYD88^{MUT}). Первая когорта включала 201 пациента, который был рандомизирован для получения либо занубрутиниба 160 мг 2 раза в день, либо ибрутиниба 420 мг 1 раз в день до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Во вторую когорту вошли пациенты с диким типом MYD88 (MYD88^{WT}) или неизвестной мутацией MYD88, которые получали занубрутиниб 160 мг 2 раза в день.

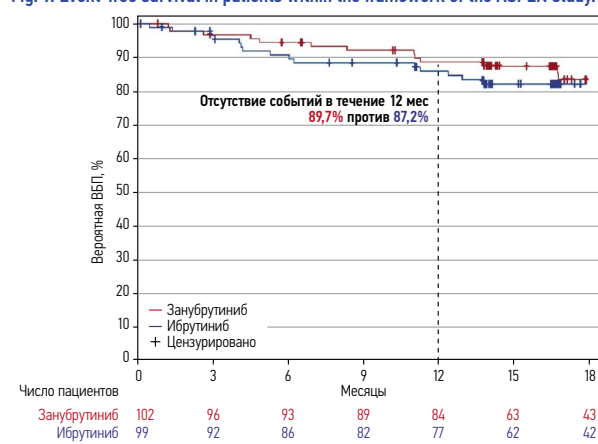
По оценке исследователей, превосходство в частоте ПО и очень хорошего частичного ответа – ОХЧО при сравнении занубрутиниба и ибрутиниба у пациентов с Р/Р МВ не было значимым: ОХЧО был достигнут примерно у 28% пациентов, получавших занубрутиниб, и у 19% пациентов, получавших ибрутиниб (рис. 8).

ЧОО (ПО + ОХЧО + ЧО) достигла 50% во второй когорте, длительность ответа через 12 мес составила 94% в группе занубрутиниба и 88% – ибрутиниба, а 12-месячная бессобытийная выживаемость – 89,7 и 87,2% соответственно (рис. 9).

Занубрутиниб продемонстрировал клинически значимые преимущества в безопасности и переносимости у пациентов с МВ: более низкий риск ФП/ТП по сравнению с ибрутинибом (2,0% против 15,3%; $p=0,0008$); рис. 10, более низкие показатели серьезных кровотечений (5,9% против 9,2%),

Рис. 9. Бессобытийная выживаемость пациентов в исследовании ASPEN.

Fig. 9. Event-free survival in patients within the framework of the ASPEN study.



диареи (20,8% против 31,6%) и гипертензии (10,9% против 17,3%). Не замечено разницы в частоте инфекционных осложнений, несмотря на более высокие показатели нейтропении при применении занубрутиниба.

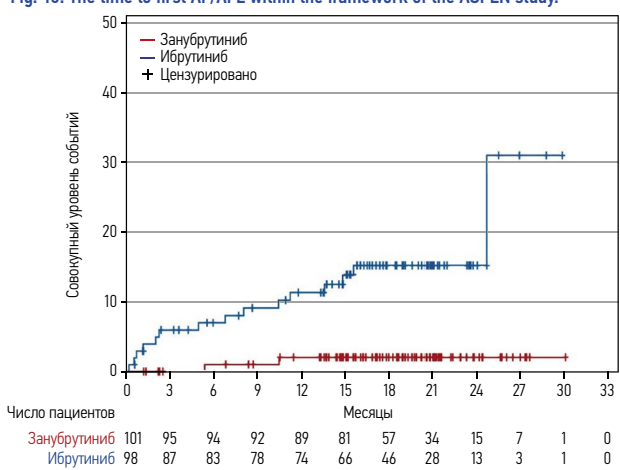
Таким образом, при Р/Р МВ занубрутиниб показал большую частоту ответов по данным исследователей, более глубокое и устойчивое снижение уровня иммуноглобулина М при длительном лечении с преимуществом в отношении безопасности [7].

Кардиологические осложнения терапии

Крайне важным и актуальным вопросом при лечении пациентов ингибиторами ТКБ является кардиологическая коморбидность в контексте предиктора осложнений терапии. В своем докладе В.А. Ионин объяснил механизм развития ФП при лечении ибрутинибом, частота которой достигает 16%. Эффект обусловлен связыванием ибрутиниба с ТКБ и ТЕС в миокарде. Однако и ингибирование ErbB2/HER2 приводит к дисфункции кардиомиоцитов и снижению эффек-

Рис. 10. Время до ФП/ТП в исследовании ASPEN.

Fig. 10. The time to first AF/AFL within the framework of the ASPEN study.



тивности сокращения сердца. Кроме того, и другой член семейства EGFR, ErbB4/HER4, также экспрессируется в миокардиоцитах.

Таким образом, взаимодействие ибрутиниба с киназами, отличными от ТКБ, может вызывать сердечную дисфункцию и ФП. Высокая селективность занубрутиниба к ТКБ определяет благоприятный кардиотоксический профиль (рис. 11).

Объединенный анализ безопасности 6 исследований монотерапии занубрутинибом показал, что препарат хорошо переносится пациентами с различными В-клеточными злокачественными новообразованиями. Кумулятивный профиль безопасности занубрутиниба указывает на то, что события, представляющие интерес для этого класса ингибиторов ТКБ, нечасты: ФП/ТП (1,9%), кровотечение ≥ 3 степени (2,1%), диарея ≥ 3 степени (0,9%). В исследовании С. Там и соавт. среди 13 пациентов с ФП/ТП у большинства были факторы риска, включая сердечно-сосудистые заболевания ($n=7$), артериальную гипертензию ($n=4$), гиперлипидемию ($n=4$), сопутствующие инфекции ($n=4$) и предшествующую ФП ($n=1$); рис. 12 [8].

Командный и мультидисциплинарный подход к ведению пациентов – ключ к управлению НЯ, в том числе ФП [8].

Заключение

Наука продолжает искать новые подходы и новые мишени для воздействия, связанные с биологическими свойствами гемобластов. Изучаются новые моноклональные антитела

Рис. 11. Селективность занубрутиниба и ибрутиниба.

Fig. 11. The selectivity of zanubrutinib and ibrutinib.

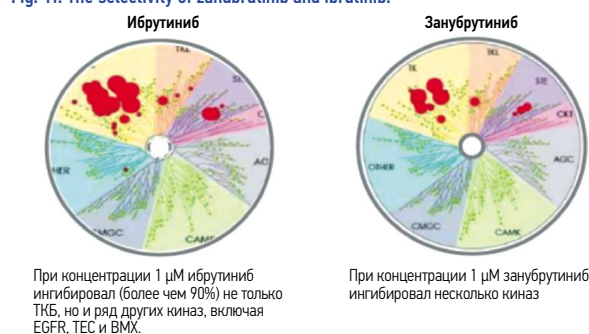


Рис. 12. Частота НЯ при терапии занубрутинибом.

Fig. 12. The frequency of AE during zanubrutinib therapy.

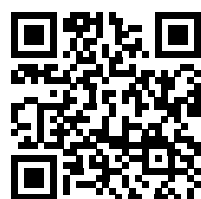


к различным мишеням на поверхности В-клеток, макрофагов, Т-клеток с комбинацией участков опухолевых и клеток микроокружения; иммуномодуляторы и ингибиторы неоангиогенеза, ингибиторы сигнальных путей В-клеточного рецептора и иммунных контрольных точек. Будущие стратегии, учитывая проводимые в настоящее время исследования, демонстрируют тенденцию отказа от цитотоксической химиотерапевтической составляющей в терапии индолентных лимфопролиферативных заболеваний.

Второй важный момент, который следует учитывать при определении терапевтической стратегии, – это проявления токсичности препаратов, порой с весьма неблагоприятными последствиями. Поэтому предотвращение НЯ и сохранение хорошего качества жизни становится одной из самых значимых целей лечения пациентов с рецидивами. Новый селективный высокоэффективный ингибитор ТКБ – занубрутиниб отвечает всем перечисленным требованиям.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhou K, Zou D, Zhou J, et al. Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis of two clinical trials. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):167. DOI:10.1186/s13045-021-01174-3
2. Tam CS et al. Blood Adv. 2021. This study is registered at ClinicalTrials.gov (NCT02343120)
3. Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study. *Blood*. 2022;139(21):3148-58. DOI:10.1182/blood.2021014162
4. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, et al. First interim analysis of alpine study: results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Presented at: European Society of Hematology Congress; June 9–17, 2021. Virtual. Accessed June 11, 2021. Abstract LB1900.
5. Shadman BGB-3111 215 Preliminary results of the phase 2 study of zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant to ibrutinib and/or acalabrutinib. EHA Abstract 2021.pdf.
6. Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(23):6323-32. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-1704
7. Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136(18):2038-50. DOI:10.1182/blood.202006844
8. Tam CS, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, et al. Pooled safety analysis of zanubrutinib monotherapy in patients with B-cell malignancies. *Blood Advances*. 2022;6(4):1296-308.



OMNIDOCTOR.RU

От главного редактора журнала «Современная Онкология» академика РАН И.В. Поддубной

Вступление

Программа Объединенного VI Конгресса гематологов России и III Конгресса трансфузиологов, состоявшегося 21–23 апреля 2022 г. в Москве, включала обсуждение самых актуальных проблем современной гематологии. Среди онкогематологических направлений особое внимание было уделено одной из агрессивных неходжкинских лимфом – диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ). Это обусловлено двумя обстоятельствами: во-первых, заболевание быстро прогрессирует и требует от клинициста незамедлительно принять решение о начале терапии; во-вторых, в настоящее время в арсенале онкогематологов появилась новая лечебная опция – применение препарата из группы иммуноконъюгатов – полатузумаба ведотина, высокая эффективность которого наглядно продемонстрирована на всех этапах развития заболевания.

Онкогематологам хорошо известно, что примерно в 40% случаев ДВКЛ рецидивирует или рефрактерна к стандартной терапии 1-й линии, а при развитии рецидива или рефрактерного течения пациенты с ДВКЛ имеют крайне неблагоприятный прогноз – общая выживаемость составляет в среднем 6 мес. В течение долгого времени после введения в практику схемы R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) в терапии неходжкинских лимфом не отмечалось каких-либо прорывов. В настоящее время данные о молекулярных особенностях опухоли все больше оказывают влияние на выбор тактики лечения.

Особенностью ДВКЛ является чрезвычайная молекулярно-биологическая гетерогенность. Так, иммуногистохимические подтипы GCB или non-GCB, экспрессия белков MYC и Bcl-2 (DEL или non-DEL) являются самостоятельными предикторами неблагоприятного течения заболевания, а подтип BN2 ассоциирован с благоприятным про-

гнозом. Исследователи во всем мире искали новые агенты и разные комбинации, которые могли бы существенно повлиять на прогноз больных ДВКЛ, но истинных изменений в судьбе пациентов достичь не удалось: исследования комбинаций 1-й линии ДВКЛ, включая высокодозные схемы и новые молекулы, не показали преимуществ перед схемой R-CHOP.

Впервые за последние 20 лет об улучшении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при ДВКЛ заговорили в связи с появлением результатов применения иммуноконъюгата полатузумаба ведотина. Это знаковое событие в современной онкогематологии – новый высокоэффективный препарат с новым механизмом действия.

В рамках Объединенного Конгресса 21 апреля состоялся симпозиум, посвященный ДВКЛ, «Создавая историю на страницах книги диффузной В-крупноклеточной лимфомы». Ведущие российские эксперты акцентировали внимание аудитории на морфо-биологической гетерогенности ДВКЛ, значении прецизионной диагностики и сложности ее дифференциальной диагностики с другими вариантами неходжкинских лимфом (проф. А.М. Ковригина), на особенностях структуры и механизма действия нового класса противоопухолевых препаратов – иммуноконъюгатов и высокой эффективности полатузумаба ведотина при рецидивах и рефрактерных формах ДВКЛ (проф. Г.С. Тумян), на обнадеживающей результативности полатузумаба ведотина и перспективах применения инновационных препаратов в 1-й линии терапии ДВКЛ (проф. В.В. Птушкин). Эксперт подчеркнул, что в основе разработки новых терапевтических подходов лежат данные о молекулярно-биологических особенностях ДВКЛ. Большая аудитория практикующих врачей из разных регионов нашей страны с вниманием и оптимизмом восприняла убедительные сведения о новых возможностях терапии ДВКЛ.

Создавая историю на страницах книги диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Объединенный VI Конгресс гематологов России и III Конгресс трансфузиологов. Обзор симпозиума 21 апреля 2022 г., Москва

Аннотация

В рамках Объединенного VI Конгресса гематологов России и III Конгресса трансфузиологов России 21 апреля состоялся симпозиум, посвященный диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ). Ведущие российские эксперты обсудили современные тенденции в диагностике, причины неудач и успехов терапии этого гетерогенного заболевания, изменения, которые ожидаются в самое ближайшее время. Во время симпозиума были представлены подробные данные о новой опции терапии ДВКЛ – иммуноконъюгате полатузумаб ведотин. Симпозиум проведен при поддержке компании «Рош».

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия, иммуноконъюгаты, полатузумаб ведотин, исследование POLARIX, исследование G029365

Для цитирования: Создавая историю на страницах книги диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Современная Онкология. 2022;24(2):150–157. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201711

NEWS

Creating a story on the pages of a book about diffuse B-large cell lymphoma

Abstract

Within the framework of VI All-Union Congress of Hematologists of Russia and III Congress of Transfusiologists of Russia, the symposium concerning diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) was held on April 21. Leading Russian experts discussed current trends in diagnosis, the causes of the failures and successes of the treatment of this heterogeneous disease, the changes that are expected in the very near future. During the symposium, the detailed data concerning the new option for DLBCL therapy – polatuzumab vedotin (immunoconjugate) were also presented. The symposium was supported by Roche.

Keywords: diffuse large B cell lymphoma, chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy, immunoconjugates, polatuzumab vedotin, the POLARIX trial, the G029365 trial

For citation: Creating a story on the pages of a book about diffuse B-large cell lymphoma. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):150–157. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201711

21 апреля в рамках Объединенного VI Конгресса гематологов России и III Конгресса трансфузиологов при поддержке компании «Рош» состоялся симпозиум, посвященный диффузной В-крупноклеточной лимфоме

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад А.И. Савицкого, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО

СПИКЕРЫ:

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, проф., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ гематологии»

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

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., гл. внештат. специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы, зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Открывая симпозиум, академик Ирина Владимировна Поддубная представила актуальные данные, касающиеся распространенности, подходов к диагностике и возможностей терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире отмечается рост и количества случаев злокачественных новообразований (ЗНО), и числа смертельных исходов; прогноз видится неблагоприятным. В 2020 г. специалисты ВОЗ зафиксировали более 544 тыс. новых случаев неходжкинских лимфом, и около 1/2 случаев имели смертельные исходы. Параллельно почти при всех вариантах ЗНО отмечен рост 5-летней общей выживаемости (ОВ): по результатам уникального исследования, в ходе которого анализировали

статистические показатели 45-летнего периода наблюдения, ОВ пациентов с ЗНО изменилась с 50,3 до 67% [1]. Наибольшие успехи отмечены в области онкогематологии. Они произошли благодаря расшифровке механизмов канцерогенеза и открытию возможностей таргетной и иммунотерапии. Современные тенденции поиска оптимальной терапии основываются на 2 возможностях: прогнозировании течения болезни с помощью разных оценочных шкал, а также использовании результатов уточнения молекулярных подтипов опухоли у пациента и использовании молекулярных оценочных шкал.

В настоящее время данные о молекулярных особенностях опухоли все больше оказывают влияние на выбор терапии. Особенностью ДВКЛ является чрезвычайная молекулярно-биологическая гетерогенность. Так, иммуногистохими-

ческий подтип GCB или non-GCB, экспрессия белков MYC и Bcl-2 (DEL или non-DEL) являются самостоятельными предикторами неблагоприятного течения заболевания, а подтип BN2 ассоциирован с благоприятным прогнозом [2]. Теме уточнения прогноза на основании молекулярно-генетических особенностей опухоли посвящена работа, опубликованная в 2018 г. [3]. Авторы на основании течения болезни выделили 5 кластеров и 1 дополнительную группу (C-MYC+Bcl-2+Bcl-6). Уточнение молекулярно-биологических характеристик первичной опухоли помогает сделать выбор между стандартной и интенсифицированной терапией с момента постановки диагноза. Интенсифицированный вариант лечения, в частности, показан пациентам с выявленной экспрессией белков C-MYC, Bcl-2 и Bcl-6. Информация о характеристиках опухоли в настоящее время также позволяет делать прогноз о 5-летней выживаемости и потенциальных биологических мишенях терапии [4].

В течение долгого времени после введения в практику схемы R-CHOP (ритуксимаб с циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном) в терапии неходжкинских лимфом не отмечалось каких-либо прорывов. Исследователи искали новые агенты и разные комбинации, которые бы могли существенно повлиять на прогноз больных ДВКЛ, но истинных изменений в судьбе пациентов получить не удавалось: исследования комбинаций 1-й линии

ДВКЛ, включая высокодозные схемы и новые молекулы, не показали преимуществ перед схемой R-CHOP.

Отсутствие новых подходов отмечалось на фоне острой в них необходимости, поскольку только они могли сохранить жизнь значимой части пациентов с ДВКЛ: около 40% рецидивируют или рефрактерны к текущей стандартной терапии ДВКЛ 1-й линии [5], в то время как пациенты с рецидивом и рефрактерным течением ДВКЛ имеют крайне неблагоприятный прогноз – ОВ составляет в среднем 6 мес [6]. Впервые за последние 20 лет об улучшении ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) заговорили в связи с появлением результатов применения иммуноконъюгата полатузумаба ведотина. Это знаковое событие, новый препарат с новым механизмом действия.

Полатузумаб ведотин – таргетный препарат, анти-CD79b иммуноконъюгат для терапии ДВКЛ. Он зарегистрирован в России в 2020 г. для лечения в комбинации с бендамустином и ритуксимабом взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (р/р) ДВКЛ, которые не являются кандидатами на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. К настоящему времени получены результаты двух исследований – POLARIX и GO29365, в ходе которых исследователи оценивали эффективность и безопасность применения схем с включением полатузумаба ведотина в 1-й и последующих линиях терапии ДВКЛ.

Многообразие ДВКЛ: морфологическая и иммуногистохимическая дифференциальная диагностика Обзор выступления профессора Аллы Михайловны Ковригиной

Расширение возможностей морфоиммунологических и молекулярных исследований позволило идентифицировать ДВКЛ, неуточненную (NOS), без дополнительного уточнения как самую многообразную, являющуюся источником новых подтипов. Классификация ДВКЛ, в зависимости от используемого диагностического инструмента, включает молекулярные подтипы (GCB-, ABC-, неклассифицируемые), иммуногистохимические подварианты (GCB-, non-GCB-), а также выделяет double-expressor: C-MYC+, Bcl-2+ лимфому.

Кроме того, на сегодняшний день мы знаем, что существует группа ДВКЛ NOS CD5-позитивных, составляющих 5–10% случаев, и CD30-позитивных ДВКЛ NOS, составляющих 10–20% случаев (MYC-) с достаточно благоприятным прогнозом. Выделена также группа ДВКЛ NOS с экспрессией белка cyclin D1, встречающаяся в 1–15% случаев, значение которой будет уточнено в дальнейшем.

Классификация ВОЗ 2017 г. выделяет как минимум 14 вариантов В-крупноклеточных лимфом (ВКЛ) [7]:

- ДВКЛ, богатая Т-клетками/гистиоцитами;
- первичная ДВКЛ центральной нервной системы;
- первичная кожная ДВКЛ, leg type;
- вирус Эпштейна–Барр (EBV)+ ДВКЛ NOS;
- ДВКЛ, ассоциированная с хроническим воспалением;
- фибрин-ассоциированная ДВКЛ;
- лимфоматозный гранулематоз III стадии;
- первичная медиастинальная (тимическая) ВКЛ;
- внутрисосудистая ВКЛ;
- ВКЛ, ALK+;
- плазмобластная лимфома;
- первичная лимфома серозных полостей;
- HHV-8+ ДВКЛ, NOS;
- высокоагрессивная В-клеточная лимфома с реаранжировкой MYC и Bcl-2 и/или Bcl-6 (крупноклеточная морфология).

Многообразие и крайне затруднительная дифференциальная диагностика ДВКЛ NOS, требующая использовать разные современные методики, наглядно продемонстрированы на клинических примерах.

Морфологическое, иммуногистохимическое и цитогенетическое исследования в первом представленном случае по-

зволило провести дифференциальную диагностику с мантийноклеточной лимфомой и классифицировать диагноз как ДВКЛ, non-GCB-тип, CD5+, CyclinD1+, комплексный карิโอтип с делецией гена TP53. Это действительно крайне редкая ситуация, еще в 2008 г. описаны случаи с экспрессией белка CyclinD1, в большинстве клеток без реаранжировки гена *CyclinD1*. В 2014 г. проанализированы данные по клиническому течению заболевания и не выявлено различий между ДВКЛ CyclinD1+ и CyclinD1-. В последние годы появляются редкие данные о том, что эта проблема действительно актуальна, обсуждается возможное выделение лимфомы серой зоны между плеоморфным вариантом мантийноклеточной лимфомы и ДВКЛ или выделение нового варианта Double-hit лимфомы. Описаны случаи ДВКЛ с реаранжировкой генов *bcl-2* и *bcl-6*, причем это не композитная лимфома, она не содержит новых морфологических участков, это единый субстрат.

Другой клинический случай столь же сложен с позиций дифференциально-диагностического ряда и включал фолликулярную лимфому педиатрического типа, фолликулярную лимфому цитологического типа 3В и ВКЛ с реаранжировкой IRF4. В такой ситуации необходимо проведение FISH-исследования: R-Bcl-6, R-IRF4, R-Bcl-2.

Морфологический субстрат в третьем примере представлен картиной «звездного неба», но при этом исключительно крупноклеточной морфологией. Выявлена реаранжировка гена MYC. Такая лимфома, с беркиттоподобной визуальной картиной, но при этом крупноклеточной морфологией, оказалась ДВКЛ типа GCB, с высокой пролиферативной активностью, single hit MYC-R, которая составляет менее 1% случаев.

Субстрат опухоли четвертого представленного пациента состоял из крупных клеток, с лимфоплазмочитарной инфильтрацией, активным микроокружением. В этом случае речь шла о ДВКЛ NOS EBV-позитивной, морфологические характеристики которой отличались при первичной диагностике и при повторной биопсии в рецидиве.

Представленные проф. А.М. Ковригиной клинические примеры ярко и наглядно демонстрируют многообразие ДВКЛ NOS, сложности дифференциальной диагностики и открывают возможности дальнейшей систематизации накопленных знаний.

Появление иммуноконъюгатов. Полатузумаб ведотин в терапии на этапе рецидива или рефрактерности ДВКЛ Обзор выступления профессора Гаяне Сепуговны Тумян

Проф. Г.С. Тумян начала свое выступление с клинического случая.

Пациент 38 лет, в апреле 2017 г. диагностирована ДВКЛ IIIA стадии, тип non-GCB. Коэкспрессия белков не выявлена, индекс пролиферативной активности Ki67 ~70%. По позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) – распространенный процесс по обе стороны диафрагмы. Все укладывалось в картину «классической» ДВКЛ. Пациент входит в группу промежуточного риска, оснований для интенсификации лечения нет.

- 1-я линия терапии (06–10.2017) – стандартное лечение в виде 6 циклов R-CHOP. В марте 2018 г. развился ранний рецидив заболевания.
- 2-я линия терапии (04–05.2018) – 3 цикла R-IGEV. В июне 2018 г. по данным ПЭТ/КТ незначительное уменьшение размеров и метаболической активности и появление нового забрюшинного лимфоузла (л/у).
- 3-я линия терапии (08–09.2018) – 2 цикла R-DHAP. По ПЭТ/КТ от 11.2018 появление новых зон вовлечения в надключичных л/у слева, в печени.
- 4-я линия терапии (01–03.2019) – 2 цикла R-ICE. По ПЭТ/КТ от 04.2019 полный метаболический ответ с наличием резидуальных забрюшинных л/у. В мае 2019 г. провели мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови и подготовку к высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК). В июне 2019 г. – прогрессирование с поражением забрюшинных л/у.
- 5-я линия терапии (07–09.2019) – 3 цикла R2 (леналидомид + ритуксимаб). По ПЭТ/КТ от 10.2019 выявлено увеличение размеров и накопление радиофармпрепаратов в забрюшинных л/у.

Выбор дальнейшей тактики лечения в такой ситуации – трудная задача. Применение иммуноконъюгата может рассматриваться в качестве возможной опции.

- 6-я линия терапии (06–10.2020) – 6 циклов полатузумаба ведотина (Pola) + бендамустина + ритуксимаба (Pola+BR). Получен полный метаболический ответ. Далее по решению экспертов пациент получил еще 2 дополнительных введения полатузумаба ведотина в монорежиме в ноябре и декабре 2020 г. В марте 2021 г. проведена ВДХТ с аутоТГСК без значимых осложнений. К апрелю 2022 г. сохраняется полный метаболический ответ (18 мес+).

Иммуноконъюгаты (антитело-лекарственные конъюгаты) – это отдельная группа препаратов, которые состоят из трех основных компонентов – моноклонального антитела (МКА), линкера и цитотоксического агента (рис. 1). Иммуноконъюгаты осуществляют доставку высокоцитотоксических агентов непосредственно к опухолевым клеткам, не затрагивая другие делящиеся клетки в организме. Способ сборки компонентов также имеет решающее значение для эффективности препарата. МКА связывается со специфическими белками, входящими в состав рецептора на поверхности опухолевых клеток, и запускает процесс внедрения в них цитотоксического агента, который обладает выраженным противоопухолевым действием в сочетании с высокой токсичностью, которая не позволяет применять его в монорежиме.

Благодаря такому процессу достигается максимальная гибель опухолевых клеток, в то время как воздействие на нормальные клетки сводится к минимуму. В отличие от традиционной химиотерапии (ХТ), действующей неизбирательно и поражающей в том числе здоровые клетки, антитело-лекарственные конъюгаты нацелены на конкретные клетки – молекулярные мишени. Целью применения иммуноконъюгатов является значительное увеличение терапевтического окна по сравнению с ХТ и лучевой терапией. Каждый из компонентов структуры иммуноконъюгата, а также соответствующий опухолевый антиген (АГ) должны соответствовать определенным характеристикам.

Требования к АГ:

- Не должен экспрессироваться на других органах и тканях (уменьшение нецелевой токсичности).
- Должен быть опухоль-специфичным.
- Плотность на опухоли должна быть высокой (примерно $10 \times 3 - 10 \times 9$).
- После связывания должна произойти быстрая интернализация АГ – открепление (эндоцитарные свойства мишени).
- Должен иметь минимальную секрецию в кровотоке.
- Может не обладать какой-либо функциональной активностью (хотя такие свойства способны давать дополнительные терапевтические преимущества).

В настоящее время существует несколько АГ-мишеней, являющихся привлекательными для создания к ним МКА и иммуноконъюгатов в контексте терапии злокачественных лимфом. К ним относятся, в частности, CD19, CD22 и CD79b, у которых высока частота экспрессии на поверхности В-клеток при ДВКЛ.

Требования к МКА:

- Должно иметь высокую аффинность.
- Химерное, лучше гуманизированное.
- Желательно, чтобы МКА не относилось к субклассу IgG3 – для обеспечения быстрого клиренса.

Линкер является связующим звеном между МКА и цитотоксическим агентом. **Требования к линкеру:**

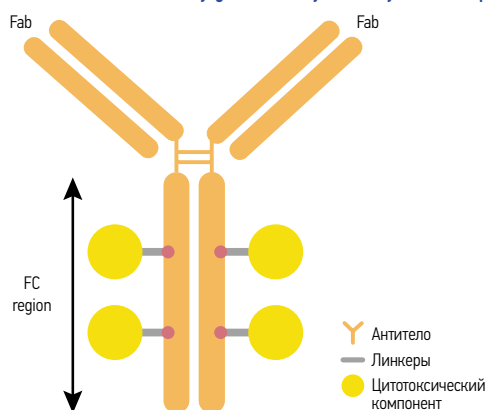
- Должен быть стабильным при циркуляции, эффективно высвобождаться после интернализации, чтобы цитотоксический агент начал работать.
- Расщепляемые линкеры содержат сайт, расположенный между препаратом и местом прикрепления МКА, где происходит расщепление; расщепление может происходить по-разному (гидролиз, ферментативное расщепление амидных связей или восстановительное расщепление дисульфидных связей). Эти процессы происходят в эндосомах или лизосомах.
- Нерасщепляемые линкеры более стабильны при циркуляции, требуют полной лизосомальной протеолитической деградации МКА для высвобождения препарата.

Требования к цитотоксическому агенту:

- Должен обладать цитотоксической активностью в субнаноомольном диапазоне.
- Должен содержать функциональную группу, обеспечивающую успешную конъюгацию с АГ.
- Должен быть растворимым и стабильным в физиологических условиях.

Ингибиторы полимеризации тубулина и ДНК-повреждающие агенты – это варианты цитотоксических агентов. К ингибиторам полимеризации тубулина относятся монометил-

Рис. 1. Структура иммуноконъюгата. Антитело-линкер-цитотоксический компонент.
Fig. 1. The structure of immunoconjugate. Antibody-linker-cytotoxic component.



ауристин Е (ММАЕ) и F (ММАF). ММАЕ является мембранопроницаемым, что позволяет ему диффундировать в межклеточное пространство и поражать соседние с опухолью клетки («уничтожение свидетеля»). Поскольку ММАF более гидрофил и плохо проникает через мембраны, его эффективность ниже. К ДНК-повреждающим агентам относятся мощные противоопухолевые синтетические антибиотики – дуокармизин, калихеамицин, пиролобензодиабепин.

В настоящее время ведутся клинические исследования четырех иммуноконъюгатов для лечения В-клеточных опухолей. Мишенью брентуксимаба ведотина является АГ CD30. Этот препарат зарегистрирован для лечения р/р CD30+ лимфомы Ходжкина и р/р анапластической крупноклеточной лимфомы¹. АГ CD19 является мишенью исследуемого препарата лонкастуксимаб тесрин. CD19 относится к привлекательным мишеням, поскольку он экспрессируется на всех этапах дифференцировки В-клеток. В настоящее время этот препарат еще не зарегистрирован. Мишенью инотузумаба озогамидина – АГ CD22. Этот препарат зарегистрирован для лечения пациентов с р/р CD22+ В-клеточным острым лимфобластным лейкозом из клеток-предшественников². Мишень CD79b является перспективной для разработки терапии при ДВКЛ, поскольку широко распространена – встречается на более чем 95% В-клеток. Полатузумаб ведотин – иммуноконъюгат анти-CD79b МКА с ММАЕ для лечения ДВКЛ – стал поводом для более развернутого дальнейшего рассказа в ходе симпозиума.

Полатузумаб ведотин – CD79b-таргетный антитело-лекарственный конъюгат, который доставляет мощный антимитотический агент ММАЕ к В-клеткам, что приводит к гибели опухолевых клеток. Молекула полатузумаба ведотина состоит из ММАЕ, ковалентно связанного с гуманизированным МКА (IgG1) посредством расщепляемого линкера. МКА обладает высокой аффинностью и селективностью к CD79b, который расположен на поверхности рецепторов В-клеток (CD79b экспрессируется в более чем 95% случаев ДВКЛ). Механизм действия иммуноконъюгата понятен (рис. 2). Полатузумаб ведотин взаимодействует с CD79b-компонентом В-клеточного рецептора, присутствующим исключительно на В-клетках, и погружается в клетку. Линкер расщепляется, что обеспечивает поступление ММАЕ внутрь клетки, и, в свою очередь, связывается с микротрубочками. ММАЕ ингибирует полимеризацию микротрубочек, что

Рис. 2. Механизм действия полатузумаба ведотина³ [8–12].
Fig. 2. Polatuzumab vedotin mechanism of action³ [8–12].

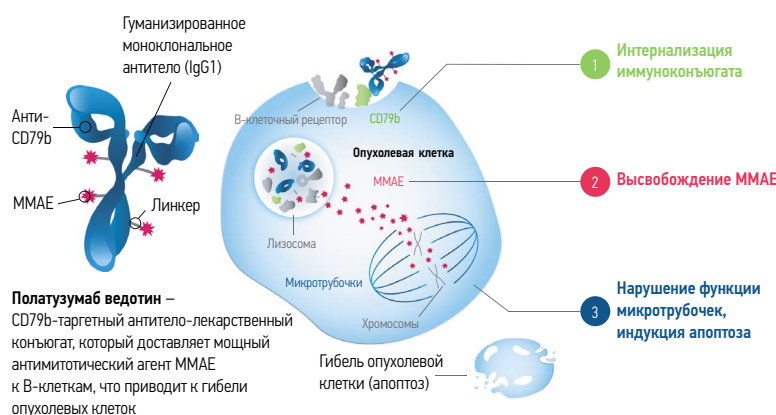


Рис. 3. G029365: дизайн исследования II фазы [13].
Fig. 3. The G029365 trial: the phase II study design [13].

ПАЦИЕНТЫ

- Возраст – 18 лет и больше
- Р/р ДВКЛ

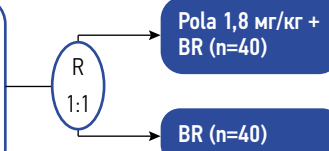
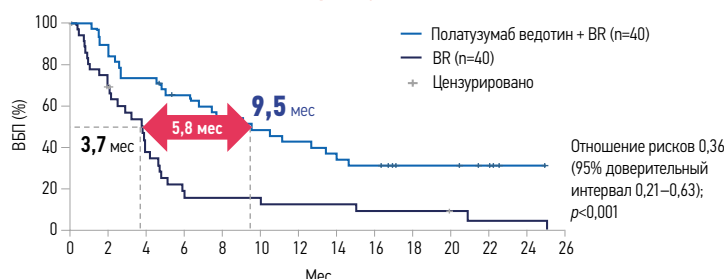


Рис. 4. G029365: влияние полатузумаба ведотина на ВБП [13].
Fig. 4. The G029365 trial: the impact of vedotin polatuzumab on PFS [13].

G029365: комбинация полатузумаб ведотин + BR более чем в 2,5 раза увеличивает ВБП



Число пациентов в группе риска	40	38	32	28	24	23	21	19	17	16	15	14	12	11	8	7	7	6	5	1	1
Pola + BR (II фаза)	40	28	23	18	12	8	5	5	5	4	4	4	4	3	3	3	3	2	1	1	1
BR (II фаза)	40	28	23	18	12	8	5	5	5	4	4	4	4	3	3	3	3	2	1	1	1

приводит к гибели делящихся клеток путем ингибирования процесса деления клеток и индуцирования апоптоза. Проф. Г.С. Тумян представила результаты исследования II фазы G029365, целью которого явилось сопоставление эффективности и безопасности комбинации Pola+BR и схемы BR при р/р ДВКЛ. Первые результаты исследования опубликованы в 2020 г. [13]. Первичная конечная точка (II фаза): частота полного ответа по данным ПЭТ в соответствии с модифицированными критериями Лугано. Пациенты рандомизированы в 2 группы (рис. 3). Полатузумаб ведо-

тин в дозе 1,8 мг/кг в комбинации с BR в сравнении с терапией только BR увеличил более чем в 2,5 раза ВБП и более чем в 2 раза ОБ (рис. 4, 5). CD79b экспрессируется практически на всех В-лимфоцитах, он является универсальной мишенью. Поэтому иммуноконъюгат с анти-CD79b эффективен как при ABC-, так и при GCB-типе ДВКЛ, т.е. возможность его применения не зависит от клеточного происхождения опухоли и не требует предварительного тестирования или молекулярных исследований. Общий ответ в группе полатузумаба ведотина + BR достоверно выше по сравнению с группой BR (рис. 6).

¹Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Адцетрис в РФ. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/adcetris-77098>. Ссылка активна на 25.05.2022.
²Согласно инструкции по медицинскому применению препарата инотузумаб озогамидин в РФ. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/inotuzumab-ozogamicin-3932>. Ссылка активна на 25.05.2022.
³Инструкция по медицинскому применению препарата полатузумаб ведотин, ЛПИ-006599. Режим доступа: https://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche_russia/ru_RU/Instructions/polivy-2021-05-25.pdf/ Ссылка активна на 25.05.2022.

В исследовании II фазы GO29365 у комбинации Pola+BR установлен приемлемый профиль безопасности (табл. 1). Имеют место умеренные гематологическая токсичность, фебрильная нейтропения. Собственный опыт применения полатузумаба ведотина экспертом подтверждает эти данные: препарат хорошо переносится, нейтропения хорошо корректируется с помощью применения колониестимулирующих факторов.

В 2022 г. опубликованы данные ответа на терапию Pola+BR в расширенной когорте пациентов (n=152) [14]. Анализ подгрупп в когортном исследовании также показал эффективность комбинации полатузумаба ведотина с BR в разных популяциях пациентов, включая пациентов высокого риска, вне зависимости от количества ранее проведенных линий терапии. Результаты, опубликованные в 2020 и 2022 г., сопоставимы: у группы Pola+BR частота объективного ответа и медиана длительности ответа совпали (табл. 2). По мнению проф. Г.С. Тумян, результаты, полученные в клиническом исследовании, соответствуют реальной клинической практике.

Вернувшись к клиническому случаю пациента 38 лет с р/р ДВКЛ, у которого после применения 6-й линии терапии, включавшей комбинацию полатузумаба ведотина + BR, достигнута стойкая ремиссия и получена возможность аутотрансплантации, проф. Г.С. Тумян отметила, что в настоящее время в рекомендациях Национальной комплексной онкологической сети полатузумаб ведотин также рассматривается в качестве мостика между медикаментозной терапией и аутологичной или аллогенной трансплантацией.

Это связано с эффективностью и низкой токсичностью препарата, он дает возможность выиграть время, для того чтобы подвести больного к следующему этапу лечения. Сейчас полатузумаб ведотин зарегистрирован в комбинации с бендамустином и ритуксимабом для лечения взрослых пациентов с р/р ДВКЛ, которые не являются кандидатами на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. И чем раньше, с точки зрения линий терапии, начать использовать полатузумаб ведотин, тем большее число полных ремиссий достигается и длительнее эффект от терапии согласно данным исследований и реальной практики.

Представляют интерес и перспективные будущие возможности в лечении ДВКЛ. К ним относятся:

- иммуноконъюгат лонкастуксимаб теизин (конъюгат CD19 с пирролобензодиазепином) – еще изучается;
- МКА: анти-CD19(IgG1) гуманизированное МКА тафаситамаб (MOR208) – активно изучается;
- биспецифические антитела: анти-CD3/CD20 МКА мосунетузумаб, глофитамаб, эпоритамаб;
- CAR-T-клеточная терапия.

Рис. 5. GO29365: влияние полатузумаба ведотина на ОБ [13].

Fig. 5. The GO29365 trial: the impact of vedotin polatuzumab on OS [13].

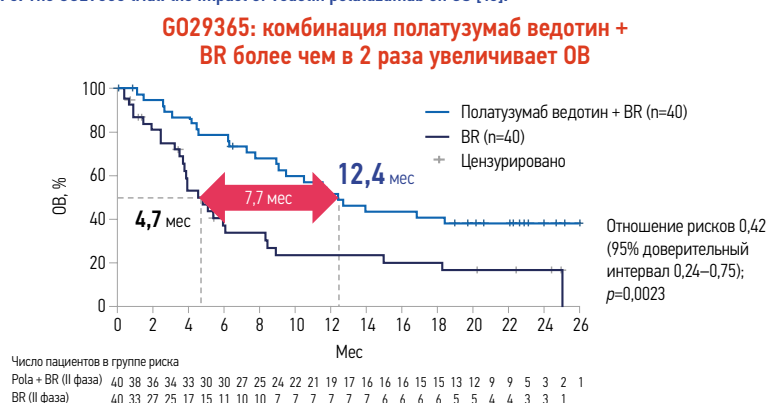


Рис. 6. GO29365: эффективность терапии в зависимости от клеточного происхождения опухоли [13].

Fig. 6. The GO29365 trial: the efficacy of therapy depending on the cellular origin of cancer [13].



Таблица 1. GO29365: установлен приемлемый профиль безопасности комбинации Pola+BR при р/р ДВКЛ [13]
Table 1. The GO29365 trial: showed acceptable safety profile of the combination of Pola and BR in patients with R/R DLBCL [13]

Нежелательные явления 3–4-й степени, %	Pola+BR (n=39)	BR (n=39)
Анемия	28	18
Нейтропения	46	33
Тромбоцитопения	41	23
Фебрильная нейтропения	10	13
Периферическая нейропатия	0	0
Инфекции	23	20

Таблица 2. GO29365: данные ответа на терапию [14]
Table 2. The GO29365 trial: the response data for therapy [14]

Общие данные ответа, n (%), если не указано иное	Рандомизированная когорта		Расширенная когорта Pola+BR (n=106)	Объединенная группа Pola+BR* (n=152)
	BR (n=40)	Pola+BR (n=40)		
Частота объективного ответа	7 (17,5)	17 (42,5)	44 (41,5)	64 (42,1)
Полный ответ	7 (17,5)	17 (42,5)	41 (38,7)	61 (40,1)
Наилучший объективный ответ	10 (25,0)	25 (62,5)	60 (56,6)	88 (57,9)
Наилучший полный ответ	9 (22,5)	21 (52,5)	56 (52,8)	80 (52,6)
Медиана длительности ответа, мес (95% доверительный интервал)	10,6 (4,0–19,6)	10,9 (5,7–40,7)	9,5 (7,9–12,1)	10,3 (8,6–14,6)

*Частота ответов в расширенной когорте соответствовала рандомизированной группе Pola+BR; 10 (25%) пациентов из рандомизированной когорты Pola+BR имели длительность ответа (DOR)>25 мес (диапазон 26–49 мес).

Подводя итоги, профессор Г.С. Ту- мян перечислила следующие важные положения:

- Больные с рецидивом ДВКЛ имеют крайне неблагоприятный прогноз.
- Стандартом 2-й линии терапии у молодых является ВДХТ с ау- тоТГСК, но выполнить ее удается менее чем у 30% больных, при этом 3-летняя бессобытийная выжива- емость в неблагоприятной группе составляет примерно 20%.

Первая линия терапии ДВКЛ. Что нас ждет Обзор выступления проф. Вадима Вадимовича Птушкина

Начало выступления было посвящено ретроспективе терапии ДВКЛ и поис- ка новых решений, позволяющих улуч- шить перспективы больных. В истории терапии ДВКЛ за последние десятиле- тия имели место два крупных успеха: разработка в 1960-х гг. схемы СНОР, на фоне применения которой долговре- менная выживаемость составляла около 30%, и использование ритуксимаба, до- полнение которого к схеме СНОР под- няло долговременную выживаемость пациентов еще примерно на 25%.

За последние 20 лет предприняты многочисленные попытки разработать новые препараты и добавить к схеме R-CHOP новые агенты (обинтузумаб, леналидомид, ибрутиниб) в терапии 1-й линии ДВКЛ, однако исследования не продемонстрировали существенных преимуществ. Причина неуспеха кро- ется в высокой гетерогенности ДВКЛ. Расшифровка большинства поломок стала возможной благодаря совре- менным возможностям исследования структуры ДНК. Было как минимум 3 попытки формирования кластеров из полученных данных: по путям акти- вации, по поломкам, по дефектам кон- кретных генов. Группы исследователей из Великобритании и США получили сходные результаты по кластеризации основных клеточных поломок и пу- тей активации. Оказалось, что внутри кластеров чувствительность к терапии сильно различается, есть благоприятные и неблагоприятные подтипы.

Стало также понятно, что примене- ние таргетных препаратов с учетом ак- тивации конкретного патологическо- го пути при конкретном подтипе может повысить эффективность терапии. При этом важно не только выбирать препа- раты исходя из конкретного подтипа опухоли, но и комбинировать их преци- зионным образом. Впервые этот подход при ДВКЛ опробован китайскими уче- ными в исследовании Guidance-01 [15]. Это первое исследование II фазы, учи- тывающее генетические подтипы и до- полняющее стандартную терапию R-CHOP таргетным препаратом, исходя из потенциального эффекта. Получен- ные результаты сопоставлялись с исто- рическими данными. Пять режимов

- В случае рецидива после ау- тоТГСК или невозможности ее выполнения реальных терапев- тических опций не было долгое время. Новые препараты и клеточ- ные технологии или только про- ходят исследования, или недос- тупны в Российской Федерации (CAR-T-клеточная терапия).
- Иммуноконъюгаты демонстриру- ют высокую эффективность и низ- кую токсичность, что позволяет их

рассматривать как платформу для будущих комбинаций в терапии ДВКЛ.

- Полатузумаб ведотин представ- ляется эффективным, облада- ющим управляемым профилем безопасности и доступным пре- паратом, который может изме- нить стандарты лечения рециди- вов ДВКЛ.

R-CHOP-X способны привести к стой- кой ремиссии с управляемыми побоч- ными эффектами. Исследование достиг- ло первичной конечной точки – полного ответа, однако подбор терапии был до- статочно сложным, поскольку учитыва- лось множество параметров.

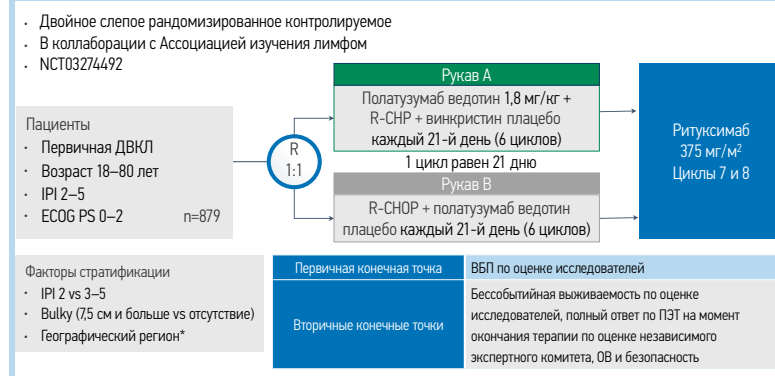
Более простой путь – это, напри- мер, использование в перспективе CAR-T-терапии, направленной на АГ CD19. В исследовании II фазы ZUMA-12 аксикабтагена силолейсела в 1-й ли- нии терапии пациентов с ВКЛ высо- кого риска удалось достичь почти 90% уровня объективного ответа, 78% пол- ных ремиссий, неплохого результа- та беспрогрессивной выживаемости и ОВ, при том что в исследование вклю-

чили пациентов сверхнеблагоприят- ного прогноза [16]. Часть пациентов погибли в результате прогрессии за- болевания и развития нежелательных явлений: CAR-T-терапия имеет суще- ственную токсичность.

Альтернативный вариант – это при- менение при ДВКЛ биспецифических антител, которые воздействуют на раз- ные активные иммунные клетки. Осо- бенностью биспецифических анти- тел является способность соединять АГ на опухолевой клетке не только с лимфоцитами, которых недостаточно, но и с макрофагами, Т-лимфоцитами, НК-клетками, гранулоцитами. Важно, что биспецифические антитела могут комбинироваться со стандартной ХТ.

Рис. 7. POLARIX: дизайн исследования [17].

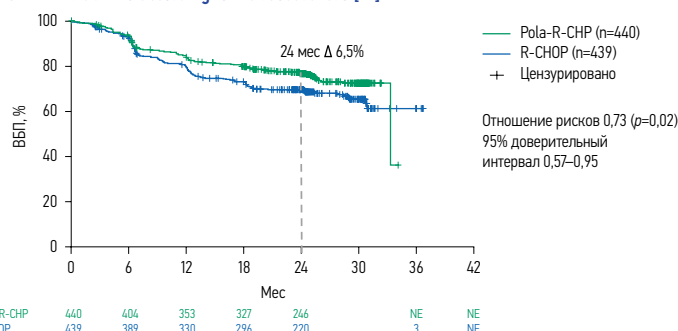
Fig. 7. The POLARIX trial: the study design [17].



Примечание. *Западная Европа, США, Канада и Австралия vs Азия и остальной мир. Бессобытийная выживаемость для оценки эффективности (время от рандомизации до прогрессирования/рецидива, смерть по любой причине, начало любой независимой в протоколе антилимфомной терапии или подтвержденная биопсией остаточная болезнь после завершения лечения). ECOG PS – пятибалльная шкала для оценки общего состояния онкологического больного, созданная Восточной совместной группой по изучению онкологических заболеваний. IPI – международный прогностический индекс; R – рандомизация; R-CHOP – ритуксимаб плюс циклофосфид, доксорубин, преднизолон.

Рис. 8. POLARIX: ВБП по оценке исследователей [17].

Fig. 8. The POLARIX trial: PFS according to the researchers [17].



На текущий момент CAR-T-клеточная терапия и биспецифические анти-тела не зарегистрированы на территории РФ.

Иммуноконъюгаты в терапии 1-й линии ДВКЛ

Активно обсуждаемый в последние годы вариант 1-й линии терапии – это добавление полатузумаба ведотина к стандартной терапии. Для уточнения эффекта пациентам с ДВКЛ проводят исследование III фазы POLARIX [17]. Это большое (почти 900 пациентов) международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, дизайн которого приведен на рис. 7. Представитель-ство и сопоставимость по факторам риска в группах пациентов одинаковы. Важно, что впервые за долгие годы полу-чено четкое статистически значимое снижение риска прогрессирования, рецидива или смерти на 27% (рис. 8).

Ранее при терапии самыми разными таргетными препаратами такого эффекта достичь не удавалось. Очень важно, что переносимость в группе полатузумаба ведотина + R-CHP оказалась лучше, чем в группе R-CHOP, а профиль безопасности в обеих груп-пах сопоставим (табл. 3). Однофактор-ный анализ исследования POLARIX показал, что все группы пациентов имеют преимущество от комбинации полатузумаб ведотин + R-CHP (Pola-R-CHP): улучшение показателей ответа и выживаемости, независимо от подти-па опухоли и молекулярного профиля.

Основным выводом исследования стало обоснование использования схе-мы Pola-R-CHP у первичных пациен-тов с ДВКЛ.

В.В. Птушкин привел мнение глав-ного исследователя POLARIX проф. Херве Тилли: «ДВКЛ является агрес-

Таблица 3. POLARIX: профиль безопасности Table 3. The POLARIX trial: safety profile		
Нежелательные явления, абс. (%)	Pola-R-CHP (n=435)	R-CHOP (n=438)
Нежелательные явления любой степени тяжести	426 (97,9)	431 (98,4)
Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести	251 (57,7)	252 (57,5)
Серьезные нежелательные явления	148 (34,0)	134 (30,6)
Нежелательные явления 5-й степени	13 (3,0)	10 (2,3)
Нежелательные явления, ведущие к отмене терапии:		
• любое лечение	27 (6,2)	29 (6,6)
• полатузумаб ведотин/винкристин	19 (4,4)	22 (5,0)
Нежелательные явления, приведшие к снижению дозы (любое лечение)	40 (9,2)	57 (13,0)
Примечание. Профиль безопасности сопоставим в группах. Меньше нежелательных явлений, ведущих к снижению дозы, наблюдалось в группе Pola-R-CHP.		

сивным заболеванием, и, несмотря на непрерывные исследовательские уси-лия, за последние 20 лет на передо-вой достигнуты ограниченные успе-хи в лечении. Результаты исследования POLARIX представляют собой важ-ный прогресс, дающий надежду людям с этим заболеванием». Преимущества в 1-й линии терапии ДВКЛ, вероятно, более позитивно повлияют на нагруз-ку, связанную с болезнью, а также ис-ходы дальнейшей терапии.

Заканчивая свое выступление, проф. В.В. Птушкин перечислил следующие ключевые позиции:

- По-прежнему существует значи-тельная неудовлетворенная по-требность в 1-й линии ДВКЛ: примерно 60% пациентов излечи-ваются, но все еще примерно 40% рецидивируют или рефрактерны к текущей терапии.
- Важнейший фактор успеха в до-стижении целей лечения – исполь-зовать наиболее эффективные препараты уже в 1-й линии тера-пии ДВКЛ.

- POLARIX (Pola+R-CHP) – это пер-вое за 20 лет исследование, по-казавшее пользу по сравнению с R-CHOP без дополнительной ток-сичности, что потенциально мо-жет переопределить стандарт те-рапии 1-й линии ДВКЛ.
- Продолжаются исследования но-вых классов препаратов: иммуно-конъюгатов, биспецифических ан-тител, CAR-T-терапии.

Подводя итоги заседания, академик И.В. Поддубная отметила, что многие воз-можности сегодняшнего дня пока еще на-ходятся на уровне научного и клиниче-ского интереса, в I и II фазах клинических исследований. В то же время существу-ет реальная возможность пересмотреть стандарты терапии ДВКЛ и включить в нее препарат из нового класса иммуно-конъюгатов. Полатузумаб ведотин заре-гистрирован по показаниям – рецидив и рефрактерные формы ДВКЛ, а резуль-таты исследования POLARIX могут слу-жить основанием для расширения по-казаний к применению полатузумаба ведотина у ранее нелеченных больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cancer death rates are falling; five-year survival rates are rising. Available: <https://ourworldindata.org/cancer-death-rates-are-falling-five-year-survival-rates-are-rising/> Accessed: 18.04.2022.
2. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1396–407. DOI:10.1056/NEJMoa1801445
3. Chapuy B, Stewart J, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018;24(5):679–90. DOI:10.1038/s41591-018-0016-8
4. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*. 2020;37(4):551–68.e14. DOI:10.1016/j.ccell.2020.03.015
5. Feugier P, Hoof AV, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4117–26. DOI:10.1200/JCO.2005.09.131
6. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800–8. DOI:10.1182/blood-2017-03-769620
7. Клинические рекомендации по лечению агрессивных неходжкинских лимфом. Проект 2021–2022. Режим доступа: https://rusoncohem.ru/klinrec/agressivnye-nefollikulyarnye-limfomy-proekt-2021-2022/#_Toc96601232/ Ссылка активна на 18.04.2022 [Klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu aggressivnykh nefollikulyarnykh lim-fom. Proekt 2021–2022. Available: https://rusoncohem.ru/klinrec/agressivnye-nefollikulyarnye-limfomy-proekt-2021-2022/#_Toc96601232/ Accessed: 18.04.2022 (in Russian)].
8. Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):704–15. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70128-2
9. Dornan D, Bennett F, Chen Y, et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2009;114(13):2721–9. DOI:10.1182/blood-2009-02-205500
10. Polson A, Ho WY, Ramakrishnan V. Investigational antibody-drug conjugates for hematological malignancies. *Expert Opin Invest Drug*. 2011;20:75–85. DOI:10.1517/13543784.2011.539557
11. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood*. 2003;102(4):1458–65. DOI:10.1182/blood-2003-01-0039
12. Beck A, Lambert J, Sun M, et al. Fourth World Antibody-Drug Conjugate Summit: February 29 – March 1, 2012, Frankfurt, Germany. *Mabs*. 2012;4(6):637–47. DOI:10.4161/mabs.21697
13. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):155–65. DOI:10.1200/JCO.19.00172
14. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022;6(2):533–43. DOI:10.1182/bloodadvances.2021005794
15. Zhang M, Xu P, Wang L, et al. Genetic Subtype Guided Rituximab-Based Immunotherapy Improves Outcome in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: First Report of a Randomized Phase 2 Study. *Hematol Oncol*. 2021;39(Suppl. 2). DOI:10.1002/hon.26_2879
16. Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med*. 2022;28(4):735–42. DOI:10.1038/s41591-022-01731-4
17. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351–63. DOI:10.1056/NEJMoa2115304



OMNIDOCTOR.RU

Современная стратегия лечения больных забрюшинными саркомами

И.С. Стилиди^{1,2}, М.П. Никулин^{1,3}, А.Е. Калинин¹, М.Г. Абгярян¹, Л.В. Вашакмадзе¹, И.А. Файнштейн¹, П.П. Архири¹, А.А. Салимова^{✉1}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Забрюшинные саркомы являются редкими опухолями неэпителиальной природы. Стандартов хирургического лечения, периоперационной лучевой или химиотерапии не существует. В 2021 г. опубликован консенсус Трансатлантической Азиатско-Австралийской группы по диагностике, лечению и наблюдению за больными забрюшинными саркомами. В работе приводятся основные положения консенсуса и рассмотрены хирургические аспекты рекомендаций, перечислены исключенные гистологические формы из группы забрюшинных опухолей. Подчеркивается основная стратегия хирургического лечения, которая включает как необходимость удаления забрюшинных опухолей en bloc, так и необходимость учитывать гистологическую структуру. Дооперационное морфологическое исследование опухоли с уточнением подтипа должно стать стандартом обследования больных. Особо указывается на роль мультидисциплинарных консилиумов как фактора, влияющего на улучшение выживаемости. Представлен опыт абдоминального отделения вмешательств на магистральных сосудах в контексте опыта крупных хирургических центров. Рассмотрены актуальные вопросы нерезектабельности опухоли, проведения химиотерапии и лучевой терапии, периоперационного ведения пациентов, включая принципы ускоренного восстановления после операции (ERAS). Представлены результаты предоперационного облучения больных забрюшинными саркомами (STRASS1) и анонсирован протокол по неoadъювантной терапии (STRASS2).

Ключевые слова: забрюшинные саркомы, сосудистое протезирование, хирургия, лучевая терапия, химиотерапия

Для цитирования: Стилиди И.С., Никулин М.П., Калинин А.Е., Абгярян М.Г., Вашакмадзе Л.В., Файнштейн И.А., Архири П.П., Салимова А.А. Современная стратегия лечения больных забрюшинными саркомами. Современная Онкология. 2022;24(2):158–163.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201541

REVIEW

Modern strategy of treatment of patients with retroperitoneal sarcomas: A review

Ivan S. Stilidi^{1,2}, Maxim P. Nikulin^{1,3}, Oleksiy E. Kalinin¹, Mikael G. Abgarian¹, Levan V. Vashakmadze¹, Igor A. Fainshtein¹, Peter P. Arkhiri¹, Alina A. Salimova^{✉1}

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Retroperitoneal sarcomas are rare tumors of non epithelial origin. There are no standards of surgical treatment, chemotherapy or radiation. In 2021 Transatlantic Australasian RPS Working Group published consensus recommendation for diagnosis, treatment and follow-up of retroperitoneal sarcomas patients. The paper presents the main points of the consensus and discusses the surgical aspects of the recommendations, listing the histologic forms excluded from the retroperitoneal tumor group. The main strategy for surgical treatment is emphasized, which includes the necessity to remove retroperitoneal tumors “en bloc” as well as the necessity to consider the histological structure. Preoperative morphological examination of the tumor, specifying the subtype, should become a standard of examination of patients. The role of multidisciplinary advisory councils as a factor influencing the improvement of survival rate is pointed out. The experience of abdominal department interventions on the great vessels in the context of the experience of large surgical centers is presented. Topical issues of tumor non-resectability, chemotherapy and radiation therapy, perioperative management of patients, including the principles of accelerated recovery after surgery (ERAS) are considered. The results of preoperative irradiation of retroperitoneal sarcoma patients (STRASS1) are presented and the protocol of neoadjuvant therapy (STRASS2) is announced.

Keywords: retroperitoneal sarcomas, vascular prosthetics, surgery, radiation therapy, chemotherapy

For citation: Stilidi IS, Nikulin MP, Kalinin OE, Abgarian MG, Vashakmadze LV, Fainshtein IA, Arkhiri PP, Salimova AA. Modern strategy of treatment of patients with retroperitoneal sarcomas: A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):158–163. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201541

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Салимова Алина Абдуловна – ординатор онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: Alina.Salimova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5614-8405

✉ Alina A. Salimova – Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: Alina.Salimova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5614-8405

Забрюшинные саркомы (ЗС) относятся к саркомам мягких тканей. В США ежегодно регистрируется около 13 тыс. больных мягкоткаными саркомами, включая гастроинтестинальные стромальные опухоли [1]. В Европе заболеваемость саркомами мягких тканей составляет 4–5 на 100 тыс. населения. За последние 10 лет отмечен рост заболеваемости мягкоткаными саркомами в России: у женщин – с 1740 до 1941 случая в год, у мужчин – с 1640 до 1765, что косвенно может говорить и о росте заболеваемости ЗС, но точных данных нет [2].

Отмечено улучшение общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости за последние 5 лет: так, 5-летняя ОВ в группе больных, леченых в период 2012–2017 гг., выше на 10% в сравнении с больными, лечение которых осуществлялось в период 2002–2006 гг. [3]. Существует около 80 гистологических подтипов сарком, наиболее частые формы – это липосаркомы и лейомиосаркомы [4].

Редкая встречаемость и многообразие гистологических подтипов затрудняют проведение крупных рандомизированных исследований. Зачастую национальные клинические рекомендации основаны на небольших, ретроспективных работах с разнородными группами пациентов. В мае 2021 г. в журнале «Annals of Surgical Oncology» («Annals of Surgical Oncology») опубликован обновленный консенсус Трансатлантической Азиатско-Австралийской группы по лечению больных ЗС (TARPSWG); табл. 1 [5]. Соавторы этого консенсуса – 33 эксперта по диагностике и лечению больных ЗС из 21 института Америки, Европы, Азии и Австралии. Трансатлантическая группа создана с целью объединить институты, в которых проходят лечение больные ЗС. Изначально в группу входило 8 институтов, в настоящее время – 119 институтов из Европы, Северной и Центральной Америки, Южной Америки, Азии. Ежегодно организуются съезды Общества хирургов-онкологов (Society of Surgical Oncology) и Онкологического общества по изучению опухоли соединительной ткани (Connective Tissue Oncology Society). В качестве успешного международного сотрудничества приводится пример организации проспективного набора пациентов с ЗС, включающего 2 тыс. пациентов [6]. Первичной точкой в исследовании заявлена безрецидивная выживаемость. Последние 1,5 года группа организует конференции, мастер-классы и обсуждения сложных случаев в онлайн-формате.

В 2015 г. опубликован первый консенсус группы (тогда она называлась «Трансатлантическая Рабочая Группа») по диагностике, лечению первичных, рецидивных и метастатических ЗС [7]. Каждому положению консенсуса присвоен уровень доказательности и рекомендаций [8]. Шестилетний срок между публикациями позволил накопить новые данные, систематизировать полученные результаты, исключить некоторые гистологические формы из группы ЗС и представить 29 положений по диагностике, лечению и наблюдению за больными ЗС, одобренных всеми соавторами публикации. Ниже представлены основные положения обновленного консенсуса с исследованиями, которые значимо повлияли на рекомендации по лечению больных ЗС.

Наиболее частые гистологические формы ЗС – это высокодифференцированные и низкодифференцированные липосаркомы (23–28%), лейомиосаркомы (32–43%), солитарные фиброзные опухоли (5%), злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (3%) [3, 9]. Также в ЗС включены саркомы крупных вен: нижней поллой вены, почечных, гонадных, наружных и внутренних подвздошных, селезеночной, воротной и брыжеечных вен, а также недифференцированная/неклассифицируемая плеоморфная саркома поясничной мышцы, лейомиосаркома мочевого пузыря. Исключены из ЗС: забрюшинная липома, доброкачественная опухоль из оболочек периферических нервов (шваннома), ганглионеврома, лимфангиома, ангиомиолипома, фиброматоз десмоидного типа, агрессивная ангиомиксомы, гастроинтестинальная стромальная опухоль, опухоль кишки или брыжейки, лейомиосаркома матки и другие гинекологические саркомы, саркома простаты, паратестикулярная/семенного канатика, саркома семейства Юинга, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, альвеолярная/эмбриональная рабдомиосаркома, сакромы, происходящие из тератомы, карциносаркома, светлоклеточная опухоль, параганглиома, злокачественная феохромоцитома, индуцированная облучением саркома, рак коры надпочечников.

В последней (8) классификации TNM ЗС по индексу Т подразделяются на опухоли не больше 5 см (T1), от 5 до 10 (T2), от 10 до 15 (T3) и более 15 см (T4). В предыдущей версии забрюшинные опухоли делились на две группы: больше или меньше 5 см.

Информация об авторах / Information about the authors

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. онкологическим отд.-нием хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии), дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-0493-1166

Никулин Максим Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд.-ния хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии ФГБУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-9608-4696

Калинин Алексей Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд.-ния хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7457-3889

Абгриян Микаэл Грантович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд.-ния хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-4930-1704

Вашакмадзе Леван Арчилович – д-р мед. наук, гл. науч. консультант онкологического отд.-ния хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-5635-3572

Файнштейн Игорь Александрович – д-р мед. наук, науч. консультант онкологического отд.-ния хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Архири Петр Петрович – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отд.-ния хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-6791-2923

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

Maxim P. Nikulin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-9608-4696

Oleksiy E. Kalinin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7457-3889

Mikael G. Abgarian – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4930-1704

Levan V. Vashakmadze – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-5635-3572

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

Peter P. Arkhiri – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-6791-2923

Таблица 1. Новые и обновленные положения консенсуса (адаптировано [5])
Table 1. New and updated consensus statements (adapted from [5])

Раздел	Новые положения	Обновленные положения
Организация лечения больных	Минимальное ежегодное количество операций в учреждении, обеспечивающее лучший исход Важность проспективного сбора материала	Повышение роли лечения больных в специализированном центре, включая важность пересмотра гистологических препаратов, снимков и организации мультимедийных консилиумов
Стадирование и предоперационная биопсия	Классификация ЗС согласно гистологическому подтипу Биопсия наиболее солидного и васкуляризованного участка опухоли во время core-биопсии	Стандартное морфологическое исследование с гистологическим подтипом Расширение показаний для предоперационной биопсии и доказательства ее безопасности Роль консультации специалистов по лечению сарком при гинекологических и герниологических операциях, на которых выявлена ЗС
Хирургическое лечение первичных больных ЗС	Хирургическая стратегия, основанная на гистологическом подтипе Определение нерезектабельности (в клинической практике и клинических исследованиях)	Индивидуальный хирургический подход к нерадикально удаленным опухолям на основе гистологического подтипа опухоли, применение принципов ERAS (enhanced recovery after surgery) в лечении больных ЗС Целесообразность использования интраабдоминального рецидива как конечной точки исследований Подчеркивается роль квалифицированного хирурга в расширенных операциях
Адьювантная/неоадьювантная терапия	Детальное обсуждение результатов неоадьювантной лучевой терапии в исследовании STRASS и применение в клинической практике Обоснование неоадьювантной ХТ Результаты исследования EORTC-62961 (неоадьювантная ХТ + региональная гипертермия, показавшая выгоду с применением гипертермии). Представление исследования STRASS2 и оптимизация международного сотрудничества	Безопасная интенсификация дозы при использовании dose painting
Наблюдение за больными	Обоснование использования номограммы для принятия решения в клинической практике	Необязательность применения КТ грудной клетки для динамического наблюдения у больных с опухолями низкой степени злокачественности

Организация лечения больных

В последние годы опубликованы данные, свидетельствующие об улучшении ОВ и безрецидивной выживаемости больных ЗС, которые лечились в специализированных центрах (IVA). В работе S. Bonvalot и соавт., опубликованной в 2019 г., показано, что хирургическое лечение в специализированных клиниках позволяет увеличить частоту R0-резекций с 12 до 42% и 2-летнюю ОВ с 70 до 87% ($p < 0,001$) [10].

В статье E. Keung и соавт. из MD Anderson Cancer Center сравнили результаты 6950 больных, проходивших лечение в специализированных центрах (более 10 случаев в год) и в неспециализированных больницах (менее 10 больных в год) [11]. У пациентов в неспециализированных учреждениях размеры опухоли меньше, ниже степень злокачественности, в то же время чаще выполнялась R2-резекция, назначалась лучевая терапия и наблюдались повторные госпитализации (3,4% vs 1,8%; $p < 0,001$), выше 30- и 90-дневная летальность: 3,1% vs 1,9% ($p = 0,004$) и 5,7% vs 3,2% ($p = 0,007$) соответственно. Несмотря на факторы негативного прогноза, медиана ОВ выше у больных, проходивших лечение в профильных учреждениях: (76,2 мес vs 64,2 мес; $p < 0,001$), как и 5-летняя ОВ (58% vs 52%; $p < 0,001$).

В исследовании A. Villano и соавт. [12] показано, что минимальное число ежегодно оперированных пациентов с ЗС, после которого риск смерти не снижался, – 13. Медиана выживаемости в клиниках с поступлением пациентов менее указанного числа – 94 мес, более 13 пациентов – 139 мес ($p < 0,001$). Эксперты пришли к выводу, что учреждения, в которых ежегодно оперируются не менее 10–20 пациентов, можно считать специализированными.

Обследование больных

Стандартом обследований больных ЗС должна быть компьютерная томография (КТ) органов грудной, брюшной полости и малого таза (VA). Также в стандарт включена core-биопсия (иглы 14–18 Fr) опухоли для гистологического и при необходимости – молекулярного анализа, целесообразно хранение образцов в биобанке (VA). Следует выполнять биопсию наиболее солидного (определяемого на КТ-исследовании) компонента для точной оценки степени злокачественности. В редких случаях биопсию можно не выполнять, если не планируется дооперационное лечение и если

консилиум счел патогномичными клинко-рентгенологические признаки опухоли (в частности дедифференцированной/дифференцированной липосаркомы или ангиолипомы, лимфангиомы; IVA).

Не рекомендуется открытая, лапароскопическая и тонкоигльная биопсия опухоли ввиду высокого риска диссеминации опухолевого процесса (VE). Консенсус подчеркивает, что core-биопсия является безопасной процедурой, частота рецидивов в зоне пункции крайне низкая (IVA). Так, в канадском исследовании D. Berger-Richardson и соавт. [13] проанализировано 358 пункций при подозрении на забрюшинную опухоль за 16-летний период. Среди осложнений отмечены 7 (2%) случаев кровотечений, не потребовавших гемотрансфузии, 3 (0,8%) случая болевого синдрома, 1 (0,3%) случай пневмоторакса, 1 (0,3%) случай госпитализации для наблюдения. При медиане времени наблюдения в 44 мес из 203 пациентов, у которых выполнялась core-биопсия, только у 1 (0,5%) выявлен рецидив по ходу пункционного канала.

Эксперты консенсуса рекомендуют врачам, которые при открытых, лапароскопических «гинекологических», «герниологических» операциях выявляют «забрюшинную» опухоль, направлять пациентку/пациента (не удаляя опухоль) в специализированный центр. Если есть возможность интраоперационной консультации специалиста по ЗС и имеются предоперационные КТ/магнитно-резонансная томография, следует выполнить интраоперационную core-биопсию (с минимальным риском диссеминации или повреждения окружающих структур), при этом свежемороженые срезы не помогают в принятии решения и нужно дождаться планового гистологического, желательно иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализов (VA).

Стратегия хирургического лечения

Полное удаление забрюшинной опухоли en block при ЗС является стандартом (IIA). A. Gronchi и соавт. [14] в ретроспективном исследовании показали, что при стратегии «агрессивной хирургии» с удалением прилежащих (без признаков инфильтрации) органов 5-летняя ОВ улучшилась с 48 до 66% и улучшение локального контроля – с 28 до 49%. В подгрупповом анализе показано улучшение отдаленных результатов лечения в когорте пациентов с ЗС G1–2, но не G3. Авторы отмечают, что ретроспективный характер исследования является недостатком публикации. Несколько

ранее S. Bonvalot и соавт. [15] опубликовали результаты лечения 249 больных первичными ЗС. При медиане наблюдения 37 мес общая 5-летняя выживаемость составила 65,4%, частота местных рецидивов – 22,3%. При увеличении числа резецированных органов достоверно увеличивалось количество послеоперационных осложнений, а резекция крупных сосудов, желудка и тонкой кишки в некоторой степени ухудшала непосредственные результаты. Авторы отмечают улучшение выживаемости у тщательно отобранной когорты пациентов, но признают, что «агрессивная» хирургия увеличивает количество осложнений.

В британском исследовании [16] представлены результаты лечения 200 больных первичными ЗС за 19 лет. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 54,6%, выживаемость без рецидива (Disease Specific Survival) – 68,6%. Резекция прилегающих органов выполнена у 126 пациентов. При подгрупповом анализе продемонстрировано значимое улучшение отдаленных результатов при макроскопически полном удалении опухоли (R0–R1), G1 и при такой гистологической форме ЗС, как липосаркома.

Консенсус предложил хирургическую стратегию, которая основана на учете гистологического подтипа ЗС (VB) и которая уже обсуждалась в статье A. Gronchi и соавт. 10 лет назад [17]. Так, при забрюшинных липосаркомах зачастую трудно отличить высокодифференцированную липосаркому от обычной жировой клетчатки, поэтому именно для липосарком оправдан «агрессивный» подход с удалением прилегающих и/или явно вовлеченных органов (VB). Отмечается, что удаление ипсилатеральной жировой клетчатки на стороне поражения может снизить вероятность рецидива заболевания. В этой связи также важно оценивать дооперационные снимки с целью уточнения возможного распространения опухоли вдоль пахового и бедренного канала. Указанная тактика рекомендуется и для липосарком с индексом G3 (VB). При забрюшинных неорганных лейомиосаркомах границы с окружающими тканями более четкие, поэтому органы, прилегающие, но явно не вовлеченные, могут быть сохранены. При лейомиосаркомах крупных вен целью вмешательства должны быть микрохирургически негативные края резецированной вены. При солитарных фиброзных опухолях в целом наблюдается низкий риск рецидива, необходимо удаление опухоли с негативными краями, расширенные операции, как правило, не требуются. При саркомах поясничной мышцы опухоль может распространяться под папартовой связкой на бедро, тем не менее часто имеется граница с брюшной полостью в виде фасции мышцы. Операция должна сопровождаться удалением опухоли с мышцей и ее фасцией, вовлеченных органов и сохранением сосудов и нервов. При забрюшинных злокачественных опухолях оболочек периферических нервов (MPNST) целью операции должно быть удаление опухоли с негативными краями резекции. Местно-распространенные опухоли указанной гистологической формы обладают плохим прогнозом, операции при их удалении являются сложными, и хирург должен тщательно оценивать необходимость удаления прилегающих крупных сосудов и нервов.

Авторы подчеркивают, что хирурги, участвующие в операциях по поводу забрюшинных опухолей, должны обладать углубленными знаниями анатомии забрюшинного пространства (нервной системы, паравертебральных сосудов, лимфатических сосудов), иметь опыт вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, навыки резекций крупных сосудов, нервов, диафрагмы, печени, поджелудочной железы, костных структур, резекции грудной и брюшной стенки. Выполнение указанных объемов операций допускается также при привлечении профильных специалистов (VA).

Таким образом, с одной стороны, авторы консенсуса указывают на необходимость удаления забрюшинных опухолей en block (особенно при липосаркомах), с другой – на необходимость учитывать гистологическую структуру, индивидуальные характеристики больного, осторожность применения принципа «агрессивной хирургии» в отношении печени и

поджелудочной железы, риск послеоперационных осложнений, нарушения функции органов (VA). Так, например, данные Трансатлантической группы свидетельствуют, что даже в крупных центрах панкреатодуоденальная резекция выполнена только у 29 (1,4%) из 2068. Гистологические типы – в основном липосаркомы и лейомиосаркомы, при этом в среднем удалялось дополнительно два органа, а у 13 (45%) резецирована нижняя полая вена. Один (3,4%) пациент умер после гастропанкреатодуоденальной резекции, а при медиане наблюдения 4,8 года у 19 (66%) развился рецидив болезни.

Если после удаления первичной опухоли через короткий промежуток времени выявлен рецидив/продолженный рост, то время для попытки повторной операции должно быть тщательно взвешено. Период наблюдения оправдан в случае первичных G3-опухолей для исключения мультифокального рецидива. Удаление рецидивной опухоли должно преследовать цель макроскопически R0-резекции, включая удаление явно вовлеченных органов (IVA).

Исследования А.Ю. Волкова и соавт. показали, что существует значительная доля пациентов, особенно с липосаркомами, которым выполняется несколько операций при возникновении рецидивов. В нашем ретроспективном исследовании 190 больных забрюшинными липосаркомами продемонстрировано, что ОВ достоверно выше в группе больных, которым выполнено четыре радикальных операции и более, чем в группе пациентов, которым выполнена только одна радикальная операция, при всех типах забрюшинных липосарком независимо от степени злокачественности. Следовательно, чем раньше диагностируется рецидив заболевания, тем выше вероятность возможности радикальной операции и улучшения прогноза [18].

Участники консенсуса не достигли четких критериев нерезектабельности ЗС (VC), тем не менее для протокола STRASS2, в которое производится набор больных для неoadъювантной химиотерапии (ХТ), предложены следующие критерии:

- вовлечение верхней брыжеечной артерии, аорты, чревного ствола и/или воротной вены; костных структур;
- прорастание в спинномозговой канал; инвазия лейомиосаркомы нижней полой вены (ретропеченочного сегмента) в правое предсердие;
- множественная инфильтрация таких органов, как печень, поджелудочная железа, и крупных сосудов.

Авторы консенсуса не достигли полного согласия о критериях нерезектабельности, подчеркивая, что оценивать ее должен специализированный хирург в каждом конкретном случае. По нашему мнению, основным критерием нерезектабельности является вовлечение в опухоль верхней брыжеечной артерии.

По данным А.Ю. Волкова и соавт., частота истинной инвазии опухоли в прилежащие органы с низкой долей склерозирующего компонента в липосаркомах (менее 20%) выявлена в 17%, а при липосаркомах с долей склерозирующего компонента более 20% – в 31% случаев. Показатель ОВ достоверно хуже в группе больных с гистологически подтвержденным врастанием опухоли в прилежащие органы, чем у пациентов с высокодифференцированной липосаркомой без органной инвазии ($p=0,009$). Медиана ОВ в сравниваемых группах составила 85 и 142 мес, показатель 5-летней ОВ равнялся 41 и 86% соответственно [19].

В итальянском ретроспективном исследовании из 322 пациентов с ЗС 37 (11,5%) отказано в хирургическом лечении: 20 (6,2%) – из-за местной распространенности и 18 (5,6%) – из-за сопутствующей патологии или общего состояния пациентов. Основными причинами нерезектабельности оказались инвазия чревного ствола, вовлечение костных структур, воротной, печеночной вен, ветвей чревного ствола либо сочетание факторов. При медиане времени наблюдения 34 мес из 37 (64,9%) больных 24 умерли от прогрессирования заболевания. Четырехлетняя выживаемость у неоперабельных больных составила 10%, а у пациентов после хирургического лечения достигла 83,4% [20].

Технически сложным моментом хирургического вмешательства при ЗС является резекция крупных сосудов, чаще

Таблица 2. Результаты лечения больных ЗС после резекции и протезирования крупных сосудов (адаптировано [21])
Table 2. Results of treatment of patients with retroperitoneal sarcomas after resection and prosthetics of large vessels (adapted from [21])

Исследование	Число пациентов	Время наблюдения	Годы	Тип резекции	Процент операций с реконструкциями	Вариант реконструкции	Коэффициент проходимости сосудистой реконструкции	Пятилетняя выживаемость без местных рецидивов	Пятилетняя выживаемость без отдаленных метастазов	Общая 5-летняя выживаемость
Dzsinich и соавт. (1992 г.)	13	Не указано	1957–1990	A=1 V=13	A=100% V=54%	PTFE/Dacron/Vein/Primary: 28%; 14%; 14%; 43%	Не указано	15%	38%	38%
Ridwelski и соавт. (2001 г.)	5	Не указано	1993–1999	IVC=5	V=80%	PTFE/NS: 75%; 25%	Не указано	0%	40%	60%
Hollenbeck и соавт. (2003 г.)	21	2	1982–2002	IVC=21	V=52%	Primary/PTFE/Vein: 70%; 20%; 10%	80%	Не указано	Не указано	33%
Schwarzbach и соавт. (2006 г.)	25	1,6	1988–2004	A=9 V=20	A=100% V=75%	A: PTFE/Dacron/Primary: 22%; 67%; 11% V: PTFE/Dacron/Primary/Vein: 63%; 12%; 19%; 6%	A=89% V=94%	Не указано	Не указано	56%
Kieffer и соавт. (2006 г.)	19	3,6	1979–2004	IVC=19	V=75%	PTFE/Primary: 93%; 7%	90%	DFS: 33%		35%
Ito и соавт. (2007 г.)	20	3,4	1990–2006	IVC=20	V=85%	Primary/Synthetic graft: 71%; 29%	Не указано	66%	41%	62%
Fiore и соавт. (2012 г.)	15	2,6	2004–2011	IVC=15	V=73%	Homograft/PTFE: 73%; 27%	60%	80%	74%	80%
Poultides и соавт. (2015 г.)	27	2	2000–2014	A=12 V=20	A=100% V=62%	A: PTFE/Synthetic graft/Dacron: 25%; 33%; 42% V: Vein/PTFE/Synthetic graft/Primary: 10%; 45%; 20%; 25%	86% (5 лет)	80%	38%	59%
Radaelli и соавт. (2016 г.)	42	2,7	2000–2013	A=12 V=30	A=100% V=64%	A: PTFE: 100% V: PTFE/Cadaveric graft: 48%; 52%	A=92% V=82%	88%	42%	62%
Bertrand и соавт. (2016 г.)	31	Не указано	2000–2013	A=14 V=31	A/ V=93%	Prosthetic graft/Primary/Reimplantation: 76%; 7%; 17%	A/V=100%	29%	84%	61% (3 года)
Cananzi и соавт. (2016 г.)	11	7,7	2000–2012	IVC=11	V=73%	Primary/Synthetic graft: 50%; 50%	Не указано	Не указано	10%	60%
Wortmann и соавт. (2017 г.)	20	Не указано	1994–2014	A=20 V=13	A=100% V=15%	A: Autologous/Synthetic graft: 30%; 70% V: PTFE: 100%	A=88% V=0% (2 года)	10%	15%	69% (2 года)

Примечание. PTFE (polytetrafluoroethylene) – политетрафторэтилен, PTFE/NS (polytetrafluoroethylene/not specified) – политетрафторэтилен/не указано.

всего брюшного отдела аорты, нижней полой вены и подвздошных сосудов. В специализированных учреждениях резекция и протезирование крупных сосудов (аорты, подвздошных сосудов) выполняется 1–2 раз в год. Результаты лечения больных ЗС после резекции и протезирования крупных сосудов представлены в табл. 2.

В 2012 г. И.С. Стилиди и соавт. опубликовали результаты ангиопластики у 8 больных ЗС с инвазией подвздошных артерий за 4-летний период. У всех больных выявлено истинное прорастание в сосуд [22].

В некоторых случаях больным выполняются повторные сосудистые операции, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» есть опыт протезирования брюшного отдела аорты у больной, перенесшей до этого ангиопластику подвздошной артерии по поводу забрюшинной липосаркомы [23].

В исследовании Стэнфордского университета [24] у 50 больных саркомами выполнено 69 реконструктивных ангиопластических операций, из них 54% пациента – с ЗС. Гистологический материал пересмотрен у 34 пациентов – истинная инвазия выявлена у 21 (62%) из 34 и чаще встречалась при поражении вен (18/26, 69%), чем при поражении артерий (3/16, 19%). Схожие результаты показаны в другой публикации: из 17 резецированных крупных сосудов (аорта, нижняя полая вена, подвздошные и почечные артерии и вены) истинное врастание выявлено в 70% (13), большинство опухолей – лейомиосаркомы. В целом истинное врастание в соседние органы выявлено в 25% случаев (77 из 302 больных) [25].

Периоперационное ведение больных

Консенсус подчеркивает важность периоперационного ведения пациентов: необходимость подготовки анестезиологов, операционных сестер, применение стандартизован-

ных подходов в трансфузии, обезболивании, восполнении интраоперационных потерь жидкости, антикоагулянтной терапии, питании, послеоперационном наблюдении (ВА).

Больным с крупными опухолями и пониженным алиментарным статусом рекомендуется предоперационная нутритивная поддержка около 2 нед и раннее послеоперационное парентеральное питание (ППА).

Применение принципов ускоренного восстановления после операции (ERAS) приводит к улучшению непосредственных результатов (ППА). Так, в американском проспективном исследовании [26] 234 больных мягкоткаными саркомами, включая саркомы и забрюшинной (36) локализации, прошли лечение по программе ERAS.

ХТ и лучевая терапия

Опубликованы результаты крупного рандомизированного исследования по изучению эффективности предоперационной лучевой терапии [27]. В работе 266 пациентов с ЗС рандомизированы (1:1) на 2 группы: в 1-й проводилась предоперационная лучевая терапия в дозе 50 Гр с последующим хирургическим лечением через 4–6 нед, во 2-й – только хирургическое лечение. В обеих группах большинство больных липосаркомами – 98 и 100 соответственно, и у 1/3 ЗС представлены липосаркомой низкой степени злокачественности (G1). Наиболее часто удалялись почка, поясничная мышца или ее апоневроз, ободочная кишка. Медиана безрецидивной выживаемости в группе с лучевой терапией достигла 4,5 года против 5 лет в группе только хирургического лечения ($p=0,95$). В подгрупповом анализе показано улучшение безрецидивной выживаемости в группе высокодифференцированных липосарком (отношение рисков 0,69). Авторы исследования

отмечают, что сроки наблюдения могут быть недостаточны для окончательных выводов, а группы сравнения являлись небольшими. Таким образом, консенсус предлагает рассматривать предоперационную лучевую терапию для высокодифференцированных липосарком (IB), но не рекомендует рутинно использовать для низкодифференцированных ЗС (ID).

В настоящий момент активно идет набор в исследование STRASS2, в котором планируется оценить эффективность предоперационной ХТ у больных низкодифференцированными (G3) липосаркомами (Адриаицин/ифосфамид) и низкодифференцированными (G2–3) лейомиосаркомами (Адриаицин/дакарбазин) в сравнении с группой только хирургического лечения, результаты ожидаются к 2030 г.

Заключение

Таким образом, сформулированы основные принципы в диагностике и лечении больных ЗС:

- верификация диагноза до планирования лечения;
- проведение мультидисциплинарного консилиума;
- R0/R1-операция, удаление опухоли единым блоком.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. NCCN Guidelines. Version 2.2021. Available at: https://www.nccn.org/guidelines/category_1. Accessed: 13.12.2021.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smernost') Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdava Rossii, 2019 (in Russian)].
3. Callegaro D, Raut CP, Ng D, et al. Has the Outcome for Patients Who Undergo Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma Changed Over Time? A Study of Time Trends During the Past 15 years. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(3):1700–9. DOI:10.1245/s10434-020-09065-6
4. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2018;29(Suppl. 4):iv51–67. DOI:10.1093/annonc/mdy096
5. Swallow CJ, Strauss DC, Bonvalot S, et al. Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: An Updated Consensus Approach from the Transatlantic Australasian RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(12):7873–88. DOI:10.1245/s10434-021-09654-z
6. Retroperitoneal Sarcoma Registry: an International Prospective Initiative (RESAR). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03838718.
7. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3531–40. DOI:10.1245/s10434-016-5336-7
8. Khan AR, Khan S, Zimmermann V, et al. Quality and strength of evidence of the Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines. *Clin Infect Dis*. 2010;51(10):1147–56. DOI:10.1086/656735
9. Tan MC, Brennan MF, Kuk D, et al. Histology-based Classification Predicts Pattern of Recurrence and Improves Risk Stratification in Primary Retroperitoneal Sarcoma. *Ann Surg*. 2016;263(3):593–600. DOI:10.1097/SLA.0000000000001149
10. Bonvalot S, Gaignard E, Stoeckle E, et al. Survival Benefit of the Surgical Management of Retroperitoneal Sarcoma in a Reference Center: A Nationwide Study of the French Sarcoma Group from the NetSarc Database. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(7):2286–93. DOI:10.1245/s10434-019-07421-9
11. Keung EZ, Chiang YJ, Cormier JN, et al. Treatment at low-volume hospitals is associated with reduced short-term and long-term outcomes for patients with retroperitoneal sarcoma. *Cancer*. 2018;124(23):4495–503. DOI:10.1002/cncr.31699
12. Villano AM, Zeymo A, Chan KS, et al. Identifying the Minimum Volume Threshold for Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma Resection: Merging National Data with Consensus Expert Opinion. *J Am Coll Surg*. 2020;230(1):151–60.e2. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2019.09.013
13. Berger-Richardson D, Burtenshaw SM, Ibrahim AM, et al. Early and Late Complications of Percutaneous Core Needle Biopsy of Retroperitoneal Tumors at Two Tertiary Sarcoma Centers. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4692–8. DOI:10.1245/s10434-019-07656-6
14. Gronchi A, Miceli R, Colombo C, et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low – to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol*. 2012;23(4):1067–73. DOI:10.1093/annonc/mdr323
15. Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1507–14. DOI:10.1245/s10434-010-1057-5
16. Strauss DC, Hayes AJ, Thway K, et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg*. 2010;97(5):698–706. DOI:10.1002/bjs.6994
17. Gronchi A, Pollock R. Surgery in Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: A Call for a Consensus Between Europe and North America. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:2107–10. DOI:10.1245/s10434-011-1746-8
18. Волков А.Ю., Неред С.Н., Козлов Н.А., и др. Роль активной хирургической тактики при забрюшинной липосаркоме. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;11:5 [Volkov Alu, Nered SN, Kozlov NA, et al. Active surgical approach for retroperitoneal liposarcoma. *Khirurgia. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2021;11:5 (in Russian)].
19. Волков А.Ю., Козлов Н.Н., Неред С.Н., и др. Забрюшинные высокодифференцированные липосаркомы: прогностическое значение доли склерозирующего компонента опухоли. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2020;12(1):14–23 [Volkov AYU, Kozlov NA, Nered SN, et al. Retroperitoneal well-differentiated liposarcoma: prognostic significance of the degree of sclerosis in the tumor. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi*. 2020;12(1):14–23 (in Russian)].
20. Perhaves A, Provenzano S, Baia M, et al. Inoperable Primary Retroperitoneal Sarcomas: Clinical Characteristics and Reasons Against Resection at a Single Referral Institution. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(2):1151–7. DOI:10.1245/s10434-020-08789-9
21. Cananzi FCM, Ruspi L, Fiore M, et al. Major Vascular Resection in Retroperitoneal Sarcoma. Current Treatment of Retroperitoneal Sarcomas. Updates in Surgery. *Surgery*. 2021;170(3):848–56. DOI:10.1016/j.surg.2021.02.052
22. Стилиди И.С., Никулин М.П., Губина Г.И., и др. Опыт хирургического лечения больных с неорганными забрюшинными саркомами с инвазией подвздошных артерий. *Анналы хирургии*. 2012;6(3):31–7 [Stilidi IS, Nikulin MP, Gubina GI, et al. The experience in surgery of retroperitoneal tumors with iliac artery involvement. *Annaly khirurgii*. 2012;6(3):31–7 (in Russian)].
23. Стилиди И.С., Никулин М.П., Абгарян М.Г., и др. Ангиопластика подвздошных сосудов и брюшного отдела аорты у больной забрюшинной неорганный липосаркомой. *Российский онкологический журнал*. 2016;21(6):303–7 [Stilidi IS, Nikulin MP, Abgarjan MG, et al. Angioplastika podvzdoshnykh sosudov i briushnogo otdela aorty u bolnoi zabryushinnoi neorgannoi liposarkomoi. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. 2016;21(6):303–7 (in Russian)].
24. Poultides GA, Tran TB, Zambrano E, et al. Sarcoma Resection With and Without Vascular Reconstruction: A Matched Case-Control Study. *Ann Surg*. 2015;262(4):632–40. DOI:10.1097/SLA.0000000000001455
25. Fairweather M, Wang J, Jo VY, et al. Surgical Management of Primary Retroperitoneal Sarcomas: Rationale for Selective Organ Resection. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(1):98–106. DOI:10.1245/s10434-017-6136-4
26. Lyu H, Saadat L, Bertagnolli MM, et al. Enhanced recovery after surgery pathway in patients with soft tissue sarcoma. *Br J Surg*. 2020;107(12):1667–72. DOI:10.1002/bjs.11758
27. Bonvalot S, Gronchi A, Le Pécoux C, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1366–77. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30446-0

Статья поступила в редакцию /
The article received: 16.01.2022

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Молекулярно-генетические аспекты холангиокарциномы

С.В. Чулкова^{✉1,2}, В.И. Логинов³, Д.В. Подлужный¹, А.В. Егорова², Д.Г. Семичев², И.А. Гладилина^{1,2}, Н.Е. Кудашкин^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

Аннотация

В данной статье освещены основные индукторы холангиокарциногенеза. Представлены данные по изучению генных мутаций, вариации которых в зависимости от локализации билиарного рака могут быть разными (*FGFR2* – при внутрипеченочной, *PRKACA*, *PRKACB* – холангиокарциноме при внепеченочной холангиокарциноме). При раке внепеченочных желчных протоков часто встречаются мутации в генах *KRAS*, *TP53*, *ARIADIA*. Рассмотрены эпигенетические события, такие как гиперметилирование ДНК, модификации гистонов, ремоделирование хроматина, а также нарушения в экспрессии микроРНК. Ряд эпигенетических особенностей, таких как наличие мутации гена *TP53* с гиперметилированием *p14ARF*, *DAPK* и/или *ASC*, коррелирует с более агрессивным течением болезни. Освещена роль гена *SOX17* в возникновении лекарственной резистентности. Изучение молекулярно-генетических особенностей рака внепеченочных желчных протоков является важным аспектом в понимании особенностей патогенеза данного вида опухоли, раскрывает новые прогностические и диагностические маркеры заболевания. Возможно, что в дальнейшем по мере накопления знаний это позволит индивидуализировать подходы в лечении данной категории больных.

Ключевые слова: холангиокарцинома, молекулярно-генетические особенности, эпигенетические факторы

Для цитирования: Чулкова С.В., Логинов В.И., Подлужный Д.В., Егорова А.В., Семичев Д.Г., Гладилина И.А., Кудашкин Н.Е. Молекулярно-генетические аспекты холангиокарциномы. Современная Онкология. 2022;24(2):164–168. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201426

REVIEW

The role of molecular genetic factors in the development of cholangiocellular cancer: A review

Svetlana V. Chulkova^{✉1,2}, Vitaly I. Loginov³, Danil V. Podluzhny¹, Angelina V. Egorova², Dmitry G. Semichev², Irina A. Gladilina^{1,2}, Nikolai E. Kudashkin^{1,2}

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Abstract

This article highlights the main inducers of cholangiocarcinogenesis. Data are presented on the study of gene mutations, the variations of which depending on the localization of biliary cancer may be different (*FGFR2* – in intrahepatic *PRKACA*, *PRKACB* – cholangiocarcinoma in extrahepatic cholangiocarcinoma). Mutations in the *KRAS*, *TP53*, *ARIADIA* genes are common in extrahepatic bile duct cancer. Epigenetic events such as DNA hypermethylation, histone modifications, chromatin remodeling, and disturbances in miRNA expression are considered. A number of epigenetic features, such as the presence of a *TP53* gene mutation with hypermethylation of *p14ARF*, *DAPK*, and/or *ASC*, correlate with a more aggressive course of the disease. The role of the *SOX17* gene in the development of drug resistance is highlighted. The study of molecular genetic features of extrahepatic bile duct cancer is an important aspect in understanding the pathogenesis of this type of tumor, reveals new prognostic and diagnostic markers of the disease. It is possible that in the future, as knowledge is accumulated, this will make it possible to individualize approaches to the treatment of this category of patients.

Keywords: cholangiocarcinoma, molecular and genetic factors, epigenetic factors

For citation: Chulkova SV, Loginov VI, Podluzhny DV, Egorova AV, Semichev DG, Gladilina IA, Kudashkin NE. The role of molecular genetic factors in the development of cholangiocellular cancer: A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):164–168. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201426

Информация об авторах / Information about the authors

✉Чулкова Светлана Васильевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоэза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chulkova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4412-5019

Логинов Виталий Игоревич – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. «Патофизиология и транскриптомик» ФГБНУ НИИОП. E-mail: werwolf2000@mail.ru

Подлужный Данил Викторович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием №7 (опухоли гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: danil-p@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7375-3378

✉Svetlana V. Chulkova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: chulkova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4412-5019

Vitaly I. Loginov – Cand. Sci. (Biol.), Research Institute of General Pathology and Pathophysiology. E-mail: werwolf2000@mail.ru

Danil V. Podluzhny – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: danil-p@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7375-3378

Введение

Для рака внепеченочных желчных протоков характерны крайне агрессивное течение, раннее метастазирование, высокая частота возникновения рецидива после радикального хирургического лечения, высокая летальность, а существующие схемы лекарственной терапии не обладают достаточной эффективностью [1]. Хроническое воспаление желчных протоков и холестаз являются основными факторами процесса злокачественной трансформации холангиоцитов, которая происходит в результате нарушения клеточной пролиферации и клеточного цикла, а также подавления апоптоза [1, 2]. Проллиферацию, миграцию и выживание клеток стимулирует активация сигнальных путей ERK1/2, Akt и NF- κ B в результате снижения pH при холестазе [3]. В своей обзорной статье, посвященной молекулярному патогенезу холангиокарциномы, P. Labib и соавт. отмечают такие медиаторы воспаления, как: трансформирующий фактор роста β , фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста гепатоцитов, некоторые микроРНК [1]. Гиперэкспрессия на поверхности холангиоцитов рецептора c-Met способствует росту опухоли, ангиогенезу и миграции клеток, а стромальные изменения, которые приводят к изменениям в составе внеклеточного матрикса и рекрутированию фибробластов и макрофагов, создают микроокружение, способствующее выживанию, инвазии и метастазированию клеток [1].

Мутации, эпигенетические факторы, воздействие вирусов и транспозонов способны усиливать экспрессию протоонкогенов и подавлять экспрессию генов-онкосупрессоров в опухолевых клетках, что приводит к неконтролируемой пролиферации, «уходу» от апоптоза, нарушению метаболизма опухолевой ткани [4].

Важную роль в патогенезе холангиокарциномы играют мутации генов, участвующих в регуляции клеточного цикла и апоптоза. Например, у 21% больных раком желчных протоков обнаружены мутации гена *TP53*, у 40% больных раком внепеченочных желчных протоков выявлены мутации гена *KRAS* [3]. У 1/3 пациентов с холангиокарциномой встречаются мутации в генах изоцетратдегидрогеназ, факторах связывания и ремоделирования хроматина (*ARID1A*, *BAP1*, *PBRM1*, *SMARCB1*). Также важную роль в холангиокарциногенезе играют эпигенетические изменения в генах, контролируемых сигнальные пути.

Таким образом, можно выделить медиаторы воспаления, генные мутации и эпигенетические изменения как факторы молекулярного патогенеза холангиокарциномы.

Генные мутации

Мутации ДНК, генов-онкосупрессоров и онкогенов играют важную роль в патогенезе холангиокарциногенеза. Данные повреждения могут возникать в результате комплексного воздействия различных медиаторов воспаления (интерлейкина 6 – ИЛ-6, циклооксигеназы-2 – ЦОГ-2, оксида азота) [2]. Под действием ИЛ-6 активируется сигнальный путь JAK-STAT, что ингибирует пролиферацию и апоптоз клеток холангиокарциномы [2, 4]. Снижение экспрессии цито-

кина-супрессора SOCS3, дефосфорилирующего JAK-киназы, нарушает регуляцию сигнального пути JAK-STAT, что делает клетки холангиокарциномы устойчивыми к стандартной лекарственной терапии в результате увеличения экспрессии антиапоптотического белка Mcl1 [2, 5].

Угнетению апоптоза и повышению пролиферативной активности также способствует активация митоген-активируемых протеинкиназ p44/42 и p38, сопряженная с повышением синтеза ЦОГ-2.

Еще одним механизмом, который оказывает повреждающее действие на ДНК, является активация сигнального пути Notch 1. Сигнальный путь Notch является универсальным регулятором гомеостаза. Он обеспечивает баланс между самообновлением и дифференцировкой, покоем и пролиферацией клеток, их способностью к апоптозу. Важно отметить, что передача сигналов Notch может быть опосредована путем активации путей β -катенина или митоген-активируемой протеинкиназы/фосфатидилинозитол-3-киназы-Akt. Это представляет особый интерес, поскольку передача сигналов Notch участвует в поддержании популяции стволовых клеток [6].

Под действием синтазы оксида азота iNOS происходит гиперпродукция оксида азота, что в свою очередь ведет к дезаминированию ДНК и повреждению ее структуры [7, 8]. Трансмембранный рецептор Notch 1 при повышенном содержании оксида азота активируется, и в результате его взаимодействия с ЦОГ-2 повышается резистентность клеток к апоптозу [9].

В молекулярном патогенезе холангиокарциномы участвуют aberrантная экспрессия и передача сигналов тирозинкиназ семейства рецепторов эпидермального фактора роста (ErbB), особенно ErbB2 и ErbB1. Ранние исследования конститутивной сверхэкспрессии ErbB2 и/или ErbB1 в злокачественных холангиоцитах позволили предположить, что агенты, которые избирательно воздействуют на эти рецепторы, потенциально могут быть эффективны при терапии холангиокарциномы [10, 11].

Изучение геномного профиля больных с холангиокарциномой позволило установить наличие мутаций гена *ERBB2*. H. Lee и соавт. в своем исследовании изучили 99 образцов, при анализе которых, кроме того, выявлены мутации генов *KRAS*, *PTEN*; *ATM* и *NF1* и *CCND1*, *FBXW7*, *GNAS*, *MDM2* и *NRAS* [12]. Суммарно мутации выявлены у 82 (83%) больных с внепеченочной холангиокарциномой. Значительно реже выявлялись мутации в генах *BRAF*, *BRCA2*, *CDK4*, *CDK6*, *FGFR1*, *FGFR3*, *PTCH1*, *RAF1* и *STK11*, а мутаций в генах *IDH1* и *IDH2* не выявлено вовсе. На рис. 1 представлена гистологическая картина умеренно дифференцированной аденокарциномы желчного протока с мутацией *ERBB2* S310F. Известно, что мутации внеклеточного домена *ERBB2* реагируют на таргетную анти-HER2-терапию, что означает возможность ее использования в лечении таких пациентов. Применение двойной блокады HER2 пертузумабом и трастузумабом пока не входит в клинические рекомендации, одобренные Минздравом России, но, как считают многие исследователи, может быть рекомендовано в качестве 2-й и последующих линий терапии.

Информация об авторах / Information about the authors

Егорова Ангелина Владимировна – канд. мед. наук, проф., зав. уч. частью каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: sapphir5@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3904-8530

Семичев Дмитрий Геннадьевич – ординатор каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: dsemichev71@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6148-8933

Гладилина Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: 0152@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2481-0791

Кудашкин Николай Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: dr.kudashkin@mail.ru

Angelina V. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: sapphir5@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3904-8530

Dmitry G. Semichev – Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: dsemichev71@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6148-8933

Irina A. Gladilina – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: 0152@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2481-0791

Nikolai E. Kudashkin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: dr.kudashkin@mail.ru

В исследовании Н. Nakamura и соавт., выполненном на гистологическом материале 260 больных с холангиокарциномой (145 – внутривенечная, 86 – внепеченочная локализация, 29 – желчный пузырь), выявлено наличие различных профилей мутаций генов в зависимости от локализации: при внутривенечной холангиокарциноме обнаружены мутации в гене *FGFR2*, при внепеченочной холангиокарциноме выявлены мутации в генах *PRKACA*, *PRKACB*, при раке желчного пузыря найдены нарушения в генах *EGFR* и/или *ERBB3* [13].

А. Ruzzenente и соавт. в своем исследовании проанализировали мутационный статус 56 генов у 91 пациента: при внепеченочной локализации опухоли наиболее часто обнаруживались мутации в генах *KRAS* (47,4%), *TP53* (23,7%), *ARID1A* (15,8%). Также отмечено, что мутации в генах *ALK*, *IDH1* и *TP53* ассоциированы с худшим прогнозом у пациентов с внепеченочной холангиокарциномой [14].

Интересно, что Е. Roos и соавт. отмечают, что у больных с карциномами билиарного тракта наиболее часто выявлялись мутации в гене *TP53* вне зависимости от локализации опухоли. Отдельно при раке внепеченочных желчных протоков выполнено полногеномное секвенирование (whole exome sequencing – WES, whole genome sequencing – WGS, targeted sequencing – TS). По результатам WES/WGS секвенирования наиболее часто обнаруживались мутации в следующих генах: *TP53* (37%), *SMAD4* (17%), *KRAS* (16%), *SYNE1* (13%) и *ARID1A* (13%), а при исследовании методом TS отмечены мутации в генах *TP53* (19%), *MUC16* (18%), *SACS* (15%), *KRAS* (14%) и *FSP12* (14%). Также при раке внепеченочных желчных протоков обнаружены мутации генов, характерные для интестинального подтипа опухоли: *APC*, *GNAS* и *TGFB2* [15].

В своей работе А. Brito и соавт. обращают внимание на высокую частоту встречаемости мутаций генов *KRAS* и *TP53*. Известно, что с этими мутациями ассоциирован более агрессивный фенотип опухоли. Также отмечается, что стимуляция пролиферации клеток и уход от апоптоза связаны с выявленной гиперэкспрессией тирозинкиназного рецептора *EGFR* в клетках рака желчных протоков [16].

Эпигенетические факторы

Гиперметилирование ДНК

В исследовании эпигенетического профиля преинвазивных опухолей желчных путей обнаружены ассоциированные со злокачественной трансформацией эпигенетические мутации: гиперметилирование промотора гена *CDKN2A* (*p16^{INK4A}*) – 19–30%, *RASSF1A* – 31–69% и *APC* – 27–47% [19]. Мутации гена *TP53* индуцируют экспрессию гистонметилтрансфераз, что приводит к модификации хроматина в опухолевых клетках [20].

В исследовании S. Kongpetch и соавт. при холангиокарциноме обнаружено гиперметилирование генов *CDKN2A* – 17–83%, *p15(INK4b)* – 54%, *p14(ARF)* – 19–30%, *RASSF1A* – 31–69% и *APC* – 27–47% [19]. Мутации гена *TP53* индуцируют экспрессию гистонметилтрансфераз, что приводит к модификации хроматина в опухолевых клетках [20].

В своей работе L. Xiaofang и соавт. установили наличие комбинированной мутации p53 с метилированием DAPK, p14ARF и/или ASC, что обнаруживалось в 38,9% случаев. При этом отмечены значимые различия в патоморфологии, дифференцировке и степени инвазии между образцами с комбинированной мутацией p53 и метилированием DAPK, p14ARF и/или ASC по сравнению без таковой. Авторы обращают внимание, что комбинированная мутация p53 с метилированием DAPK, p14ARF, ASC ассоциирована с худшей выживаемостью и более агрессивным течением болезни [21].

Гиперметилирование промоторного CpG-островка гена *SFRP1*, участвующего в регуляции WNT-сигнального пути, установлено в 85% случаев холангиокарциномы [22]. Гиперметилирование промоторного CpG-островка гена *SOX17* является примером того, как одиночная эпимутация может вызвать дедифференцировку зрелого холангиоцита, увеличение пролиферации, индукцию онкогенов клеточного цикла, инвазию опухоли, возникновение лекарственной резистентности [23]. Гиперметилирование в гене *SOC3*

Рис. 1. Внепеченочная холангиокарцинома с мутацией *ERBB2* S310F. Окраска гематоксилин-эозином [12].
Fig. 1. Extrahepatic cholangiocarcinoma with *ERBB2* S310F mutation. Hematoxylin-eosin staining [12].

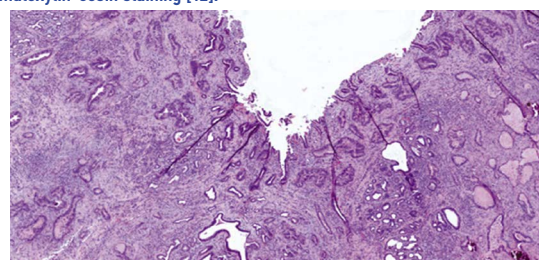
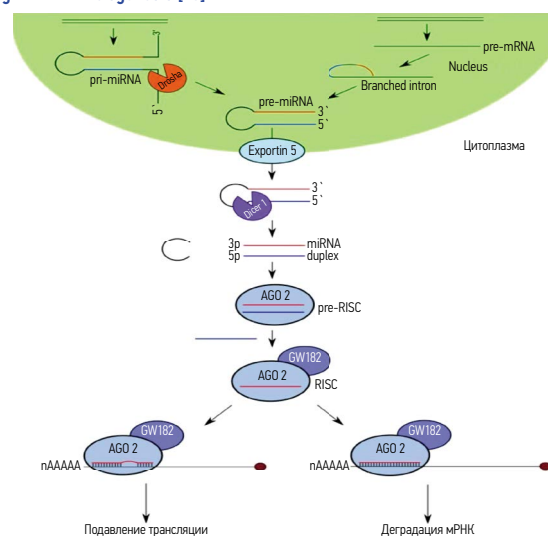


Рис. 2. Биогенез микроРНК [26].
Fig. 2. miRNA biogenesis [26].



(*suppressor of cytokine signaling 3*) ассоциировано с усилением экспрессии *Mcl1* [24].

МикроРНК

МикроРНК – это короткие, некодирующие РНК последовательности, которые участвуют в регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Основной функцией микроРНК является нарушение трансляции посредством связывания с определенной последовательностью мРНК, в результате чего происходит изменение или подавление синтеза белка [25]. Механизм подавления определяется степенью комплементарности последовательностей между микроРНК и мишенью на мРНК: полная комплементарность приводит к деградации мРНК, а частичная – к подавлению трансляции (рис. 2) [26]. Из-за неабсолютного соответствия последовательности между микроРНК и мишенью одна микроРНК может подавлять большое количество прямых генов-мишеней, а одна мРНК может регулироваться несколькими микроРНК [27].

Известны онкогенные и онкосупрессорные микроРНК. Экспрессия онкогенных микроРНК приводит к увеличению клеточной пролиферации, инвазии, ангиогенеза и/или снижает активность апоптоза, уровень клеточной дифференцировки, что способствует образованию злокачественных опухолей. Группа онкосупрессорных микроРНК при высокой экспрессии, напротив, ингибирует рост и миграцию опухолевых клеток, а также способствует индукции апоптоза.

МикроРНК может подавляться воздействием ИЛ-6, что приводит к увеличению транскрипции фермента DNMT1 (DNA methyltransferase 1), участвующего в процессах метилирования цитозина ДНК, в результате чего снижается экспрессия генов-супрессоров опухоли [28].

Известно, что изменение профиля экспрессии микроРНК наблюдается при многих злокачественных опухолях [25, 29, 30].

Рис. 3. Схема патогенеза холангиокарциномы при мутации в гене *ARID1A* [39].
Fig. 3. Scheme of the pathogenesis of cholangiocarcinoma with a mutation in the *ARID1A* gene [39].

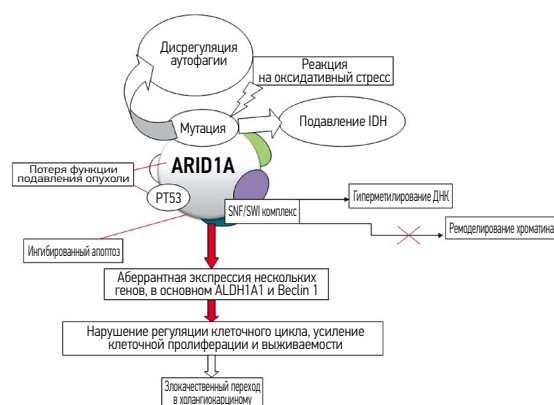
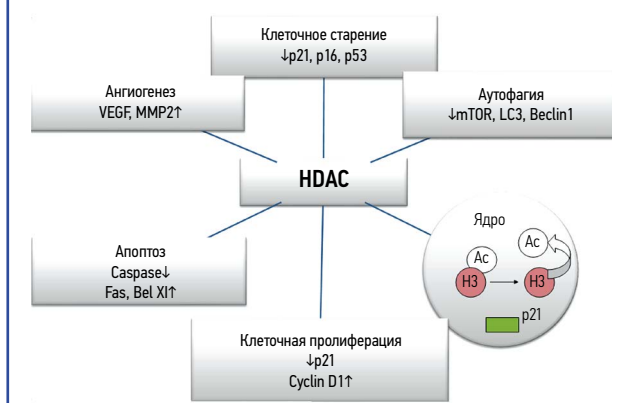


Рис. 4. Последствия избыточной экспрессии HDAC6 [43].
Fig. 4. Consequences of HDAC6 overexpression [43].



При холангиоцеллюлярном раке установлено изменение профиля экспрессии таких микроРНК, как miR-let-7a, miR-148a, miR-152, miR-370, miR-193b [31–33]. Повышение экспрессии miR-let-7a приводит к снижению экспрессии супрессорного гена NF2 и активации STAT3 [32]. Сниженная экспрессия miR-148a и miR-152 увеличивает активности DNMT1. Этот процесс приводит к метилированию супрессорных генов *p16INK4a* и *RASSF1A* [31]. Повышение экспрессии онкогена *MAP3K8* установлено при подавлении экспрессии miR-370 [33].

С повышенной экспрессией длинной некодирующей РНК uc.158 (днРНК) связана активация Wnt/ β -катенин сигнального пути из-за продукции лигандов Wnt макрофагами [34]. ДнРНК могут взаимодействовать с микроРНК и подобно микроРНК регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [35]. Предполагается, что ДнРНК uc.158 способна ингибировать miR-193b, которая имеет проапоптотическую функцию [34]. Этот механизм может объяснить один из способов, которыми активация пути Wnt/ β -catenin приводит к подавлению апоптоза.

Клетки-предшественники и трансформация зрелых холангиоцитов

Источником редких комбинированных форм опухоли, таких как комбинированный гепато-холангиоцеллюлярный рак и холангиокарцинома с фенотипом, подобным стволовым клеткам, могут быть билиарные клетки-предшественники. При геномном анализе этих опухолей обнаружены гепатоциты и холангиоциты, которые экспрессируют маркеры стволовых клеток (SALL4) [36]. Эти опухоли ассоциированы с худшим прогнозом выживаемости пациентов [36]. В нормальных условиях регенерация печени происходит преимущественно через деление зрелых гепатоцитов, а в условиях хронического воспалительного процесса происходит акти-

вация клеток-предшественников, что делает их восприимчивыми к эпигенетическим и генетическим изменениям [37].

Другой моделью холангиоанцерогенеза является эпигенетическая и генетическая трансформация зрелых холангиоцитов. Для воротной холангиокарциномы характерна трансформация муцин-секретирующих холангиоцитов, в то время как внутрипеченочная холангиокарцинома может возникать из зрелых или незрелых холангиоцитов, расположенных в междольковых или в крупных желчных протоках. Показано, что трансформация зрелых холангиоцитов в злокачественную опухоль может происходить при наличии мутаций *TP53* и *KRAS* [32].

Гистоны

Роль метилирования и деметилирования гистонов, а также ремоделирования хроматина в холангиоанцерогенезе описана в большом количестве исследований геномного профиля холангиокарциномы. Например, выявлены мутации в гене *ARID1A*, который кодирует ДНК-связывающую субъединицу комплекса белков ремоделирования хроматина SWI/SNF [38]. Известно об опухолесупрессивном действии *ARID1A*, поэтому мутация в этом гене может приводить к ингибированию апоптоза и неконтролируемой пролиферации клеток в результате нарушения регуляции клеточного цикла (рис. 3) [39]. Формирование инвазивного фенотипа опухоли связано с инактивацией *ARID1A* и *PBRM1* [40].

В ряде исследований обнаружена сверхэкспрессия гистондеацетилаз (HDACs) при холангиокарциномах, хотя последствия для генома не исследованы [41]. Например, гиперэкспрессия HDAC6 связана с повышенной пролиферацией клеток, угнетением апоптоза, метастазированием и потерей ресничек у холангиоцитов (рис. 4) [42, 43].

Отмечается высокий уровень экспрессии EZH2 (энхансер zeste homolog 2) при холангиокарциномах [44]. EZH2 является каталитической субъединицей поликомб репрессивного комплекса 2 (PRC2). Присутствуя в PRC2, EZH2 катализирует триметилирование остатка лизина 27 гистона H3, что приводит к эпигенетическому подавлению экспрессии генов и прогрессированию рака. S. Nakagawa и соавт. исследовали экспрессию и функцию EZH2 при внутрипеченочной и внепеченочной холангиокарциномах [44]. S. Nakagawa и соавт. показали, что нокдаун EZH2 снижал рост клеток, индуцировал остановку G1 и индуцировал апоптоз, что подтверждалось окрашиванием аннексином V и увеличением популяций суб-G1 в клеточных линиях холангиокарциномы [44]. Уровни экспрессии p16 (INK4a) и p27 (KIP1) заметно повышались при нокдауне EZH2 в этих клеточных линиях. При иммуногистохимическом исследовании авторы отметили, что активация EZH2 коррелировала с диаметром опухоли, метастазированием в лимфатические узлы и индексом Ki67 [44]. Авторы заключают, что высокий уровень экспрессии EZH2 при холангиокарциномах связан с неблагоприятным прогнозом.

Заключение

Исследования по изучению роли молекулярно-генетических факторов в развитии и прогрессировании холангиокарциномы, продолжающиеся не одно десятилетие, позволили пролить свет на тонкие механизмы патогенеза этой злокачественной опухоли. Медиаторы воспаления, мутации генов, гиперметилирование ДНК, изменение экспрессии микроРНК в совокупности оказывают многогранное воздействие, изменяя сигнальные каскады клеточных взаимодействий, меняя вектор между самообновлением и дифференцировкой, покоем и пролиферацией клеток, их способностью к апоптозу. Исследования эпигенетических изменений, инициирующих и сопровождающих холангиоанцерогенез, позволили выявить определенные эпигенетические маркеры негативного прогноза заболевания. В частности, с более агрессивным течением болезни связано наличие мутации гена *TP53* с гиперметилированием p14ARF, DAPK и/или ASC. Худший прогноз выживаемости пациентов ассоциирован с холангиокарциномой с фенотипом стволовых клеток. К возникновению лекарственной рези-

стентности приводит инактивация гена *SOX17* в результате гиперметилирования его промотора.

Глубже понять особенности патогенеза холангиокарциномы, установить новые прогностические и диагностические маркеры заболевания может помочь дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей рака внепеченочных желчных протоков, что в свою очередь могло бы позволить индивидуализировать подходы в лечении данной категории 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. С.В. Чулкова – дизайн, план рукописи, редакция рукописи; Д.В. Подлужный – дизайн, план рукописи, редакция рукописи; А.В. Егорова – дизайн, план рукописи, редакция рукописи.

писи; Н.Е. Кудашкин – анализ данных; Д.Г. Семичев – обзор публикаций по теме статьи, оформление статьи, перевод, графика; В.И. Логинов – написание и анализ рукописи; И.А. Гладилина – написание и анализ рукописи.

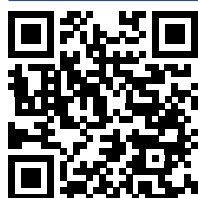
Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. S.V. Chulkova – design, plan of the manuscript, revision of the manuscript; D.V. Podluzhny – design, plan of the manuscript, revision of the manuscript; A.V. Egorova – design, plan of the manuscript, revision of the manuscript; N.E. Kudashkin – data analysis; D.G. Semichev – review of publications on the topic of the article, article design, translation, graphics; V.I. Loginov – writing and analysis of the manuscript; I.A. Gladilina – writing and analysis of the manuscript.

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

- Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *BMC Cancer*. 2019;19(1). DOI:10.1186/s12885-019-5391-0
- Fouassier L, Marziani M, Afonso MB, et al. Signalling networks in cholangiocarcinoma: Molecular pathogenesis, targeted therapies and drug resistance. *Liver Int*. 2019;39(Suppl. 1):43-62. DOI:10.1111/liv.14102
- Гурмиков Б.Н., Коваленко Ю.А., Вишневы В.А., Чжао А.В. Молекулярно-генетические аспекты внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака: обзор литературы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2019;6(1):37-43 [Gurmikov BN, Kovalenko YA, Vishnevsky VA, Chzhao AV. Molecular genetic aspects of intrahepatic cholangiocarcinoma: literature review. *Advances in Molecular Oncology*. 2019;6(1):37-43 (in Russian)]. DOI:10.17650/2313-805X-2019-6-1-37-43
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова З.К. Эпигенетика канцерогенеза. *Креативная хирургия и онкология*. 2017;7(3):60-7 [Mustafin RN, Khushnutdinova ZK. Epigenetics of carcinogenesis. *Creative Surgery and Oncology*. 2017;7(3):60-7 (in Russian)]. DOI:10.24060/2076-3093-2017-7-3-60-67
- Wang Y, Wan M, Zhou Q, et al. The Prognostic Role of SOCS3 and A20 in Human Cholangiocarcinoma. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141165. DOI:10.1371/journal.pone.0141165
- Чулкова С.В., Маркина И.Г., Чернышева О.А., и др. Роль стволовых опухолевых клеток в развитии лекарственной резистентности меланомы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019;18(2):6-14 [Chulkova SV, Markina IG, Chernysheva OA, et al. The role of tumor stem cells in the development of drug resistance of melanoma. *Russian Journal of Biotherapy*. 2019;18(2):6-14 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9784-2019-18-2-6-14
- Jaiswal M, LaRusso N, Shapiro R, et al. Nitric oxide-mediated inhibition of DNA repair potentiates oxidative DNA damage in cholangiocytes. *Gastroenterology*. 2001;120(1):190-9. DOI:10.1053/gast.2001.20875
- Wei J, Wang B, Wang H, et al. Radiation-Induced Normal Tissue Damage: Oxidative Stress and Epigenetic Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:3010342. DOI:10.1155/2019/3010342
- Wu WR, Zhang R, Shi XD, et al. Notch1 is overexpressed in human intrahepatic cholangiocarcinoma and is associated with its proliferation, invasiveness and sensitivity to 5-fluorouracil in vitro. *Oncol Rep*. 2014;31:215-24. DOI:10.3892/or.2014.3123
- Sirica A. Role of ErbB family receptor tyrosine kinases in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008;14(46):7033. DOI:10.3748/wjg.14.7033
- Pellat A, Vaquero J, Fouassier L. Role of ErbB/HER family of receptor tyrosine kinases in cholangiocyte biology. *Hepatology*. 2018;67(2):762-73. DOI:10.1002/hep.29350
- Lee H, Wang K, Johnson A, et al. Comprehensive genomic profiling of extrahepatic cholangiocarcinoma reveals a long tail of therapeutic targets. *J Clin Pathol*. 2016;69(5):403-8. DOI:10.1136/jclinpath-2015-203394
- Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet*. 2015;47(9):1003-10. DOI:10.1038/ng.3375
- Ruzzenente A, Fassan M, Conci S, et al. Cholangiocarcinoma Heterogeneity Revealed by Multigene Mutational Profiling: Clinical and Prognostic Relevance in Surgically Resected Patients. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1699-707. DOI:10.1245/s10434-015-5046-6
- Roos E, Soer EC, Klompmaier S, et al. Crossing borders: A systematic review with quantitative analysis of genetic mutations of carcinomas of the biliary tract. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;140:8-16. DOI:10.1016/j.critrevonc.2019.05.011
- Brito AF, Abrantes AM, Encarnação JC, et al. Cholangiocarcinoma: from molecular biology to treatment. *Med Oncol*. 2015;32(11):245. DOI:10.1007/s12032-015-0692-x
- Kim BH, Cho NY, Shin SH, et al. CpG island hypermethylation and repetitive DNA hypomethylation in premalignant lesion of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Virchows Arch*. 2009;455(4):343-51. DOI:10.1007/s00428-009-0829-4
- Sasaki M, Yamaguchi J, Itatsu K, et al. Over-expression of polycomb group protein EZH2 relates to decreased expression of p16 INK4a in cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. *J Pathol*. 2008;215(2):175-83. DOI:10.1002/path.2345
- Kongpetch S, Jusakul A, Ong CK, et al. Pathogenesis of cholangiocarcinoma: From genetics to signalling pathways. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(2):233-44. DOI:10.1016/j.bpg.2015.02.002
- Castven D, Becker D, Czadererna C, et al. Application of patient-derived liver cancer cells for phenotypic characterization and therapeutic target identification. *Int J Cancer*. 2019;144(11):2782-94. DOI:10.1002/ijc.32026
- Xiaofang L, Kun T, Shaoping Y, et al. Correlation between promoter methylation of p14 (ARF), TMS1/ASC, and DAPK, and p53 mutation with prognosis in cholangiocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 2012;10:5. DOI:10.1186/1477-7819-10-5
- Andresen K, Boberg KM, Vedeld HM, et al. Novel target genes and a valid biomarker panel identified for cholangiocarcinoma. *Epigenetics*. 2012;7(11):1249-57. DOI:10.4161/epi.22191
- Merino-Azpitarte M, Lozano E, Perugorria MJ, et al. SOX17 regulates cholangiocyte differentiation and acts as a tumor suppressor in cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2017;67(1):72-83. DOI:10.1016/j.jhep.2017.02.017
- Jiang K, Centeno BA. Primary Liver Cancers, Part 2: Progression Pathways and Carcinogenesis. *Cancer Control*. 2018;25(1):1073274817744658. DOI:10.1177/1073274817744658
- Чулкова С.В., Рябчиков Д.А., Дудина И.А., и др. Перспективы использования мРНК в качестве диагностических и прогностических биомаркеров меланомы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019;18(4):51-6 [Chulkova SV, Ryabchikov DA, Dudina IA, et al. The prospects for the use of microRNA as diagnostic and prognostic melanoma biomarkers. *Russian Journal of Biotherapy*. 2019;18(4):51-6 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9784-2019-18-4-51-56
- Рябчиков Д.А., Абдуллаева Э.И., Дудина И.А., и др. Роль микроРНК в канцерогенезе и прогнозе злокачественных новообразований молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2018;18(2):1-20 [Ryabchikov DA, Abdullaeva EI, Dudina IA, et al. The role of micro-RNA in cancerogenesis and breast cancer prognosis. *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*. 2018;18(2):1-20 (in Russian)].
- Selbach M, Schwanhauss B, Thierfelder N, et al. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature*. 2008;455:58-63. DOI:10.1038/nature07228
- Braconi C, Huang N, Patel T. MicroRNA-dependent regulation of DNA methyltransferase-1 and tumor suppressor gene expression by interleukin-6 in human malignant cholangiocytes. *Hepatology*. 2010;51:881-90. DOI:10.1002/hep.23381
- Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., Талипов О.А., и др. Результаты анализа метилирования генов микроРНК в различных подтипах рака молочной железы. *Онкоинженерия*. 2020;03(35):4-14 [Ryabchikov DA, Chulkova SV, Talipov OA, et al. Results of microRNA gene methylation analysis in different breast cancer subtypes. *Oncocarcinology*. 2020;03(35):4-14 (in Russian)].
- Талипов О.А., Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., и др. Метилирование генов супрессорных микроРНК при раке молочной железы. *Онкоинженерия*. 2020;02(34):14-22 [Talipov OA, Ryabchikov DA, Chulkova SV, et al. Methylation Of Suppressor MicroRNA Genes In Breast Cancer. *Oncocarcinology*. 2020;02(34):14-22 (in Russian)].
- Wei J, Wang B, Wang H, et al. Radiation-Induced Normal Tissue Damage: Oxidative Stress and Epigenetic Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:3010342. DOI:10.1155/2019/3010342
- Hill MA, Alexander WB, Guo B, et al. Kras and Tp53 Mutations Cause Cholangiocyte- and Hepatocyte-Derived Cholangiocarcinoma. *Cancer Res*. 2018;78(16):4445-51. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-1123
- Meng F, Wehbe-Janek H, Henson R, et al. Epigenetic regulation of microRNA-370 by interleukin-6 in malignant human cholangiocytes. *Oncogene*. 2007;27(3):378-86. DOI:10.1038/sj.onc.1210648
- Fernández-Barrena M, Perugorria M, Banales J. Novel lncRNA T-UCR as a potential downstream driver of the Wnt/β-catenin pathway in hepatobiliary carcinogenesis. *Gut*. 2016;66(7):1177-8. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312899
- Wangyang Z, Daolin J, Yi X, et al. lncRNAs and Cholangiocarcinoma. *J Cancer*. 2018;9(1):100-7. DOI:10.7150/jca.21785
- Moeini A, Sia D, Zhang Z, et al. Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma tumors: Cholangiocellular carcinoma is a distinct molecular entity. *J Hepatol*. 2017;66(5):952-61. DOI:10.1016/j.jhep.2017.01.010
- O'Rourke CJ, Lafuente-Barquero J, Andersen JB. Epigenome Remodeling in Cholangiocarcinoma. *Trends Cancer*. 2019;5(6):335-50. DOI:10.1016/j.trecan.2019.05.002
- Weber J, Öllinger R, Friedrich M, et al. CRISPR/Cas9 somatic multiplex-mutagenesis for high-throughput functional cancer genomics in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(45):13982-7. DOI:10.1073/pnas.1512392112
- Zhao S, Xu Y, Wu W, et al. ARID1A Variations in Cholangiocarcinoma: Clinical Significance and Molecular Mechanisms. *Front Oncol*. 2021;11:693295. DOI:10.3389/fonc.2021.693295
- Sasaki M, Nitta T, Sato Y, Nakanuma Y. Loss of ARID1A Expression Presents a Novel Pathway of Carcinogenesis in Biliary Carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(6):815-25. DOI:10.1093/ajcp/agg071
- Morine Y, Shimada M, Iwahashi S, et al. Role of histone deacetylase expression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery*. 2012;151(3):412-9. DOI:10.1016/j.surg.2011.07.038
- Gradihone S, Radtke B, Bogert P, et al. HDAC6 Inhibition Restores Ciliary Expression and Decreases Tumor Growth. *Cancer Res*. 2013;73(7):2259-70. DOI:10.1158/0008-5472.can-12-2938
- Pant K, Peixoto E, Richard S, Gradihone SA. Role of Histone Deacetylases in Carcinogenesis: Potential Role in Cholangiocarcinoma. *Cells*. 2020;9(3):780. DOI:10.3390/cells9030780
- Nakagawa S, Okabe H, Sakamoto Y, et al. Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) Promotes Progression of Cholangiocarcinoma Cells by Regulating Cell Cycle and Apoptosis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(5):667-75. DOI:10.1245/s10434-013-3135-y



Статья поступила в редакцию /
The article received: 31.01.2022
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.06.2022

OMNIDOCOR.RU

Рецидив рака яичников с поражением лимфатических узлов: хирургия или химиотерапия?

И.С. Стилиди¹⁻³, О.А. Егенов^{✉1}, С.Н. Неред^{1,3}, А.Е. Калинин¹, А.С. Шевчук¹, П.П. Архири^{1,3}, Э.А. Сулейманов⁴, А.С. Тюляндина^{1,5}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Министерство здравоохранения Чеченской Республики, Грозный, Россия;

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

Аннотация

Цель. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения пациенток, подвергнутых хирургическому лечению в комбинации с системной химиотерапией (ХТ), с контрольной группой больных, получивших только ХТ 2-й линии без хирургического лечения при рецидиве рака яичников (РЯ) с поражением лимфатических узлов (ЛУ), а также поиск прогностических факторов, благоприятно влияющих на время без прогрессирования (ВБП) и продолжительность жизни (ПЖ).

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены больные в возрасте до 75 лет, подвергнутые хирургическому лечению или получившие только ХТ 2-й линии без оперативного вмешательства по поводу изолированного рецидива в ЛУ или сочетанной формы рецидива РЯ, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2005 по 2020 г. Всем больным ранее проведено комбинированное лечение по поводу первичного РЯ. Критерии исключения: отсутствие поражения ЛУ при рецидиве РЯ, первично-множественные злокачественные опухоли, рецидивы неэпителиальных опухолей яичников, наличие сопутствующей патологии в фазе декомпенсации и отсутствие информации о полученном лечении по поводу рецидива РЯ и даты последующего прогрессирования, смерти или последнего наблюдения. Первичная конечная точка исследования – ВБП, а вторичная конечная точка – ПЖ.

Результаты. В окончательный анализ включены 214 пациенток, которые впоследствии поделены на 2 основные группы: исследуемую группу составили больные (n=123; 57,5%), подвергнутые повторной циторедукции + системной ХТ, а в контрольную группу включены пациентки (n=91; 42,5%), получившие только ХТ 2-й линии. В общей популяции пациенток медиана бесплатинового интервала составила 14,0 мес. Платиночувствительный рецидив РЯ развился у 88,3% (189/214) больных, а платинорезистентный рецидив наблюдался в 11,7% (25/214) случаев. В исследуемой группе полная повторная циторедукция достигнута у 70,7% (87/123) пациенток, а неполная – у 29,3% (36/123) больных. Все (n=91) больные в контрольной группе получили ХТ 2-й линии в запланированном объеме. Подавляющему большинству пациенток проведена платиносодержащая ХТ 2-й линии – 87,9% (188/214) больных. Медиана наблюдения равнялась 33,0 (диапазон 0,7–174,0) мес. Отдаленные результаты в группе полной циторедукции достоверно выше – медиана ВБП и ПЖ составила 30,0 и 87,0 мес соответственно, однако в группе неполной циторедукции отдаленные результаты статистически значимо хуже: медиана ВБП и ПЖ составила 10,0 и 29,0 мес против 12,0 и 36,0 мес соответственно в контрольной группе пациенток. Хирургическое лечение в комбинации с ХТ при платинорезистентном рецидиве РЯ не улучшило отдаленные результаты лечения: медиана ВБП оказалась одинаковой в обеих группах – 7,0 мес, а медиана ПЖ составила 24,0 мес против 21,0 мес в контрольной группе (p=0,372).

Заключение. Только полная повторная циторедукция в комбинации с системной ХТ приводит к улучшению отдаленных результатов лечения по сравнению с неполной циторедукцией и только системной ХТ 2-й линии. Неполная повторная циторедукция, несмотря на комбинацию с системной ХТ, ухудшает прогноз и не улучшает результаты только лекарственной терапии пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ. Комбинированное лечение (хирургия + ХТ) при платинорезистентном рецидиве РЯ не приводит к улучшению отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: рецидив рака яичников, повторная циторедукция, полная циторедукция, неполная циторедукция, платиночувствительный рецидив, платинорезистентный рецидив

Для цитирования: Стилиди И.С., Егенов О.А., Неред С.Н., Калинин А.Е., Шевчук А.С., Архири П.П., Сулейманов Э.А., Тюляндина А.С. Рецидив рака яичников с поражением лимфатических узлов: хирургия или химиотерапия? Современная Онкология. 2022;24(2):170–176.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201692

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Егенов Омар Алиевич** – аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: egenov.omar@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8681-7905; SPIN-код: 4178-5398; Author ID: 1147456

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии), дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0493-1166; SPIN-код: 9622-7106; Author ID: 443520

Неред Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-5403-2396; SPIN-код: 4588-3230; Author ID: 394472

✉ **Omar A. Egenov** – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: egenov.omar@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8681-7905; SPIN code: 4178-5398; Author ID: 1147456

Ivan S. Stilidi – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0493-1166; SPIN code: 9622-7106; Author ID: 443520

Sergey N. Nered – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-5403-2396; SPIN code: 4588-3230; Author ID: 394472

Recurrent of ovarian cancer with lymph node involvement: surgery or chemotherapy? Retrospective cohort study

Ivan S. Stilidi¹⁻³, Omar A. Egenov^{✉1}, Sergey N. Nered^{1,3}, Oleksiy E. Kalinin¹, Alexey S. Shevchuk¹, Peter P. Arkhiri^{1,3}, Elkhan A. Suleymanov⁴, Alexandra S. Tyulyandina^{1,5}

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Ministry of Health of the Chechen Republic, Grozny, Russia;

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

Abstract

Aim. To give a comparative analysis of long-term results of treatment of patients after surgical treatment in combination with systemic chemotherapy with a control group of patients who received only second-line chemotherapy without surgical treatment for recurrent ovarian cancer (OC) with lymph node (LN) involvement, as well as the search of prognostic factors that favorably affect progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

Materials and methods. The retrospective analysis included patients under the age of 75 after surgical treatment or after only second-line chemotherapy without surgery for isolated recurrence in the LN or a combined form of recurrence of OC at Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2005 to 2020. All patients had previously received combined treatment for primary OC. Exclusion criteria: absence of LN involvement in the recurrence of OC, primary multiple malignant tumors, relapses of non-epithelial ovarian tumors, the presence of concomitant pathology in the decompensation phase and lack of information about the treatment received for the recurrence of OC and the date of subsequent progression, death or last observation. The primary endpoint of the study is PFS and the secondary endpoint is OS.

Results. The final analysis included 214 patients, who were subsequently divided into 2 main groups: the study group consisted of patients (n=123; 57.5%) who underwent repeated cytoreduction + systemic chemotherapy, and the control group included patients (n=91; 42.5%) who received only second-line chemotherapy. In the general population of patients, the median platinum-free interval was 14.0 months. Platinum-sensitive recurrence of OC developed in 88.3% (189/214) of patients, and platinum-resistant recurrence was observed in 11.7% (25/214) of cases. In the study group, complete repeated cytoreduction was achieved in 70.7% (87/123) of patients, and incomplete – in 29.3% (36/123) of patients. All 91 patients in the control group received second-line chemotherapy in the planned volume. The vast majority of patients underwent second-line platinum-containing chemotherapy – 87.9% (188/214) of patients. The median follow-up was 33.0 (range 0.7–174.0) months. Long-term results in the complete cytoreduction group were significantly higher – median PFS and OS were 30.0 months and 87.0 months, respectively, however, in the incomplete cytoreduction group, long-term results were statistically significantly worse: median PFS and OS were 10.0 months and 29.0 months versus 12.0 months and 36.0 months, respectively, in the control group of patients. Surgical treatment in combination with chemotherapy for platinum-resistant recurrence of OC did not improve long-term results of treatment: the median PFS was the same in both groups – 7.0 months, and the median OS was 24.0 months versus 21.0 months in the control group ($p=0.372$).

Conclusion. Only complete repeated cytoreduction in combination with systemic chemotherapy leads to an improvement in long-term results of treatment compared with incomplete cytoreduction and only second-line systemic chemotherapy. Incomplete repeated cytoreduction, despite combination with systemic chemotherapy, worsens the prognosis and does not improve the results of drug therapy alone in patients with platinum-sensitive recurrence of OC. Combined treatment (surgery + chemotherapy) for platinum-resistant recurrence of OC does not improve long-term results of treatment.

Keywords: recurrence of ovarian cancer, repeated cytoreduction, complete cytoreduction, incomplete cytoreduction, platinum-sensitive relapse, platinum-resistant relapse

For citation: Stilidi IS, Egenov OA, Nered SN, Kalinin OE, Shevchuk AS, Arkhiri PP, Suleymanov EA, Tyulyandina AS. Recurrent of ovarian cancer with lymph node involvement: surgery or chemotherapy? Retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(2):170–176. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201692

Информация об авторах / Information about the authors

Калинин Алексей Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд-ния хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7457-3889; SPIN-код: 8638-3526; Author ID: 864927

Шевчук Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-9259-4525; SPIN-код: 9125-1811; Author ID: 699527

Архири Петр Петрович – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отд-ния хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6791-2923; SPIN-код: 6880-4902; Author ID: 866561

Сулейманов Эльхан Абдуллаевич – д-р мед. наук, Минздрав Чеченской Республики. ORCID: 0000-0002-5140-0245; SPIN-код: 5749-7283; Author ID: 1091766

Тюляндина Александра Сергеевна – д-р мед. наук, зав. онкологическим отд-нием лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №4 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6104-7473; SPIN-код: 4848-7126; Author ID: 846748

Oleksiy E. Kalinin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7457-3889; SPIN code: 8638-3526; Author ID: 864927

Alexey S. Shevchuk – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-9259-4525; SPIN code: 9125-1811; Author ID: 699527

Peter P. Arkhiri – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6791-2923; SPIN code: 6880-4902; Author ID: 866561

Elkhan A. Suleymanov – D. Sci. (Med.), Ministry of Health of the Chechen Republic. ORCID: 0000-0002-5140-0245; SPIN code: 5749-7283; Author ID: 1091766

Alexandra S. Tyulyandina – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6104-7473; SPIN code: 4848-7126; Author ID: 846748

Введение

Рак яичников (РЯ) занимает лидирующее место по показателю смертности среди гинекологических злокачественных новообразований [1]. Из-за отсутствия специфических симптомов на ранних стадиях заболевания более 2/3 случаев РЯ диагностируется на распространенных стадиях [2]. После радикальной первичной операции и химиотерапии (ХТ) 1-й линии на основе платины у 25–75% пациенток в конечном итоге возникает рецидив заболевания [3]. Тазовая и абдоминальная брюшина являются наиболее частыми локализациями рецидива РЯ [4]. Симультанное поражение лимфатических узлов (ЛУ) и других анатомических локализаций при рецидиве РЯ наблюдается в преобладающем большинстве случаев, тогда как изолированный рецидив в ЛУ встречается крайне редко – у 1–6% пациенток [5, 6].

В настоящее время ХТ по-прежнему является стандартным методом лечения рецидива РЯ, а значение и место повторных циторедуктивных операций – предмет дискуссии на протяжении нескольких десятков лет. М. Ваек и соавт. в недавно опубликованном метаанализе 36 исследований сообщили, что полная повторная циторедукция значимо улучшает отдаленные результаты лечения больных с платиночувствительным рецидивом РЯ [7]. Три проспективных рандомизированных исследования III фазы GOG-213 [8], DESKTOP III [9], и SOC1/SGOG [10], в которых представлены и опубликованы зрелые данные, продемонстрировали, что пациенты, перенесшие R0 циторедукцию при рецидиве РЯ, имеют значительно более длительное время без прогрессирования (ВБП), чем пациенты, получившие только ХТ 2-й линии по поводу первого платиночувствительного рецидива РЯ. Однако получены противоречивые данные о влиянии повторной циторедукции на продолжительность жизни (ПЖ). Авторы рандомизированного исследования GOG-213 сообщили, что даже выполнение R0 циторедукции не улучшает результаты лекарственной терапии больных с первым платиночувствительным рецидивом РЯ. Напротив, результаты 2 крупных рандомизированных исследований III фазы DESKTOP III и SOC1/SGOG не подтвердили результаты исследования GOG-213, согласно данным которых выполнение полной повторной циторедукции с последующей послеоперационной системной платиносодержащей ХТ достоверно улучшает показатели отдаленных результатов лечения по сравнению с только системной ХТ 2-й линии при первом платиночувствительном рецидиве РЯ.

В упомянутых рандомизированных исследованиях не проводился поданализ пациенток с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ, а в имеющихся ретроспективных работах, ограниченных небольшим числом включенных в исследование пациенток, не производился сравнительный анализ с контрольной когортой больных, получивших только лекарственное лечение без повторной циторедуктивной операции, в связи с чем изолированный рецидив в ЛУ до сих пор остается до конца не изученной темой.

Проведение исследования, посвященного изучению роли хирургического лечения при рецидиве РЯ с поражением ЛУ, одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» на заседании ученого совета 10 февраля 2020 г., протокол №2.

Цель исследования – проведение сравнительного анализа отдаленных результатов лечения пациенток, подвергнутых хирургическому лечению в комбинации с системной ХТ, с контрольной группой больных, получивших только ХТ 2-й линии без хирургического лечения при рецидиве РЯ с поражением ЛУ, а также поиск прогностических факторов, благоприятно влияющих на отдаленные результаты лечения, что в конечном итоге позволит разработать алгоритм и оптимизировать тактику лечения данной когорты больных.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены 214 пациенток, получивших лечение по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2005 по 2020 г.

Всем больным ранее проведено комбинированное лечение по поводу первичного РЯ. Критерии включения: возраст до 75 лет, выполнение циторедуктивной операции или проведение только ХТ 2-й линии без оперативного вмешательства по поводу изолированного рецидива в ЛУ или симульного поражения ЛУ и других анатомических локализаций при рецидиве РЯ (сочетанная форма рецидива РЯ). Критерии исключения: отсутствие поражения ЛУ при рецидиве РЯ, первично-множественные злокачественные опухоли, рецидивы неэпителиальных опухолей яичников, наличие сопутствующей патологии в фазе декомпенсации и отсутствие информации о полученном лечении по поводу рецидива РЯ и даты последующего прогрессирования, смерти или последнего наблюдения.

Рецидив РЯ диагностирован во время запланированного наблюдения, включавшего в себя: клинический осмотр, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, забрюшинных и периферических ЛУ и определение уровня маркера СА-125 в сыворотке крови каждые 3 мес в течение первых 2 лет, а затем ежегодно каждые 6 мес в течение следующих 5 лет. Позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография назначались в случае клинического подозрения на рецидив РЯ или при повышении уровня СА-125 в 2 раза выше верхней границы нормы или своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если во время лечения нормализация СА-125 не зафиксирована.

Локорегионарный рецидив констатировался при метастатическом поражении регионарных (забрюшинных и тазовых) ЛУ, брюшины, капсулы печени и селезенки, культы резецированного большого сальника или первично неудаленного большого сальника, а также при рецидиве в зоне предыдущей операции. Отдаленное прогрессирование регистрировалось при наличии метастазов в паренхиме внутренних органов и/или нерегионарных ЛУ.

Полная циторедукция (R0) констатировалась при выполнении оперативного вмешательства без макроскопически определяемой остаточной опухоли, а неполная – при наличии после повторной циторедукции остаточной опухоли любого диаметра. Эффективность лекарственной терапии оценивалась посредством определения уровня маркера СА-125 и критерия RECIST 1.1. [11], используемых в качестве оценки ответа солидных опухолей на проводимую терапию. Частота объективных ответов (полный или частичный) на лечение вычислялась как процент больных с полными и частичными ответами от общего числа больных с измеряемыми проявлениями заболевания.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM®SPSS®Statistics v. 26) и программы Microsoft®Excel® 2010. Первичная конечная точка исследования – ВБП, а вторичная конечная точка – ПЖ. Время с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива РЯ определялось как бесплатиновый интервал. ВБП рассчитывалось с момента начала лечения рецидива РЯ до даты последнего наблюдения пациентки без признаков болезни, прогрессирования заболевания или смерти. ПЖ рассчитывалась с момента начала лечения рецидива РЯ до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Случаи, когда пациентка не умерла и при этом не наблюдается прогрессирования заболевания, рассматривались как цензурированные события.

Медианы сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента и теста Манна-Уитни в зависимости от распределения признака количественных данных. Качественные данные сравнивались с использованием χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. При использовании данных статистических методов применялся 95% доверительный интервал и значение двустороннего p . Статистически значимым различием считалось $p < 0,05$. Анализ выживаемости проводился по методу Каплана–Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью теста лог-ранга. Для анализа факторов, оказывающих влияние на отдаленные результаты лечения, использовали регрессионный анализ Кокса.

Таблица 1. Основные характеристики пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ
Table 1. Key characteristics of patients with lymph node (LN) involvement in recurrent ovarian cancer (OC)

Признак	Все больные (n=214)	Исследуемая группа (n=123)	Контрольная группа (n=91)	p
Стадия по FIGO, абс. (%): • I–IIIB • IIIC–IV	79 (36,9) 135 (63,1)	49 (39,8) 74 (60,2)	30 (33) 61 (67)	0,303
Гистологический тип, абс. (%): • Серозная аденокарцинома • Другие гистотипы	194 (90,7) 20 (9,3)	108 (87,8) 15 (12,2)	86 (94,5) 5 (5,5)	0,096
Степень злокачественности, абс. (%): • Low grade • High grade	29 (13,6) 185 (86,4)	21 (17,1) 102 (82,9)	8 (8,8) 83 (91,2)	<0,0001*
Объем первичной циторедукции, абс. (%): • Полная • Оптимальная • Неоптимальная	127 (53,7) 32 (16,4) 55 (29,9)	76 (61,7) 20 (16,2) 27 (21,9)	51 (56,0) 12 (13,2) 28 (30,8)	0,397 0,336 0,144
Возраст, медиана (годы)	56 (24–75)	56 (24–75)	57 (26–73)	0,625
ECOG на момент рецидива, абс. (%): • 0–1 • 2	195 (91,1) 19 (8,9)	115 (93,5) 8 (6,5)	80 (87,9) 11 (12,1)	0,120
Бесплатиновый интервал, мес, медиана (диапазон)	14 (1–186)	18 (1–186)	13 (2–130)	0,001*
Тип рецидива, абс. (%): • Платиночувствительный • Платинорезистентный	189 (88,3) 25 (11,7)	111 (90,2) 12 (9,8)	78 (85,7) 13 (14,3)	0,209
Количество рецидивных опухолевых узлов, медиана	4 (1 – 6 и более)	4 (1 – 6 и более)	5 (1 – 6 и более)	0,490
Количество рецидивных узлов, абс. (%): • До 5 узлов • Более 5 узлов	142 (66,4) 72 (33,6)	79 (64,2) 44 (35,8)	63 (69,2) 28 (30,8)	0,268
Максимальный диаметр рецидивного узла, мм, медиана (диапазон)	30 (10–150)	32 (10–150)	28 (10–104)	0,077
Тип прогрессирования, абс. (%): • Опухолевый • Опухолевый + маркерный	35 (16,4) 179 (83,6)	24 (19,5) 99 (80,5)	11 (12,1) 80 (87,9)	0,102
Асцит на момент рецидива, абс. (%)	30 (14)	14 (11,4)	16 (17,6)	0,137
Характер прогрессирования, абс. (%): • Локальный рецидив • Отдаленное прогрессирование	165 (77,1) 49 (22,9)	92 (74,8) 31 (25,2)	73 (80,2) 18 (19,8)	0,221
Локализация рецидива, абс. (%): • Изолированное поражение ЛУ • Сочетанный рецидив в ЛУ и других локализациях	96 (44,9) 118 (55,1)	65 (52,8) 58 (47,2)	31 (34,1) 60 (65,9)	0,004*
Тип лечения, абс. (%): • Комбинированное: R0 циторедукция + ХТ R1–2 циторедукция + ХТ • Только ХТ 2-й линии	123/214 (57,5) 87/123 (70,7) 36/123 (29,3) 91/214 (42,5)	87 (70,7) 36 (29,3) –	– – 91 (100)	–
Схема ХТ 2-й линии, абс. (%): • Платиносодержащая • Другие схемы • Не проводилась	188 (87,9) 19 (8,9) 7 (3,3)	107 (87,0) 9 (7,3) 7 (5,7)	81 (89) 10 (11) –	0,655 0,351 0,021*
Объективный ответ (оценен у 207 больных), абс. (%): • Полный ответ • Частичный ответ Стабилизация Прогрессирование	167/207 (80,7) 93/207 (44,9) 74/207 (35,7) 27/207 (13) 13/207 (6,3)	101/116 (87,1) 69/116 (59,5) 32/116 (27,6) 12/116 (10,3) 3/116 (2,6)	66/91 (72,5) 24/91 (26,4) 42/91 (46,2) 15/91 (16,5) 10/91 (11,0)	0,009* <0,0001* 0,006* 0,194 0,019*
Поддерживающая терапия, абс. (%)	46 (21,5)	26 (21,1)	20 (22,0)	0,506

*Различия статистически значимы (p<0,05).

Рис. 1. ПЖ при платиночувствительном рецидиве РЯ с поражением ЛУ в зависимости от типа лечения.
Fig. 1. Life expectancy in platinum-sensitive recurrent OC with LN involvement depending on the type of treatment.

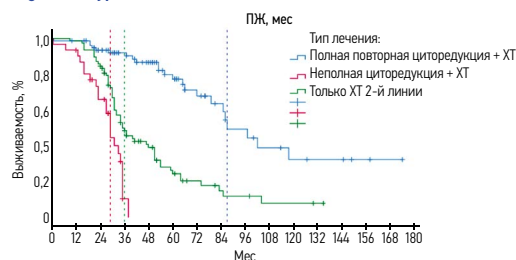


Рис. 2. ВБП при платиночувствительном рецидиве РЯ с поражением ЛУ в зависимости от типа лечения.
Fig. 2. Progression-free survival (PFS) in platinum-sensitive OC recurrence with LN involvement, depending on the type of treatment.

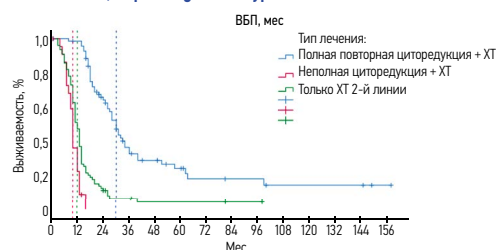


Рис. 3. ПЖ при платинорезистентном рецидиве РЯ с поражением ЛУ в зависимости от типа лечения.
Fig. 3. Life expectancy in platinum-resistant recurrent OC with LN involvement depending on the type of treatment.

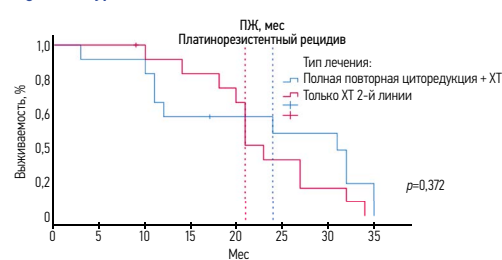
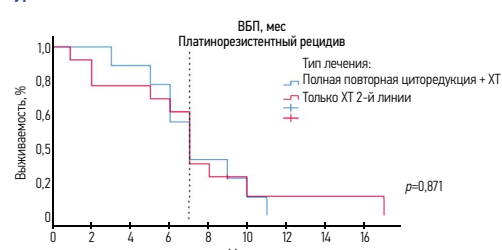


Рис. 4. ВБП при платинорезистентном рецидиве РЯ с поражением ЛУ в зависимости от типа лечения.
Fig. 4. PFS in platinum-resistant recurrent OC with LN involvement depending on the type of treatment.



Результаты

Включенные в окончательный анализ 214 пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ поделены на 2 основные группы: исследуемую группу составили больные ($n=123$; 57,5%), подвергнутые повторной циторедуктивной операции в комбинации с системной ХТ, а в контрольную группу включены пациентки ($n=91$; 42,5%), которым в связи с поражением ЛУ при рецидиве РЯ проводилась только ХТ 2-й линии без оперативного вмешательства. Основные характеристики больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ представлены в табл. 1.

По основным параметрам, которые, вероятно, могли оказать влияние на конечный результат, сопоставимые группы сопоставимы, за исключением степени злокачественности опухоли и длительности бесплатинового интервала. ПС-IV стадии РЯ, аденокарцинома серозного гистологического типа и высокая степень злокачественности опухоли зарегистрированы в подавляющем большинстве случаев. В исследуемой группе больных с опухолью низкой степени злокачественности значимо больше, чем в контрольной группе: 17,1% (21/123) против 8,8% (8/91); $p \leq 0,0001$. R0 первичная или интервальная циторедукция достигнута у 127 (53,7%) из 214 больных, оптимальная (диаметр остаточной опухоли <10 мм) и неоптимальная (диаметр остаточной опухоли >10 мм) циторедукции выполнены у 16,4% (32/214) и 29,9% (55/214) пациенток соответственно.

Медиана возраста на момент диагностики рецидива в общей популяции больных равнялась 56 годам. Подавляющее большинство пациенток (91,1% – 195/214) находились в удовлетворительном общем состоянии (0–1 баллов по шкале ECOG), 8,9% (19/214) больных имели относительно удовлетворительное общее состояние – ECOG 2. Медиана бесплатинового интервала в исследуемой группе достоверно выше, чем в контрольной группе пациенток: 18 мес против 13 мес ($p=0,001$). Платиночувствительный и платинорезистентный рецидивы РЯ зарегистрированы – у 88,3% (189/214) и 11,7% (25/214) больных соответственно.

Значимых различий между исследуемой и контрольной группами больных по количеству рецидивных узлов, диаметру рецидивной опухоли, наличию асцита на момент рецидива, характеру и типу прогрессирования не наблюдалось. В исследуемой группе больных с изолиро-

ванным рецидивом в ЛУ достоверно больше, чем в контрольной группе пациенток: 52,8% (65/123) против 34,1% (31/91); $p=0,004$. Напротив, в контрольной группе пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ достоверно больше, чем в исследуемой группе больных: 65,9% (60/91) против 47,2% (58/123); $p=0,004$.

В исследуемой группе полная повторная циторедукция и неполная циторедукция выполнены 70,7% (87/123) и 29,3% (36/123) больным соответственно. Все больные ($n=91$) в контрольной группе получили ХТ 2-й линии в запланированном объеме. Платиносодержащая ХТ 2-й линии проведена 87,9% (188/214) больным, 8,9% (19/214) пациенток получили ХТ 2-й линии препаратами, не содержащими платину. Медиана количества курсов ХТ 2-й линии равнялась 6 в исследуемой и контрольной группах.

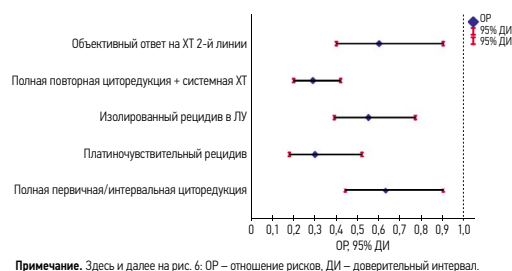
Объективный ответ на ХТ 2-й линии статистически значимо чаще отмечался в исследуемой группе: 87,1% (101/116) против 72,5% (66/91) в контрольной ($p=0,009$). Поддерживающая терапия после окончания ХТ 2-й линии назначена 21,5% (46/214) больным. Значимых различий между исследуемой и контрольной группами пациенток по назначению поддерживающей терапии не отмечено.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения

Медиана наблюдения в общей популяции всех включенных в исследование 214 больных составила 33,0 (диапазон 0,7–174,0) мес. При проведении сравнительного анализа продемонстрировано явное преимущество в отдаленных результатах лечения при достижении R0 повторной циторедукции: медиана ПЖ в группе R0 циторедукции составила 87,0 мес, тогда как медиана ПЖ в группе неполной повторной циторедукции независимо от диаметра резидуальной опухоли достоверно хуже, чем в контрольной группе пациенток, получивших только ХТ 2-й линии при платиночувствительном рецидиве РЯ с поражением ЛУ: 29,0 мес против 36,0 мес; $p<0,0001$ (рис. 1).

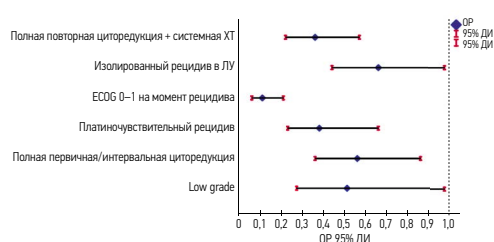
Идентичная тенденция наблюдалась и при анализе ВБП, при выполнении R0 повторной циторедукции медиана ВБП статистически значимо выше – 30,0 мес, а медиана ВБП в группе неполной циторедукции значимо хуже, чем в контрольной группе больных: 10,0 мес против 12,0 мес ($p=0,011$); рис. 2.

Рис. 5. Параметры, продемонстрировавшие благоприятное влияние на ВБП при многофакторном анализе.
Fig. 5. Parameters that demonstrated a beneficial effect on PFS in multivariate analysis.



Примечание. Здесь и далее на рис. 6: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 6. Параметры, продемонстрировавшие благоприятное влияние на ПЖ при многофакторном анализе.
Fig. 6. Parameters that have demonstrated a beneficial effect on life expectancy in multivariate analysis.



Комбинированное лечение платинорезистентного рецидива РЯ с поражением ЛУ не улучшило отдаленные результаты лечения больных. ПЖ и ВБП в исследуемой группе больных, подвергнутых хирургическому лечению в комбинации с системной ХТ, значимо не отличались и сопоставимы с результатами лечения контрольной группы пациенток, получивших только ХТ 2-й линии без оперативного вмешательства: медиана ПЖ составила 24,0 мес против 21,0 мес в контрольной группе, а медиана ВБП оказалась одинаковой как в исследуемой, так и в контрольной группах больных с платинорезистентным рецидивом РЯ и равнялась 7,0 мес (рис. 3, 4).

Однофакторный и многофакторный анализы параметров, влияющих на отдаленные результаты лечения

Следующим шагом мы провели однофакторный и многофакторный анализы с целью идентификации параметров, оказывающих влияние на отдаленные результаты лечения.

Достоверное благоприятное влияние на ВБП при однофакторном анализе оказали: R0 первичная или интервальная циторедукция, низкая степень злокачественности опухоли, I–IIIB стадия РЯ по FIGO, длительность бесплатинового интервала >6 мес (платиночувствительный рецидив), удовлетворительный соматический статус (ECOG 0–1 баллов), отсутствие асцита и маркерного рецидива на момент диагностики опухолевого рецидива РЯ, изолированный рецидив в ЛУ, комбинированное лечение рецидива РЯ (R0 повторная циторедукция + системная ХТ), наличие <5 опухолевых узлов, платиносодержащая ХТ 2-й линии и объективный ответ (полный или частичный эффект) на ХТ 2-й линии. Прогностическое значение параметров, продемонстрировавших благоприятное влияние на ВБП при однофакторном анализе, далее изучено в рамках многофакторного анализа. Полученная при выполнении многофакторного анализа прогностическая модель характеризовалась статистической значимостью ($\chi^2=163,140$; $p<0,0001$); рис. 5.

Как показано на рис. 5, достоверным самостоятельным благоприятным влиянием на ВБП при многофакторном анализе обладали: R0 первичная или интервальная циторедукция, длительность бесплатинового интервала >6 мес (платиночувствительный рецидив), изолированный рецидив в ЛУ, комбинированное лечение рецидива РЯ (R0 повторная ци-

торедукция + системная ХТ) и объективный ответ (полный или частичный эффект) на ХТ 2-й линии.

На ПЖ при однофакторном анализе достоверным благоприятным влиянием обладали: R0 первичная или интервальная циторедукция, I–IIIB стадия РЯ по FIGO, низкая степень злокачественности опухоли, длительность бесплатинового интервала >6 мес (платиночувствительный рецидив), удовлетворительный соматический статус (ECOG 0–1 баллов) и отсутствие асцита на момент диагностики рецидива РЯ, изолированный рецидив в ЛУ, наличие <5 опухолевых узлов, комбинированное лечение рецидива РЯ (R0 повторная циторедукция + системная ХТ), платиносодержащая ХТ 2-й линии и объективный ответ (полный или частичный эффект) на ХТ 2-й линии. Прогностическое значение параметров, оказавших благоприятное влияние на ПЖ при однофакторном анализе, также изучено и в рамках многофакторного анализа. Полученная при проведении многофакторного анализа прогностическая модель характеризовалась статистической значимостью ($\chi^2=234,009$; $p\leq 0,0001$); рис. 6.

Статистически значимым самостоятельным благоприятным влиянием на ПЖ при многофакторном анализе обладали: R0 первичная или интервальная циторедукция, низкая степень злокачественности опухоли, длительность бесплатинового интервала >6 мес (платиночувствительный рецидив), удовлетворительный соматический статус (ECOG 0–1 баллов) на момент диагностики рецидива РЯ, изолированный рецидив в ЛУ и комбинированное лечение рецидива РЯ (R0 повторная циторедукция + системная ХТ); см. рис. 6.

Обсуждение

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения исследуемой группы больных с контрольной продемонстрировал, что только R0 циторедукция в комбинации с системной ХТ влияет на отдаленные результаты по сравнению с неполной циторедукцией и только системной ХТ 2-й линии при платиночувствительном рецидиве РЯ. В рандомизированных исследованиях III фазы SOC1/SGOG [10] и DESKTOP III [9] также показаны преимущество полной повторной циторедукции с последующей ХТ перед только системной ХТ 2-й линии и худшие отдаленные результаты лечения больных независимо от диаметра резидуальной опухоли после неполной повторной циторедукции, чем у пациенток, получивших только платиносодержащую ХТ 2-й линии без оперативного вмешательства по поводу первого платиночувствительного рецидива РЯ.

В контрольной группе медиана ВБП равнялась 11,0 мес, а медиана ПЖ – 34,0 мес. Идентичные результаты представлены и в зарубежных работах, посвященных только лекарственному лечению платиночувствительного рецидива РЯ: медиана ВБП варьировала от 8,4 до 13,8 мес, а медиана ПЖ – 32,9–42,2 мес [12–14].

Вопреки имеющемуся утверждению о химиорезистентности метастазов в ЛУ при рецидиве РЯ [15] в контрольной группе пациенток, которым в связи с изолированным рецидивом в ЛУ проведена только ХТ 2-й линии без хирургического лечения, частота объективного ответа (полный или частичный эффект) на лекарственную терапию составила 71%. Высокая чувствительность к ХТ метастазов в ЛУ также доказана и в других ретроспективных работах, посвященных лечению изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ [16, 17].

Подгрупповой анализ отдаленных результатов показал, что, несмотря на высокую частоту объективного ответа (полный или частичный эффект) на ХТ 2-й линии в контрольной группе пациенток, это также не позволило улучшить результаты R0 циторедукции + ХТ в исследуемой группе больных с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ. Медиана ВБП при достижении полного и частичного объективного ответа на лекарственную терапию в контрольной группе составила 16,0 и 11,0 мес против 31,0 мес, а медиана ПЖ – 74,0 и 36,0 мес против 97,0 мес соответственно в исследуемой группе больных.

Медиана ВБП в контрольной группе больных с длительностью бесплатинового интервала <6 мес (плати-

норезистентный рецидив) равнялась 7,0 мес, а медиана ПЖ – 21,0 мес. Полученные данные соизмеримы с результатами зарубежных работ, посвященных лекарственному лечению платинорезистентного рецидива РЯ: медиана ВВП варьировала от 8,8 до 10,4 мес, а медиана ПЖ – 21,1–22,4 мес [18, 19]. С целью определения целесообразности оперативного лечения у больных с длительностью бесплатного интервала <6 мес (платинорезистентный рецидив) нами проведен сравнительный анализ отдаленных результатов исследуемой группы больных с контрольной, который продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий в отдаленных результатах лечения в обеих группах больных.

Безусловно, отсутствие четких критериев селекции, таких как AGO Score и Tian, а также ретроспективный дизайн исследования являются ограничениями нашей работы. Однако, несмотря на это, нами впервые в мире на большом клиническом материале проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных с поражением лимфоузлов при рецидиве РЯ, подвергнутых хирургическому лечению + системной ХТ с контрольной когортой пациенток, получивших только ХТ 2-й линии без оперативного вмешательства.

Заключение

Таким образом, циторедуктивная операция с последующей ХТ при рецидиве РЯ с поражением ЛУ может быть рекомендована только при возможности достижения полной циторедукции и платиночувствительном типе рецидива РЯ. Во всех остальных случаях необходимо проведение только лекарственного лечения без оперативного вмешательства, так как согласно результатам нашего исследования неполная повторная циторедукция в комбинации с системной ХТ, а также хирургическое лечение при платинорезистентном рецидиве РЯ не приводит к улучшению отдаленных результатов лечения и ухудшает прогноз.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2018 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIOM im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian)].
- Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Тюляндина А.С., и др. Повторные циторедуктивные вмешательства при раке яичников. *Злокачественные опухоли*. 2018;3(1):42–6 [Nechushkina VM, Morhov Klu, Tyulandina AS, et al. Povtornye tsitoroduktivnye vmeshatel'stva pri rake iaichnikov. *Zlokachestvennye opukholi*. 2018;3(1):42–6 (in Russian)].
- Егенов О.А., Тюляндина А.С., Неред С.Н., и др. Хирургическое лечение больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников: непосредственные и отдаленные результаты. *Тазовая хирургия и онкология*. 2022;12(1):11–26 [Egenov OA, Tyulandina AS, Nered SN, et al. Surgical treatment of patients with lymph node involvement in recurrent ovarian cancer: immediate and long-term results. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12(1):11–26 (in Russian)]. DOI:10.17650/2686-9594-2022-12-1-11-26
- Егенов О.А., Тюляндина А.С., Стилиди И.С. Хирургическое лечение больных с рецидивами рака яичников: обзор литературы. *Современная Онкология*. 2021;23(4):638–44 [Egenov OA, Tyulandina AS, Stilidi IS. Surgical treatment of recurrent ovarian cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):638–44 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.4.201223
- Егенов О.А., Тюляндина А.С., Сулейманов Э.А., Стилиди И.С. Парааортальная и тазовая лимфодиссекция в комбинированном лечении рецидива рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов: обзор литературы. *Тазовая хирургия и онкология*. 2022;12(1):58–66 [Egenov OA, Tyulandina AS, Suleymanov EA, Stilidi IS. Paraaortic and pelvic lymph node dissection in the combined treatment of recurrent ovarian cancer with isolated lymph node lesion: a literature review. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12(1):58–66 (in Russian)]. DOI:10.17650/2686-9594-2022-12-1-58-66
- Мамажонов Х.И., Никогосян С.О., Кузнецов В.В., и др. Комбинированные и расширенные операции при поражении забрюшинных лимфатических узлов у пациенток с рецидивами рака яичников. *Тазовая хирургия и онкология*. 2020;10(2):11–8 [Mamazhonov KI, Nikogosyan SO, Kuznetsov VV, et al. Combined and expanded operations in patients with relapsed ovarian cancer and affected retroperitoneal lymph nodes. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2020;10(2):11–8 (in Russian)].
- Baek MH, Park EY, Ha HI, et al. Secondary Cytoreductive Surgery in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2022;JC02102085. DOI:10.1200/JCO.21.02085
- Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(20):1929–39. DOI:10.1056/NEJMoa1902626
- Harter P, Sehouli J, Vergote I, et al. DESKTOP III Investigators. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2123–31. DOI:10.1056/NEJMoa2103294
- Shi T, Zhu J, Feng Y, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):439–49. DOI:10.1016/S1473-2045(21)00006-1
- Therasse P, Eisenhauer EA, Boqaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
- Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;139(1):10–6. DOI:10.1016/j.ygyno.2015.08.004
- Vergote I, Armstrong D, Scambia G, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study to Assess Efficacy and Safety of Weekly Farletuzumab in Combination With Carboplatin and Taxane in Patients With Ovarian Cancer in First Platinum-Sensitive Relapse. *J Clin Oncol*. 2016;34(19):2271–8. DOI:10.1200/JCO.2015.63.2596
- Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779–91. DOI:10.1016/S1473-2045(17)30279-6
- Morice P, Joulie F, Rey A, et al. Are nodal metastases in ovarian cancer chemoresistant lesions? Analysis of nodal involvement in 105 patients treated with preoperative chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004;25(2):169–74.
- Gadducci A, Cosio S, Zola P, et al. The clinical outcome of epithelial ovarian cancer patients with apparently isolated lymph node recurrence: a multicenter retrospective Italian study. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):358–63. DOI:10.1016/j.ygyno.2009.11.008
- Blanchard P, Plantade A, Pagès C, et al. Isolated lymph node relapse of epithelial ovarian carcinoma: outcomes and prognostic factors. *Gynecol Oncol*. 2007;104(1):41–5. DOI:10.1016/j.ygyno.2006.06.039
- Sehouli J, Stengel D, Oskay G, et al. NOGGO study group. A phase II study of topotecan plus gemcitabine in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002;13(11):1749–55. DOI:10.1093/annonc/mdf294
- Poveda AM, Selle F, Hilpert F, et al. Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3836–8. DOI:10.1200/JCO.2015.63.1408



Статья поступила в редакцию /
The article received: 18.02.2022
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.06.2022

OMNIDOCOR.RU

Влияние антиоксидантных препаратов на самооценку клинической симптоматики у женщин, получающих лучевую терапию после хирургического лечения рака тела матки: плацебо-контролируемое рандомизированное исследование

И.А. Волчегорский^{✉1}, А.В. Важенин^{1,2}, А.П. Алексеева²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

²ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

Аннотация

Цель. Сравнительный анализ влияния антиоксидантных препаратов метилэтилпиридинола (Эмоксипин), этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидол) и этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол) на самооценку неспецифических клинических симптомов у женщин, получающих адъювантную лучевую терапию после радикального хирургического лечения рака тела матки.

Материалы и методы. Проведено краткосрочное проспективное простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование влияния 14-дневного курсового применения Эмоксипина (150 мг [0,87 ммоль] в день внутривенно), Этоксидола (225 мг [0,83 ммоль] в сутки внутривенно) и Мексидола (225 мг [0,88 ммоль] ежедневно внутривенно) на динамику самооценки неспецифических клинических симптомов у пациенток, получающих лучевую терапию после хирургического лечения рака тела матки. Самооценку клинической симптоматики и качества жизни (КЖ) изучали с помощью опросника MDASI (M.D. Anderson Symptom Inventory), эмоциональную окраску жалоб оценивали с помощью Гиссенского опросника.

Результаты. Четырнадцатидневное применение Эмоксипина, Этоксидола и Мексидола в практически эквивалентных разовых дозах предотвращало негативное влияние лучевой терапии на самооценку клинических симптомов и КЖ по MDASI. Это проявилось значимым уменьшением «слабости», «печали» и «подавленности», а также предотвращением «тошноты» и «нарушений аппетита» в процессе лучевой терапии. Одновременно уменьшалась эмоциональная окраска «желудочных» и «сердечных» жалоб, «истощения» и «давления жалоб» по Гиссенскому опроснику. Позитивное влияние Эмоксипина, Этоксидола и Мексидола на самооценку клинического состояния и эмоциональную окраску соответствующих жалоб сопровождалось улучшением таких составляющих КЖ, как: «общая активность», «настроение», «способность к работе», «отношения с другими людьми» и «способность радоваться жизни». Изученные препараты не различались по выраженности выявленных эффектов.

Заключение. Эмоксипин, Этоксидол и Мексидол существенно улучшают многоаспектную самооценку клинического состояния пациенток, получающих лучевую терапию после хирургического лечения рака тела матки. Полученные результаты позволяют рассматривать Эмоксипин, Этоксидол и Мексидол в качестве равноэффективных средств поддерживающей терапии на этапе послеоперационного лучевого лечения больных раком тела матки.

Ключевые слова: лучевая терапия после хирургического лечения рака тела матки, самооценка клинических симптомов, Эмоксипин, Этоксидол, Мексидол

Для цитирования: Волчегорский И.А., Важенин А.В., Алексеева А.П. Влияние антиоксидантных препаратов на самооценку клинической симптоматики у женщин, получающих лучевую терапию после хирургического лечения рака тела матки: плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Современная Онкология. 2022;24(2):177–183. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201556

Характер течения разнородных заболеваний и их исходы существенно зависят от особенностей эмоционально окрашенной интерпретации клинических проявлений болезни со стороны пациента. Данная закономерность лежит в основе представлений о «субъективном уровне заболевания» [1], контроль которого особенно важен при лечении злокачественных новообразований [2]. Это связано со страхом фатального исхода болезни, преувеличенными представлениями об инвалидирующих последствиях онкохирургических вмешательств, а также с неблагоприятным профилем переносимости антибластных препаратов

и лучевой терапии [2–4]. Перечисленные обстоятельства ведут к развитию психологического дистресса, требующего целенаправленной коррекции в рамках поддерживающей терапии [2]. Для контроля эффективности такого лечения используются стандартизованные опросники, позволяющие оценить динамику самооценки неспецифических клинических симптомов и связанных с ними аспектов качества жизни (КЖ) [2, 5]. Подобный подход позволил продемонстрировать целесообразность применения оригинальных отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (Эмоксипина, Реамберина и Мексидола) в ранние

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Волчегорский Илья Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, засл. деят. науки РФ. E-mail: volcheg@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3186-3960; Author ID: 124020; SPIN-код: 2384-6572

Важенин Андрей Владимирович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., и. о. ректора, зав. каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, глав. врач ГБУЗ ЧОКЦОИЯМ, засл. врач РФ. E-mail: onco74@chelonco.ru; ORCID: 0000-0002-7807-8479; SPIN-код: 1350-9411; Author ID: 185048; Scopus: 7003627756

Алексеева Анна Павловна – клин. фармаколог ГБУЗ ЧОКЦОИЯМ. E-mail: hramluk_ap@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6621-0284

✉ **Ilya A. Volchegorskii** – D. Sci. (Med.), Prof., South-Ural State Medical University. E-mail: volcheg@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3186-3960; Author ID: 124020; SPIN code: 2384-6572

Andrey V. Vazhenin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: onco74@chelonco.ru; ORCID: 0000-0002-7807-8479; SPIN code: 1350-9411; Author ID: 185048; Scopus: 7003627756

Anna P. Alekseeva – clinical pharmacologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: hramluk_ap@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6621-0284

The effect of antioxidant drugs on the self-assessment of clinical symptoms in women during radiation therapy after surgical treatment of endometrial cancer: Placebo-controlled randomized trial

Ilya A. Volchegorskii^{✉1}, Andrey V. Vazhenin^{1,2}, Anna P. Alekseeva²

¹South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

²Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Aim. Comparative analysis of the effect of methylethylpyridinol (Emoxipine), ethylmethoxyhydroxypyridine malate (Ethoxidol) and ethylmethoxyhydroxypyridine succinate (Mexidol) on the self-assessment of nonspecific clinical symptoms in women receiving adjuvant radiation therapy after radical surgical treatment of uterine body cancer.

Materials and methods. A short-term, prospective, simple "blind", placebo-controlled, randomized study of the effect of 14-day course use of emoxipine (150 mg [0.87 mmol] per day intravenously), ethoxidol (225 mg [0.83 mmol] per day intravenously) and mexidol (225 mg [0.88 mmol] daily intravenously) on the dynamics of self-assessment of nonspecific clinical symptoms in patients during radiotherapy after surgical treatment of endometrial cancer was conducted. Self-assessment of clinical symptoms and quality of life (QOL) was studied using the MDASI questionnaire (M.D. Anderson Symptom Inventory). The emotional complaints were assessed using the Giessen questionnaire.

Results. The 14-day use of Emoxipine, Ethoxidol and Mexidol in almost equimolar single doses prevented the negative impact of radiation therapy on the self-assessment of clinical symptoms and QOL according to MDASI. This was manifested by a significant decrease in "weakness", "sadness" and "depression", as well as the prevention of "nausea" and "appetite disorders" during radiation therapy. At the same time, the emotional coloring of "stomach" and "heart" complaints, "exhaustion" and "pressure of complaints" decreased according to the Giessen questionnaire. The positive effect of Emoxipine, Ethoxidol and Mexidol on the self-assessment of the clinical condition and the emotional coloring of the corresponding complaints was accompanied by an improvement in such components of QOL as "general activity", "mood", "ability to work", "relationships with other people" and "ability to enjoy life". The studied drugs did not differ in the intensity of the identified effects.

Conclusion. Emoxipine, Ethoxidol and Mexidol significantly improve the multidimensional self-assessment of the clinical condition of patients receiving radiation therapy after surgical treatment of endometrial cancer. The results obtained allow us to consider Emoxipine, Ethoxidol and Mexidol as equally effective means of maintenance therapy at the stage of postoperative radiation treatment of patients with endometrial cancer.

Keywords: radiation therapy after surgical treatment of endometrial cancer, self-assessment of clinical symptoms, Emoxipine, Ethoxidol, Mexidol

For citation: Volchegorskii IA, Vazhenin AV, Alekseeva AP. The effect of antioxidant drugs on the self-assessment of clinical symptoms in women during radiation therapy after surgical treatment of endometrial cancer: Placebo-controlled randomized trial. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(2):177–183. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201556

сроки после хирургического лечения рака молочной железы. Эти лекарственные средства (ЛС) уменьшали выраженность послеоперационной боли и улучшали КЖ пациенток [6–8]. Наиболее эффективным производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты оказался Мексидол, повышавший КЖ прооперированных больных не только за счет антиноцицептивного эффекта, но и благодаря своей антидепрессивной активности [6, 8]. По химической природе Мексидол является янтарнокислой солью 2-этил-6-метил-3-оксипиридина, которая благодаря своему сукцинатному компоненту превосходит 2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид (Эмоксипин) по анальгезирующему действию, антидепрессивной активности и способности повышать КЖ [6–9]. Данный факт укладывается в рамки представлений о том, что терапевтический потенциал сукцинатсодержащих препаратов связан с биоэнергетической функцией янтарной кислоты, являющейся важнейшим метаболитом цикла трикарбоновых кислот [10]. Не исключено, что 2-этил-6-метил-3-оксипиридина малат (Этоксидол), анион которого представлен другим метаболитом цикла трикарбоновых кислот (яблочной кислотой), может оказаться не менее перспективным, чем Мексидол, для использования в поддерживающей терапии онкобольных. Представленная статья посвящена сравнительному анализу влияния ЛС на основе солей 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (Эмоксипина, Этоксидола и Мексидола) на самооценку неспецифических клинических симптомов у женщин, получающих лучевую терапию после хирургического лечения рака тела матки.

Материалы и методы

Проведено краткосрочное проспективное простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование влияния Эмоксипина, Этоксидола и Мексидола на динамику самооценки неспецифических клинических симптомов у пациенток, получающих лучевую терапию после хирургического

лечения рака тела матки. Организация исследования основывалась на положениях Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Сеул, Корея, 2008 г.) с учетом пояснительных записок к параграфам 29 (Вашингтон, 2002 г.) и 30 (Токио, 2004 г.). Исследование выполнялось в период с марта 2020 по ноябрь 2021 г. на базе радиотерапевтического гинекологического отделения ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ. План исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ (протокол №1 от 17.01.2020). В соответствии с критериями включения и на основании письменного информированного согласия для исследования отобраны 104 женщины в возрасте от 33 до 87 лет с диагнозом «рак тела матки» (C54 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), госпитализированные для проведения адъювантной лучевой терапии через 30–60 сут после расширенной экстирпации матки с придатками. В качестве критериев исключения рассматривали анамnestические указания на повышенную чувствительность к препаратам из группы производных 3-оксипиридина, отказ от стационарного лечения, отказ от дальнейшего применения изучаемых препаратов, наличие психических и наркологических заболеваний, цирроз печени, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), а также соматических заболеваний, требующих неотложной специализированной медицинской помощи, и клинически значимых негативных изменений состояния пациенток в процессе исследования. В динамике исследования из него выбыли 8 пациенток [3 – в связи с диагностированной новой коронавирусной инфекцией, 5 – как контактные с больными новой коронавирусной инфекцией (на основании Санитарных правил 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»]. Закончили исследование 96 пациенток.

Медианное значение возраста больных, закончивших исследование, составило 65 (59–70) лет. У всех пациенток диагностирована эндометриодная карцинома тела матки

Ia–IIIc1 стадий. Наиболее часто (50 пациенток; 52,1%) опухоль характеризовалась умеренной степенью дифференцировки G2. Значительно реже (31 больная; 32,3%) встречался опухолевый процесс высокой степени дифференцировки G1. Лишь в 15,6% случаев (у 15 женщин) выявлена опухоль низкой степени дифференцировки G3. Чаще всего (у 43 женщин; 44,8%) встречалась II стадия опухолевого роста, существенно реже – Ia и Ib стадии (у 22 пациенток; 22,9% и у 15 больных; 15,6% соответственно), еще реже – IIIa стадия (в 10 случаях; 10,4%) и наиболее редко (по 6 случаев; 6,3%) – IIIc1 стадия и первично множественный рак. Все пациентки получали стандартное (базисное) лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России по лечению рака тела матки и саркомы матки (2020, 2021 г. утверждения). В условиях профильного отделения всем больным, участвовавшим в исследовании, проводили конформную дистанционную лучевую терапию с предварительной топометрией по данным компьютерной томографии. Суммарная доза облучения составляла 50 Гр в режиме фракционирования 2 Гр, 5 раз в неделю. В период проведения исследования больные не получали противоопухолевых препаратов.

Помимо рака тела матки женщины, закончившие исследование, страдали сопутствующими заболеваниями. В изученной совокупности больных наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (88 женщин; 91,7%), ожирение (75 случаев; 78,1%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (59 человек; 61,5%), нарушения углеводного обмена (34 пациентки; 35,4%), хроническая анемия (29 женщин; 30,2%), желчнокаменная болезнь (21 случай; 21,9%), ишемическая болезнь сердца (12 больных; 12,5%) и аутоиммунный тиреоидит (9 человек; 9,4%). С наименьшей частотой (по 7 случаев; 7,3%) встречались бронхиальная астма и фибрилляция предсердий. Лечение сопутствующих заболеваний проводилось в соответствии с действующими стандартами оказания медицинской помощи и национальными рекомендациями.

С помощью процедуры динамической (альтернативной) рандомизации [11] больные, включенные в исследование, разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, распределению гистологических форм рака эндометрия, стадии заболевания, характеру коморбидных состояний и их терапии ($p=0,061$ – $1,00$). Больным 1-й группы проводили ежедневное внутривенное капельное введение 400 мл 0,9% раствора NaCl. Данное воздействие рассматривалось как «активная плацебо-терапия» [12]. Пациенткам остальных групп (2–4-й) вводили изучаемые ЛС в близких к эквивалентным (разовых дозах (0,83–0,88 ммоль). Больные 2-й группы ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 150 мг (0,87 ммоль) Эмоксипина (ФГУП «Московский эндокринный завод», Москва), разведенного в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия. Пациенткам 3-й группы ежедневно проводилось внутривенное капельное введение 225 мг (0,83 ммоль) Этоксидола (ОАО «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез», Курган), разведенного в 400 мл 0,9% раствора NaCl. Больным 4-й группы тем же путем 1 раз в сутки вводили 225 мг (0,88 ммоль) Мексидола (ФГУП «Московский эндокринный завод», Москва), разведенного в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия. Во всех группах инфузионная терапия начиналась одновременно с лучевой терапией и продолжалась 14 дней.

За 1 сут до начала исследования, через 24 ч после заключительной инфузии изучаемых препаратов и через 28 дней от начала лечения у всех больных проводили дифференцированный анализ спектра субъективных симптомов, наиболее часто встречающихся при онкологических заболеваниях. С этой целью использовали валидизированную русскоязычную версию опросника M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI), предназначенного для самооценки 13 основных симптомов и 6 дополнительных показателей, характеризующих влияние совокупности симптомов на отдельные параметры КЖ [2]. Каждая из 19 шкал MDASI позволяет дать числовую (порядковую) оценку выраженности изучаемых параметров в диапазоне от 0 до 10 баллов. При этом нарастание показателей

по 13 основным шкалам MDASI отражает увеличение тяжести соответствующих клинических симптомов, в то время как прирост оценок по 6 дополнительным шкалам, наоборот, иллюстрирует улучшение анализируемых аспектов КЖ.

Дополнительно изучали интенсивность эмоционально окрашенных жалоб по поводу физического самочувствия. Данный раздел исследования выполнен с помощью русскоязычного варианта Гиссенского опросника, адаптированного в ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» (Санкт-Петербург) [1]. Этот опросник представляет собой инструмент самооценки 24 основных симптомов, сгруппированных в 4 шкалы ликкертовского типа, каждая из которых состоит из 6 вопросов, в совокупности отражающих отдельные кластеры жалоб. Тяжесть каждого симптома может принимать значения от 0 до 4 баллов, суммарный показатель каждой шкалы изменяется в диапазоне от 0 до 24 баллов, интегральный параметр опросника («давление жалоб») варьирует от 0 до 96 баллов.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS-23.0. Количественные и порядковые данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде медианы (Me) и диапазона между «нижним» (LQ, 25-й процентиль) и «верхним» (UQ, 75-й процентиль) квантилями. Межгрупповые различия по этим показателям на каждом сроке исследования оценивали с помощью непараметрического аналога однофакторного дисперсионного анализа (критерия Краскела–Уоллиса). При выявлении значимой неоднородности групп проводили апостериорное (post hoc) уточнение межгрупповых различий по критерию Дана–Бонферрони. Интегральный анализ динамики соответствующих показателей в каждой группе выполняли с помощью критерия Фридмана. Уточняющий анализ отличий от исходного уровня в каждой группе проводили только на тех сроках исследования, где выявлены значимая неоднородность групп по критерию Краскела–Уоллиса и существенные отличия от группы «активная плацебо-терапия» по критерию Дана–Бонферрони. Этот раздел уточняющего анализа данных проводился при помощи парного критерия Уилкоксона с поправкой Бонферрони, детерминируемой числом сформированных групп. Для минимизации риска статистических ошибок 1-го рода [11] результаты терапии считали значимыми только при возникновении неоднородности групп в процессе лечения с достоверными отличиями показателей в группах, где применялись исследуемые препараты, от группы «активная плацебо-терапия» при условии значимых различий с исходным уровнем как минимум в одной из попарно сопоставляемых групп. Сопоставимость групп и значимость межгрупповых различий по номинальным показателям оценивали при помощи точного критерия Фишера. При использовании парного критерия Уилкоксона критический уровень значимости с учетом поправки Бонферрони для отдельной группы составил $p=0,0125$. В остальных случаях проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p=0,05$. Во всех случаях применялись двусторонние (2-tailed) варианты критериев значимости.

Результаты и обсуждение

Анализ исходной сопоставимости сформированных групп продемонстрировал, что они не различались между собой ни по показателям MDASI, ни по параметрам Гиссенского опросника (табл. 1, 2). Это свидетельствует об эффективности примененной процедуры рандомизации, которая обеспечила статистическую однородность изучаемых групп на начальном этапе исследования. Соблюдение данного условия является важнейшим критерием надлежащей организации сравнительной оценки эффективности ЛС в параллельных группах [11].

На начальном этапе исследования наиболее выраженные жалобы больных по MDASI касались «слабости», «печали» и «подавленности», медианные значения которых составляли 40–50% от максимально возможных величин (см. табл. 1).

Таблица 1. Влияние Эмоксипина, Этиксилола и Мексидола на динамику самооценки клинических симптомов и КЖ в процессе лучевой терапии после хирургического лечения рака тела матки (по данным опросника MDASI в баллах; Me [LQ–UQ])
 Table 1. The effect of Emoxipine, Ethoxidol and Mexidol on the dynamics of self-assessment of the clinical symptoms and quality of life during radiation therapy after the surgical treatment for uterine corpus cancer (according to the MDASI Questionnaire in points; Me [LQ–UQ])

Показатель	День	Активная плацебо-терапия	Эмоксипин	Этиксилол	Мексидол	p (по критерию Краскела–Уоллиса)
Боль	До терапии	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,392
	Через 14 дней	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,109
	Через 28 дней	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,109
p (по критерию Фридмана)		0,368	1	1	0,135	–
Слабость	До терапии	5 (4–5)	4,5 (3–6)	5 (4,25–6,00)	5 (4–6)	0,112
	Через 14 дней	6 (5–7)*	3 (2–4)**	3 (2–3,75)**	3 (2–4)**	<0,001
	Через 28 дней	6 (6–7)*	2,5 (2–3)**	2,5 (2–3)**	2 (1,25–4)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–
Тошнота	До терапии	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,872
	Через 14 дней	2,5 (0–3,75)*	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–0)**	0,011
	Через 28 дней	0 (0–2,75)*	0 (0–0)**	0 (0–0)**	0 (0–0)**	0,003
p (по критерию Фридмана)		<0,001	0,025	0,001	0,144	–
Нарушение сна	До терапии	3 (2–4)	2 (1–3)	3 (1–5,5)	3 (2–4)	0,494
	Через 14 дней	3 (2–5)*	2 (1,25–3)	2,5 (1–3)	3 (0,25–3,75)	0,141
	Через 28 дней	3 (2–4,75)	2 (1,25–3)	2 (1,25–3,0)	2,5 (0,25–3,75)	0,253
p (по критерию Фридмана)		0,003	0,895	0,001	<0,001	–
Подавленность	До терапии	4 (3–4,75)	4 (3–5)	5 (3,25–5)	5 (4–5)	0,084
	Через 14 дней	5 (4–5,75)*	3 (2,25–4)**	3 (2–3,75)**	3 (2–3)**	<0,001
	Через 28 дней	5 (4–6)*	3 (1,25–3)	2,5 (1,25–3,0)**	2 (0–3)	<0,001
p (по критерию Фридмана)		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–
Одышка	До терапии	0 (0–0,75)	0 (0–0)	0 (0–1)	0 (0–0)	0,069
	Через 14 дней	0 (0–0,75)	0 (0–0)	0 (0–1)	0 (0–0)	0,056
	Через 28 дней	0 (0–0,75)	0 (0–0)	0 (0–1,0)	0 (0–0)	0,102
p (по критерию Фридмана)		0,717	0,135	0,116	0,819	–
Нарушение памяти	До терапии	2 (0,25–2)	2 (0,25–2)	2 (1,25–3)	2 (1–2,75)	0,571
	Через 14 дней	2 (0–2)	2 (0–2)	2 (1–3)	2 (1–2)	0,378
	Через 28 дней	2 (1–2)	2 (0–2)	2 (0,25–3)	2 (1–2)	0,371
p (по критерию Фридмана)		0,264	0,037	0,497	0,326	–
Нарушение аппетита	До терапии	0 (0–1,75)	0 (0–1)	0 (0–0,75)	0 (0–1,75)	0,936
	Через 14 дней	3 (0–4)*	1 (0–2)	0 (0–1)**	1 (0–1,75)	0,028
	Через 28 дней	1 (0–4)*	1 (0–2)**	0 (0–1,0)**	0 (0–1)**	0,022
p (по критерию Фридмана)		0,001	0,001	0,021	0,126	–
Сонливость	До терапии	2,5 (0–4)	3 (1–4)	3 (0–4)	3 (2–4,75)	0,507
	Через 14 дней	2,5 (0–4)	1 (0–2)	1 (0–2,75)	1,5 (0–2)	0,183
	Через 28 дней	2 (0–3)	0 (0–2)	0 (0–1,0)	0 (0–1)	0,127
p (по критерию Фридмана)		0,236	<0,001	<0,001	<0,001	–
Сухость во рту	До терапии	0 (0–1,75)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–1)	0,573
	Через 14 дней	0 (0–2)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–1)	0,195
	Через 28 дней	0 (0–2)	0 (0–0,75)	0 (0–0)	0 (0–1,75)	0,462
p (по критерию Фридмана)		0,607	0,607	0,223	0,513	–
Печаль	До терапии	4,5 (3,25–5,0)	4,5 (3–5,75)	5 (4–6)	5 (4–6)	0,215
	Через 14 дней	5 (5–6)*	3,5 (2–4,75)**	3 (3–4,75)**	3 (2,25–4)**	<0,001
	Через 28 дней	6 (5–6,75)*	2,5 (1–4)**	3 (2–4)**	3 (2–4)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–
Рвота	До терапии	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	1
	Через 14 дней	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	1
	Через 28 дней	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,392
p (по критерию Фридмана)		0,368	1	1	1	–

Таблица 1. Влияние Эмоксипина, Этиоксидола и Мексидола на динамику самооценки клинических симптомов и КЖ в процессе лучевой терапии после хирургического лечения рака тела матки (по данным опросника MDASI в баллах; Me [LQ–UQ]). Окончание
Table 1. The effect of Emoxipine, Ethoxidol and Mexidol on the dynamics of self-assessment of the clinical symptoms and quality of life during radiation therapy after the surgical treatment for uterine corpus cancer (according to the MDASI Questionnaire in points; Me [LQ–UQ]). The ending

Показатель	День	Активная плацебо-терапия	Эмоксипин	Этиоксидол	Мексидол	p (по критерию Краскела–Уоллиса)
Онемение	До терапии	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,568
	Через 14 дней	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,392
	Через 28 дней	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,392
p (по критерию Фридмана)		1	1	1	0,368	–
Общая активность	До терапии	6 (5–7)	6 (5,25–7,0)	6 (5–6,75)	6 (5–6)	0,557
	Через 14 дней	6 (5–6)	7 (7–8)**	7 (7–8)**	8 (7–8)**	<0,001
	Через 28 дней	6 (5–6)	8 (7–8)**	7 (7–8)**	8 (7–8)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		0,072	<0,001	<0,001	<0,001	–
Настроение	До терапии	6 (5–6)	5 (5–6)	5 (5–6)	5 (5–6)	0,213
	Через 14 дней	5 (5–5,75)	6 (6–7)**	7 (6,25–7)**	7 (6–7)**	<0,001
	Через 28 дней	5 (5–5)*	7 (6–7,75)**	7 (6,25–7,75)**	7 (7–8)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–
Способность двигаться	До терапии	8 (7–8)	8 (7,25–9)	8 (7–9)	8 (8–9)	0,331
	Через 14 дней	8 (7–8)	8 (8–9)	8 (7,25–9)	8,5 (8–9)	0,171
	Через 28 дней	8 (7–8)	8 (8–9)	8 (7,0–9,0)	8,5 (8–9)	0,150
p (по критерию Фридмана)		0,368	0,368	0,030	0,135	–
Способность к работе	До терапии	8 (7–8)	8 (7–8,75)	7,5 (7–8)	8 (7–8)	0,49
	Через 14 дней	7 (7–8)	8 (8–8,75)	8 (7–8)	8 (8–8,75)	0,007
	Через 28 дней	7 (7–8)*	8 (8–8)**	8 (7,0–8,0)	8 (8–8,75)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		0,002	0,074	0,044	0,011	–
Отношения с людьми	До терапии	7 (6–7)	7 (6–8)	7 (5,25–8)	7 (6–8)	0,76
	Через 14 дней	7 (6–7)	7 (7–8)**	7 (7–8)**	8 (7–8)**	0,002
	Через 28 дней	7 (6–7)	7 (7–8)**	8 (7,0–8,0)**	8 (7–8,75)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		0,025	0,097	<0,001	<0,001	–
Способность радоваться жизни	До терапии	6 (5–7)	6 (5–7)	5,5 (5–6)	6 (5–6)	0,364
	Через 14 дней	6 (5–6)	6 (6–7,75)**	7 (6–7)**	7 (7–8)**	<0,001
	Через 28 дней	6 (5–6,75)	7 (6–7,75)**	7 (7,0–7,0)**	7 (7–8)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		0,076	<0,001	<0,001	<0,001	–

Примечание.

1. Здесь и далее в табл. 2 результаты применения изученных ЛС считали значимыми только при возникновении неоднородности групп в процессе лечения с достоверными отличиями показателей в группах, где применялись исследуемые препараты, от группы «активная плацебо-терапия» при условии значимых различий с исходным уровнем как минимум в одной из попарно сопоставляемых групп.

2. Анализ отличий от исходного уровня в каждой группе проводили только на тех сроках исследования, где выявлены значимая неоднородность групп по критерию Краскела–Уоллиса и существенные отличия от группы «активная плацебо-терапия» по критерию Дана–Бонферрони ($p < 0,05$ в обоих случаях). Этот раздел статистического анализа проводился только при значимой неоднородности показателей в динамике по критерию Фридмана с апостериорным уточнением различий по парному критерию Уилкоксона с поправкой Бонферрони, детерминированной числом сформированных групп (критический уровень значимости для отдельной группы $p = 0,0125$).

3. Позиции, в которых установлены статистически значимые изменения, выделены полужирным шрифтом.

*Значимые изменения относительно исходных величин в группе «активная плацебо-терапия» ($p < 0,0125$ по парному критерию Уилкоксона с учетом поправки Бонферрони).

**Параллельные значимые отличия от конечных величин в группе «активная плацебо-терапия» ($p < 0,05$ по критерию Дана–Бонферрони) и от исходных показателей как минимум в одной из попарно сопоставляемых групп ($p < 0,0125$ по парному критерию Уилкоксона с поправкой Бонферрони) при значимой неоднородности параметров в динамике исследования ($p < 0,05$ по критерию Фридмана) и конечных показателей в совокупности изученных групп ($p < 0,05$ по критерию Краскела–Уоллиса).

Значительно меньшей выраженностью характеризовались жалобы на «нарушения памяти», «сонливость» и «нарушения сна» (20–30% от максимально возможного уровня). Пациентки практически не предъявляли жалоб на «боль», «тошноту» и «рвоту», «одышку», «нарушения аппетита», чувство «онемения» и «сухость во рту». Исходное «давление жалоб», по данным Гиссенского опросника, составило 9–10% от максимальной величины (см. табл. 2). Наибольший (59%) вклад в интегративный показатель «давления жалоб» внесла оценка по шкале «истощение», существенно меньше – по шкалам «ревматический фактор» и «сердечные жалобы» (по 4% в каждом случае). Относительно низкая выраженность клинических симптомов и эмоциональной окраски соответствующих жалоб сопровождалась достаточно высокой самооценкой КЖ по данным 6 дополнительных

шкал MDASI (см. табл. 1). Как видно, значения MDASI-регистрируемых параметров КЖ составляли 60–80% от максимального уровня. Полученные данные отражают высокое качество предшествовавшего онкохирургического лечения и эффективности послеоперационной реабилитации, обеспечившей достаточно низкую выраженность неспецифических симптомов и приемлемый уровень КЖ пациенток.

Лучевая терапия вызвала негативную динамику самооценки симптомов по MDASI. Как видно (см. табл. 1), в группе «активная плацебо-терапия» через 14 и 28 дней от начала лучевого лечения возросла выраженность «печали» на 11 и 33% соответственно, «слабости» – на 20% и «подавленности» – на 25%. Невзирая на неизменность медианного значения «нарушений сна», через 2 нед от начала лучевого лечения интерквартильный размах этого показателя значимо сместился в

Таблица 2. Влияние Эмоксипина, Этиксида и Мексидола на динамику эмоционально окрашенных жалоб по поводу физического самочувствия в процессе лучевой терапии после хирургического лечения рака тела матки (по данным Гиссенского опросника в баллах; Me [LQ–UQ])
Table 2. The effect of Emoxipine, Ethoxidol and Mexidol on the dynamics of emotionally coloured complaints concerning physical well-being during radiation therapy after the surgical treatment for uterine corpus cancer (according to the Giessen Questionnaire in points; Me [LQ–UQ])

Показатель	День	Активная плацебо-терапия	Эмоксипин	Этоксидол	Мексидол	p (по критерию Краскела–Уоллиса)
Истощение	До терапии	5 (4,25–6,75)	6 (4–8)	6 (5–7,75)	6 (5–7)	0,743
	Через 14 дней	7 (6–7,75)*	3 (2–4)**	3 (2–3)**	3 (2–3,75)**	<0,001
	Через 28 дней	7 (6–8)*	2 (1–3)**	2,5 (2–3)**	2 (1,25–3)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		0,002	<0,001	<0,001	<0,001	–
Желудочные жалобы	До терапии	0 (0–1)	0,5 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0,537
	Через 14 дней	2 (0,25–2,75)*	1 (0–1)	0 (0–1)**	0 (0–1)**	0,001
	Через 28 дней	1 (0–2)*	0 (0–1)	0 (0–1)**	0 (0–1)**	0,018
p (по критерию Фридмана)		<0,001	0,074	0,142	0,459	–
Ревматический фактор	До терапии	1 (0–3)	1 (0–2,75)	1 (0–2,75)	1 (0,25–2)	0,919
	Через 14 дней	1 (0–2,75)	0 (0–2)	1 (0–2)	1 (0–1,75)	0,387
	Через 28 дней	1 (0–2)	0 (0–1,75)	0,5 (0–2)	0 (0–1)	0,385
p (по критерию Фридмана)		0,014	<0,001	0,001	<0,001	–
Сердечные жалобы	До терапии	1 (0–2)	1 (1–1)	1,5 (0,25–2,75)	1 (0,25–1,75)	0,532
	Через 14 дней	1 (0–2)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0,150
	Через 28 дней	1 (0–2)	0 (0–0)**	0 (0–1)	0 (0–0)**	0,003
p (по критерию Фридмана)		0,889	<0,001	<0,001	<0,001	–
Давление жалоб	До терапии	8,5 (8–10,75)	9 (7–11,5)	10 (8–10,75)	9 (8–10)	0,658
	Через 14 дней	11 (9–13,75)*	5 (4–7)**	4 (4–5,75)**	4,5 (3–6,75)**	<0,001
	Через 28 дней	10,5 (8–13)	4 (3–5)**	4 (3–5)**	3 (2–5)**	<0,001
p (по критерию Фридмана)		0,001	<0,001	<0,001	<0,001	–

сторону более высоких значений. Одновременно появились жалобы на «тошноту», выраженность которой вернулась к исходному уровню через 4 нед от начала лучевой терапии. Синхронно с «тошнотой» возникли жалобы на «нарушения аппетита», которые сохранялись до конца исследования. Идентичная динамика наблюдалась в отношении интенсивности «желудочных жалоб» по Гиссенскому опроснику (см. табл. 2). Кроме того, Гиссенский опросник выявил увеличение «давления жалоб» на 29% через 14 дней от начала исследования и нарастание «истощения» на 40% через 2 и 4 нед от начала лучевого лечения. Нарастание тяжести клинических симптомов и эмоциональной окраски соответствующих жалоб сопровождалось снижением отдельных составляющих КЖ по дополнительным шкалам MDASI (см. табл. 1). Это касается «способности к работе» и «настроения», которые снизились на 13 и 17% соответственно к концу исследования.

Курсовое 14-дневное введение Эмоксипина, Этиксида и Мексидола предотвращало негативное влияние лучевой терапии на самооценку клинических симптомов по MDASI (см. табл. 1). Это проявилось значимым уменьшением «слабости», «печали» и «подавленности» на 22–60% по сравнению с исходным уровнем и на 30–67% в сравнении с «активной плацебо-терапией». В отношении «слабости» и «печали» данный эффект всех изученных препаратов наблюдался через 2 и 4 нед от начала исследования. В те же сроки установлено снижение «подавленности» под действием Этиксида. Эмоксипин и Мексидол уменьшали самооценку «подавленности» только через 14 дней от начала лечения. Все изученные препараты предотвращали развитие «тошноты» и сопутствующих «нарушений аппетита» в процессе лучевой терапии. Проявления «тошноты» уменьшались под действием Эмоксипина и Этиксида только к концу исследования. Мексидол предотвращал развитие этого симптома как через 14, так и через 28 дней от начала терапии. В эти же сроки наблюдалось уменьшение выраженности «нарушений аппетита» под действием Этиксида. При использовании Эмоксипина и Мексидола этот эффект развивался лишь на

заключительном этапе исследования. Стоит добавить, что, по данным Гиссенского опросника (см. табл. 2), Этиксидол и Мексидол предотвращали появление «желудочных жалоб» на протяжении всего исследования. Кроме того, Эмоксипин и Мексидол снижали интенсивность «сердечных жалоб» через 4 нед от начала лечения. Эмоксипин, Этиксидол и Мексидол оказали наиболее существенное влияние на «истощение» и «давление жалоб», значения которых под действием всех трех препаратов снизились на 44–67% относительно исходного уровня и на 55–71% по сравнению с «активной плацебо-терапией». Во всех случаях данный эффект наблюдался через 2 и 4 нед от начала лечения.

Снижение выраженности клинических симптомов (см. табл. 1) и эмоциональной окраски соответствующих жалоб (см. табл. 2) под действием изученных ЛС на фоне лучевой терапии сопровождалось улучшением КЖ по данным добавочных шкал MDASI (см. табл. 1). Как видно, все изученные ЛС вызывали существенное повышение «общей активности» и улучшение «настроения» (на 17–40% по сравнению с исходным уровнем и «активной плацебо-терапией») через 2 и 4 нед от начала исследования. В те же сроки все изученные препараты улучшали «отношения с другими людьми» и повышали «способность радоваться жизни». Эмоксипин и Мексидол предотвращали снижение «способности к работе», вызываемое лучевой терапией, через 28 дней от начала лечения.

Заключение

В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что все три изученных ЛС существенно улучшают разноаспектную самооценку своего состояния у женщин, получающих адъювантную лучевую терапию после радикального хирургического лечения рака тела матки. При этом все изученные препараты обладают вполне сопоставимой эффективностью по критериям самооценки клинической симптоматики, эмоциональной окраски жалоб и КЖ пациенток. Справедливость данного положения иллюстрируется тем, что через 14 и 28 дней от начала лечения

группы «Эмоксипин», «Этоксидол» и «Мексидол» не различались между собой ($p=0,07-0,973$; критерий Краскела–Уоллиса) по тем параметрам MDASI и Гиссенского опросника, которые значимо изменялись в сравнении с «активной плацебо-терапией» под действием изученных ЛС (см. табл. 1, 2). Полученные результаты позволяют рассматривать Эмоксипин, Этоксидол и Мексидол в качестве равноэффективных средств поддерживающей терапии на этапе послеоперационного лучевого лечения больных раком тела матки.

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. 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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ (протокол №1 от 17.01.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of South-Ural State Medical University (protocol No. 1 of 01.17.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие. Самара: БАХРАХ, 1998 [Raigorodskii DYa. Prakticheskaya psikhodiagnostika. Metodiki i testy: uchebnoye posobie. Samara: BAKHRAKH, 1998 (in Russian)].
2. Новик А.А., Ионова Т.И., Калядина С.А., Киштович А.В. Оценка симптомов у больных со злокачественными заболеваниями системы крови: расхождения в оценке выраженности симптомов и эффективности их лечения между врачом и пациентом. *Клиническая онкогематология*. 2008;1(3):238–45 [Novik AA, Ionova TI, Kalyadina SA, Kishtovich AV. Symptom assessment in patients with hematological malignancies: discrepancies in estimation of symptom severity and symptom management efficacy between a patient and a physician. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2008;1(3):238–45 (in Russian)].
3. Nayak MG, Vidyasagar MS, Mathew S, et al. Quality of Life among Cancer Patients. *Indian J Palliat Care*. 2017;23(4):445–50. DOI:10.4103/IJPC.IJPC_82_17
4. Shisler R, Sinnott JA, Wang V, et al. Life after endometrial cancer: A systematic review of patient-reported outcomes. *Gynecol Oncol*. 2018;148(2):403–13. DOI:10.1016/j.ygyno.2017.11.007
5. Ионова Т.И., Никитина Т.П., Новик А.А., др. Практические рекомендации по оценке качества жизни у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2016;4(2):497–501 [Ionova TI, Nikitina TP, Novik AA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po otsenke kachestva zhizni u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennye opukholi*. 2016;4(2):497–501 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2016-4s2-497-501
6. Волчегорский И.А., Важенин А.В., Зюзина М.С. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на депрессивную симптоматику, интенсивность боли и качество жизни после хирургического лечения рака молочной железы. *Современная онкология*. 2018;20(1):54–9 [Volchegorskii IA, Vazhenin AV, Zyuzina MS. The effect of derivatives of 3-hydroxypyridine and succinic acids on depressive symptoms, pain intensity and quality of life after surgical treatment of breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2018;20(1):54–9 (in Russian)]. DOI:10.26442/1815-1434_20.1.54-59
7. Волчегорский И.А., Важенин А.В., Зюзина М.С. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на самооценку клинической симптоматики у больных раком молочной железы после хирургического лечения. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018;3(7):32–7 [Volchegorskii IA, Vazhenin AV, Zyuzina MS. The effects of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives on the self-assessment of clinical symptoms in patients with breast cancer after surgical treatment. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(3):32–7 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog20187332
8. Волчегорский И.А., Важенин А.В., Зюзина М.С. Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на выраженность болевого синдрома и депрессивной симптоматики у пациенток после онкомаммологического вмешательства. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;12(81):29–34 [Volchegorskii IA, Vazhenin AV, Zyuzina MS. Comparative analysis of the influence of 3-hydroxypyridine and succinic acid on the severity of pain and depressive symptoms after oncomammological intervention. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2018;12(81):29–34 (in Russian)]. DOI:10.30906/0869-2092-2018-81-12-29-34
9. Волчегорский И.А., Местер К.М. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику болевого синдрома и аффективных нарушений после удаления грыж межпозвонковых дисков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(3):19–24 [Volchegorskii IA, Mester KM. Effects of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives on the dynamics of vertebral/neurologic symptoms after the surgical treatment of disk herniations. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(3):19–24 (in Russian)].
10. Scagliola A, Mainini F, Cardaci S. The Tricarboxylic Acid Cycle at the Crossroad-Between Cancer and Immunity. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2020;12(32):834–52. DOI:10.1089/ars.2019.7974
11. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина, 1985 [Dvoirin VV, Klimentov AA. Metodika kontroliruemyykh klinicheskikh ispytaniy. Moscow: Meditsina, 1985 (in Russian)].
12. Аведисова А.С., Чахава В.О., Люпаева Н.В. Плацебо-эффект в психиатрии (обзор литературы). *Российский психиатрический журнал*. 2003;3:65–71 [Avedisova AS, Chakhava VO, Liupaeva NV. Platsebo-effekt v psikiatrii (obzor literatury). *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal*. 2003;3:65–71 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Кабозантиниб в лечении пациентов с распространенным почечно-клеточным раком

М.И. Волкова^{✉1,2}, К.А. Турупаев¹, С.А. Калинин^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

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

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

Аннотация

В течение последних лет стандарты лекарственной терапии распространенного рака почки претерпели существенные изменения, связанные с появлением эффективных ингибиторов контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа, а также высокоаффинных мультики-назных ингибиторов II поколения. Одним из новых тирозинкиназных ингибиторов, имеющих доказанную противоопухолевую активность и безопасность у пациентов с распространенными формами почечно-клеточного рака (ПКР), является кабозантиниб. В 1-й линии терапии распространенного рака почки комбинация кабозантиниба с ниволумабом стала режимом предпочтения у пациентов всех групп прогноза International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) независимо от наличия саркоматоидного компонента в опухоли на основании результатов рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы CheckMate 9ER (n=651), продемонстрировавшего значимое преимущество иммунотаргетной терапии по сравнению с сунитинибом в отношении общей выживаемости – ОВ (медиана 37,7 и 34,3 мес соответственно), выживаемости без прогрессирования – ВБП (медиана 16,6 и 8,3 мес соответственно) и частоты объективных ответов (55,7 и 28,4% соответственно). Монотерапия кабозантинибом в 1-й линии лечения распространенного рака почки у больных групп промежуточного и плохого прогноза является альтернативным режимом, зарезервированным для пациентов с противопоказаниями к ингибиторам контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа. Основанием для данной рекомендации служат результаты открытого РКИ II фазы CABOSUN (n=157), показавшего значимое увеличение ВБП в группе кабозантиниба по сравнению с сунитинибом (8,6 мес vs 5,3 мес соответственно). Также кабозантиниб является препаратом выбора при папиллярном ПКР в связи с доказанным преимуществом БПВ по сравнению с сунитинибом (9,0 и 5,6 мес соответственно), продемонстрированным в РКИ II фазы SWOG 1500 (n=152). Кабозантиниб остается режимом предпочтения для 2-й линии терапии ПКР, резистентного к антиангиогенной терапии, на основании результатов РКИ III фазы METEOR, в котором препарат показал убедительное преимущество по сравнению с эверолимусом в отношении БПВ (7,4 и 3,8 мес соответственно) и ОВ (21,4 и 16,5 мес соответственно). В статье представлен подробный анализ данных исследований.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, папиллярный почечно-клеточный рак, кабозантиниб, ниволумаб, иммунотаргетная терапия, 1-я и последующие линии терапии

Для цитирования: Волкова М.И., Турупаев К.А., Калинин С.А. Кабозантиниб в лечении пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. Современная Онкология. 2022;24(2):184–190. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201704

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 2-е место по уровню заболеваемости среди опухолей мочеполовой системы, уступая лишь раку предстательной железы. Несмотря на внедрение программ раннего выявления злокачественных опухолей, в России у каждого 4-го пациента с впервые диагностированным раком почки уже имеется диссеминация опухолевого процесса. Помимо этого, приблизительно у 1/3 больных, подвергнутых радикальному хирургическому лечению по поводу метастатической формы заболевания, в дальнейшем регистрируются рецидивы. Таким образом, около 50% пациентов с ПКР являются кандидатами для системной противоопухолевой терапии [1].

При раке почки выявлено два тесно взаимосвязанных механизма туморогенеза. Первым из них является повышение интенсивности проангиогенного сигнала, обусловленного инактивацией гена вон Гиппеля–Линдау, в большей степе-

ни свойственной светлоклеточным ПКР [2–4]. Вторым считается угнетение противоопухолевого иммунного ответа, прежде всего обусловленное нарушением антигенной презентации за счет гиперэкспрессии CTLA-4 (антиген цитотоксических лимфоцитов 4) и экспрессии PD-L1 (лиганд белка программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1) на поверхности опухолевых клеток [5, 6]. Некоторые данные свидетельствуют, что развитие сети патологических опухолевых сосудов в опухоли потенцирует прогрессирующую некомпетентность Т-клеточного иммунного ответа на опухоль [7].

Ключевые звенья цепи передачи проангиогенного сигнала [прежде всего сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и его рецепторы (VEGFR), а также ряд других ростовых факторов] наряду с ключевыми молекулами, участвующими в регуляции противоопухолевого иммунного ответа [PD-(L)1 и CTLA-4], являются основными мишенями систем-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Волкова Мария Игоревна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Турупаев Кирилл Андреевич – врач-онколог хирургического отделения №4 (онкоурологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: kir-turupaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8887-5108

Калинин Сергей Алексеевич – канд. мед. наук, врач-онколог отделения организации и проведения клинических исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: hrpc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0694-7911

✉ **Maria I. Volkova** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Kirill A. Turupaev – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kir-turupaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8887-5108

Sergey A. Kalinin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: hrpc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0694-7911

Cabozantinib in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma

Maria I. Volkova^{1,2}, Kirill A. Turupaev¹, Sergey A. Kalinin^{1,3}

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

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

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

In recent years, the standards of drug therapy for advanced kidney cancer have undergone significant changes associated with the appearance of the effective immune checkpoint inhibitors, as well as the high affinity second-generation multi-kinase inhibitors. One of the new tyrosine kinase inhibitors associated with the proven antitumor activity and safety in patients with advanced forms of renal cell carcinoma (RCC) is cabozantinib. The standards of drug therapy for advanced renal cancer have significantly changed in recent years with the emergence of effective anti-tumor immune response checkpoint inhibitors and high-affinity second-generation multikinase inhibitors. One of the novel tyrosine kinase inhibitors with proven antitumor activity and safety in patients with advanced renal cell cancer (RCC) is cabozantinib. In the first-line therapy for advanced renal cancer, the combination of cabozantinib with nivolumab became the regimen of choice in patients of all risk groups, according to International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC), regardless of the presence of a sarcomatoid component in the tumor based on the results of the randomized phase III CheckMate 9ER clinical trial (n=651), which demonstrated a significant benefit of immune targeted therapy compared to sunitinib in terms of overall survival (OS; median 37.7 and 34.3 months, respectively), progression-free survival (PFS; median 16.6 and 8.3 months, respectively) and objective response rate (ORR; 55.7 and 28.4%, respectively). Cabozantinib monotherapy in the first-line therapy of advanced renal cancer in patients in the intermediate-risk and poor-risk groups is an alternative regimen reserved for patients with contraindications to anti-tumor immune response checkpoint inhibitors. This recommendation is based on the results of the open-label phase II RCT, CABOSUN (n=157), which showed a significant increase in PFS in the cabozantinib group compared to sunitinib (8.6 month vs 5.3 months, respectively). Also, cabozantinib is the drug of choice in papillary RCC due to the proven advantage in terms of PFS over sunitinib (9.0 and 5.6 months, respectively) demonstrated in the SWOG 1500 phase II RCT (n=152). Cabozantinib remains the drug of choice for second-line therapy of RCC resistant to anti-angiogenic therapy, based on the results of the phase III METEOR RCT, in which the drug showed a compelling advantage over everolimus for PFS (7.4 and 3.8 months, respectively) and OS (21.4 and 16.5 months, respectively). The article presents a detailed analysis of these studies.

Keywords: renal cell cancer, papillary renal cell cancer, cabozantinib, nivolumab, immune targeted therapy, first and subsequent lines of therapy

For citation: Volkova MI, Turupaev KA, Kalinin SA. Cabozantinib in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):184–190. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201704

ной противоопухолевой терапии, доказавшей свою эффективность у пациентов с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным ПКР. Основные группы препаратов, применяемых при раке почки, – таргетные агенты [антитела к VEGF, тирозинкиназные ингибиторы рецепторов ростовых факторов (TKI), ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR)] и ингибиторы контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа. В клинических исследованиях доказана эффективность моно- и комбинированной терапии таргетными препаратами, иммунотерапии ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа, а также комбинаций антител к PD-L1 с TKI [8–13].

Существенное влияние на формирование современных рекомендаций по лечению распространенного рака почки оказала разработка кабозантиниба – перорального мультитаргетного ингибитора рецепторов ряда ростовых факторов, включая не только VEGFR-1 и 3, но и молекулы, отвечающие за альтернативную передачу ангиогенного сигнала – AXL и MET (рецептор фактора роста гепатоцитов), а также RET, рецепторы факторов роста стволовых клеток KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB и TIE-2 [14]. Аффинитет кабозантиниба к ключевым мишеням, VEGFR-1 и 3, выше, чем у других TKI, что объясняет его высокую противоопухолевую активность при ПКР. Перспективным в отношении клинической реализации эффекта кабозантиниба является способность препарата к ингибированию MET, гиперэкспрессию которого принято связывать с метастазированием в кости [15]. Кабозантиниб широко изучен при распространенном раке почки и на основании позитивных результатов ряда исследований рекомендован к применению у различных подгрупп пациентов.

Кабозантиниб в комбинации с ниволумабом в 1-й линии терапии распространенного рака почки

Наиболее существенными факторами, влияющими на выбор режима лекарственной терапии ПКР, являются предшествующее лечение, гистологический вариант ПКР (свет-

локлеточный или несветлоклеточный) и группа риска International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC). Среди почечно-клеточных аденокарцином доминируют светлоклеточные опухоли. Согласно данным IMDC факторами риска общей выживаемости (ОВ) больных диссеминированным ПКР являются время от диагноза до лечения метастатической болезни <12 мес, снижение соматического статуса, анемия, нейтрофилез, тромбоцитоз и гиперкальциемия (с коррекцией по альбумину сыворотки крови). Классификация IMDC выделяет группы хорошего (0 факторов риска), промежуточного (1–2 фактора риска) и плохого (>2 факторов риска) прогноза [16, 17].

Согласно существующим рекомендациям, режимами предпочтения в 1-й линии терапии светлоклеточного ПКР группы хорошего прогноза IMDC являются комбинации пембролизумаба с акситинибом, пембролизумаба с ленаватинибом, ниволумаба с кабозантинибом и авелумаба с акситинибом; в качестве альтернативы рассматривается монотерапия сунитинибом или пазопанибом. В группах промежуточного и плохого прогноза IMDC предпочтительными опциями являются комбинации ниволумаба с ипилимумабом, ниволумаба с кабозантинибом, пембролизумаба с акситинибом; альтернативный режим – монотерапия кабозантинибом [18].

До недавнего времени стандартным подходом к 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного ПКР являлось назначение монотерапии TKI (сунитинибом и пазопанибом) или комбинации антител к VEGF (бевацизумаба) с интерфероном α. Однако перечисленные режимы не оказывали значимого влияния на ОВ и были малоэффективны при наличии >2 факторов риска [19–28]. Это послужило толчком для разработки новых режимов лекарственной терапии, включая комбинацию кабозантиниба с ингибитором PD-1 ниволумабом, противоопухолевая активность которой обеспечивается нормализацией васкуляризации в опухоли на фоне реактивации Т-клеточного иммунного ответа.

Рис. 1. ВБП в исследовании CHECKMATE-9ER по оценке независимого комитета по радиологии (медиана наблюдения 32,9 мес).
Fig. 1. Progression-free survival (PFS) within the framework of the CHECKMATE-9ER trial associated with the evaluation by the independent radiology committee (median observation was 32.9 months).

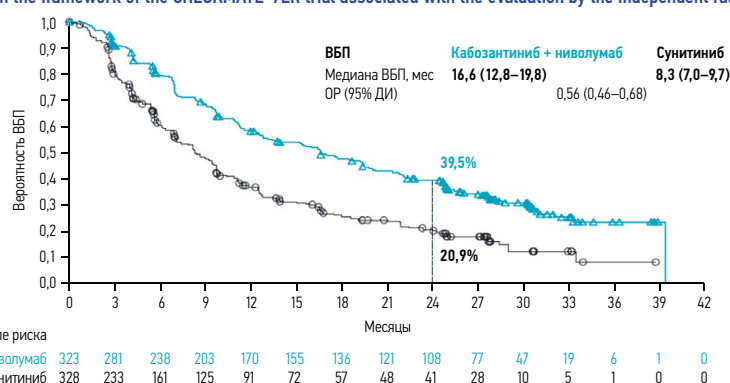
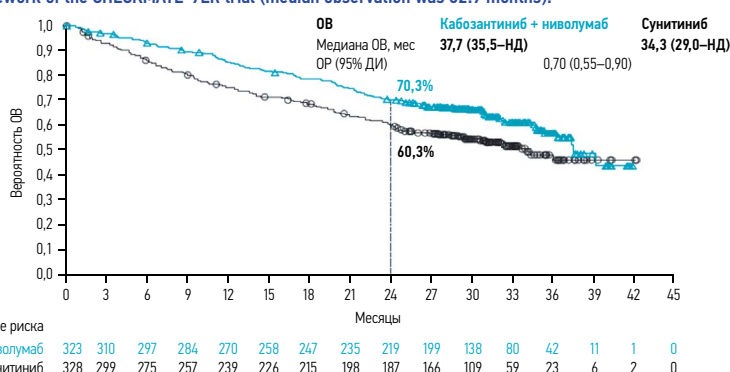


Рис. 2. ОВ в исследовании CHECKMATE-9ER (медиана наблюдения 32,9 мес).
Fig. 2. Overall survival (OS) within the framework of the CHECKMATE-9ER trial (median observation was 32.9 months).



Кабозантиниб (40 мг/сут) с ниволумабом (240 мг, внутривенно капельно, 1 раз в 2 нед) сравнивались с сунитинибом (50 мг/сут, 4 нед через 2 нед) в 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного ПКР в рамках рандомизированного исследования III фазы CHECKMATE 9ER (n=651), первичной конечной точкой которого являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичными – ОВ и частота объективного ответа (ЧОО). Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 61 год, 78% больных имели факторы риска IMDC, 69% ранее подвергнуты нефрэктомии. Две и более локализации метастазов были выявлены в 80% наблюдений; среди анатомических областей метастатического поражения доминировали лимфоузлы, легкие и кости. Саркоматоидный компонент в опухолевой ткани был выявлен у 12%, гиперэкспрессия PD-L1 – у 25% больных. Группы исследования, сформированные путем рандомизации в соотношении 1:1 после стратификации пациентов по географическому региону, экспрессии PD-L1 в опухоли и группе прогноза IMDC, были сопоставимы по основным характеристикам.

При медиане наблюдения 32,9 мес медиана ВБП составила 16,6 мес в группе комбинации и 8,3 мес в группе сунитиниба (отношение рисков – ОР 0,56; 95% доверительный интервал – ДИ 0,46–0,68); рис. 1. Значимое преимущество ВБП у пациентов, получавших кабозантиниб с ниволумабом, реализовалось в большинстве подгрупп пациентов независимо от географического региона, пола, возраста, соматического статуса, предшествующей нефрэктомии, локализации метастазов и объема метастатической нагрузки [29].

Комбинация также обеспечивала значимое увеличение ОВ по сравнению с сунитинибом (медиана 37,7 и 34,3 мес соответственно, ОР 0,70; 95% ДИ 0,55–0,90); рис. 2. Преимущество ОВ при назначении иммунотаргетной терапии нарастало по мере увеличения количества факторов риска IMDC у больных ПКР и достигло статистической значимости у пациентов группы плохого прогноза (ОР 0,45; 95% ДИ 0,27–0,76).

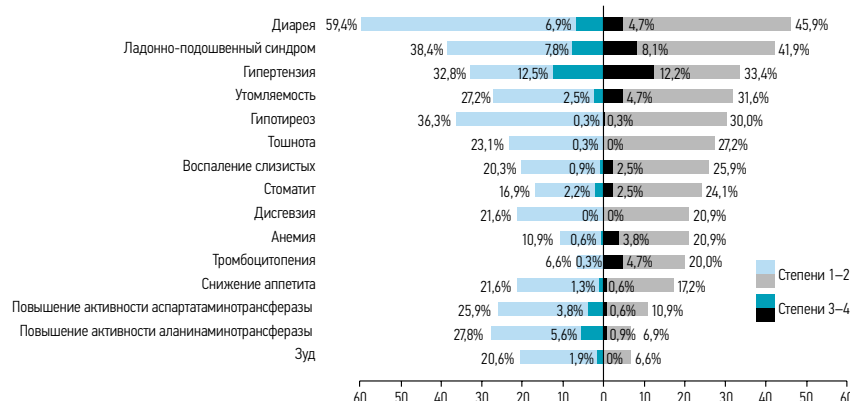
Наибольший выигрыш ОВ на фоне кабозантиниба с ниволумабом реализовался после удаления первичной опухоли (ОР 0,54; 95% ДИ 0,37–0,78), в то время как у пациентов, которым нефрэктомия не выполнялась, разница результатов между группами в отношении ОВ оказалась незначительна. Интересно, что у больных с большой опухолевой нагрузкой (суммой диаметров таргетных очагов ≥ 72 мм) было зарегистрировано значимое увеличение ОВ в группе комбинации (ОР 0,64; 95% ДИ 0,46–0,89), в то время как при малой опухолевой нагрузке различия ОВ оказались незначительными [29–31].

Объективный ответ зарегистрирован у 55,7% больных, получавших кабозантиниб с ниволумабом, и 28,4% пациентов, которым назначался сунитиниб ($p < 0,001$). Частота полных ответов в группе комбинации достигла 12,4%, что было значительно больше, чем 5,2% в группе сунитиниба. Медиана времени до реализации ответа на терапию кабозантинибом с ниволумабом составила 2,8 мес, что меньше, чем 4,2 мес в группе контроля; медиана длительности ответа в группах равнялась 23,1 и 15,1 мес соответственно [29].

Комбинация продемонстрировала приемлемый профиль безопасности: нежелательные явления (НЯ) 3-й степени тяжести и выше отмечены у 61% больных в группе комбинации (рис. 3). Наиболее распространенными видами токсичности, ассоциированными с терапией кабозантинибом с ниволумабом, являлись диарея (59%), ладонно-подошвенный синдром (38%), гипотиреоз (36%), артериальная гипертензия – АГ (33%) и слабость (27%); самыми частыми тяжелыми НЯ – АГ (13%), ладонно-подошвенный синдром (8%) и диарея (7%) [29].

Анкетная оценка продемонстрировала значимое улучшение качества жизни больных в группе комбинации по сравнению с пациентами, получавшими сунитиниб. Более того, терапия кабозантинибом с ниволумабом позволила достоверно увеличить время до окончательного ухудшения состояния по шкале FCSI-19 DRS [29].

Рис. 3. НЯ в исследовании CHECKMATE-9ER, наблюдавшиеся более чем у 20% пациентов (медиана наблюдения 32,9 мес).
Fig. 3. Adverse events within the framework of the CHECKMATE-9ER trial observed in more than 20% of patients (median follow-up was 32.9 months).



На основании полученных результатов комбинация кабозантиниба с ниволумабом стала режимом предпочтения для 1-й линии терапии распространенного ПКР независимо от группы прогноза IMDC.

Кабозантиниб в комбинации с ниволумабом в 1-й линии терапии распространенного рака почки с саркоматоидным компонентом

Саркоматоидный компонент опухоли является крайне неблагоприятным фактором прогноза больных ПКР. Монотерапия TKI малоэффективна у данной категории пациентов, и даже современные иммунотаргетные комбинации (авелумаб с акситинибом, пембролизумаб с акситинибом), увеличив ЧОО и ВБП, в регистрационных исследованиях не продемонстрировали влияния на ОВ больных ПКР с саркоматоидным компонентом. До настоящего времени единственным режимом с доказанной эффективностью в отношении ОВ у этой тяжелой категории пациентов являлась комбинация ниволумаба с ипилимумабом. Кабозантиниб с ниволумабом изучались при саркоматоидном варианте рака почки в рамках субанализа исследования CHECKMATE-9ER (n=75), продемонстрировавшего достоверное преимущество комбинации по сравнению с сунитинибом в отношении ВБП (10,3 мес vs 4,2 мес; ОР 0,42; 95% ДИ 0,23–0,74) и ОВ (медиана не достигнута vs 19,7 мес; ОР 0,36; 95% ДИ 0,17–0,79). Полученные данные позволяют рекомендовать комбинацию в качестве режима предпочтения при ранее нелеченом распространенном ПКР с саркоматоидным компонентом [32].

Монотерапия кабозантинибом в 1-й линии терапии распространенного рака почки у больных групп промежуточного и плохого прогноза

Несмотря на всю привлекательность применения иммунотаргетных и иммуноонкологических комбинаций в 1-й линии терапии распространенного рака почки, пациенты с противопоказаниями к назначению ингибиторов контрольных точек должны получать альтернативные режимы терапии, основанные на антиангиогенных препаратах. В группах промежуточного и плохого прогноза таким альтернативным режимом является монотерапия кабозантинибом (60 мг/сут перорально). Основанием для данной рекомендации являются результаты открытого рандомизированного клинического исследования II фазы CABOSUN (n=157). Данное исследование было направлено на изучение сравнительной эффективности и безопасности кабозантиниба и сунитиниба в 1-й линии терапии диссеминированного светлоклеточного ПКР у пациентов групп плохого и промежуточного прогноза IMDC. Кабозантиниб достоверно увеличивал ВБП по сравнению с сунитинибом (8,6 мес vs 5,3 мес соответственно). ЧОО достигла 20% в группе кабозантиниба и 9% в группе сунитиниба. Все подтвержденные объективные ответы были частичными. При медиане наблюдения 30,8 мес медиана ОВ достоверно не различалась между группами, хотя оказалась

несколько выше в группе кабозантиниба по сравнению с сунитинибом (26,6 мес vs 21,2 мес соответственно). Частота НЯ 3–4-й степеней тяжести была сопоставима между группами кабозантиниба и сунитиниба (68 и 65% соответственно). Редукция дозы кабозантиниба (58%) требовалась чаще, чем дозы сунитиниба (49%), однако отмена лечения вследствие тяжелой токсичности была равной в обеих группах (21 и 22% соответственно) [12].

На основании результатов исследования CABOSUN кабозантиниб стал достойной альтернативой комбинациям, основанным на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа, для ранее нелеченых пациентов с факторами риска.

Монотерапия кабозантинибом в 1-й линии терапии распространенного несветлоклеточного рака почки

Несветлоклеточный рак составляет около 20% всех почечно-клеточных аденокарцином, при этом наиболее распространенным гистологическим вариантом этой группы опухолей является папиллярная карцинома, характеризующаяся высокой частотой мутаций гена *MET*. Эффективность традиционных таргетных препаратов при несветлоклеточном ПКР низка: медиана ВБП пациентов с папиллярным ПКР, получавших эвекролимус, составляет 3,7–4,1 мес [33], сунитиниб – 6,1 мес [34]. Иммунотерапия показала умеренную эффективность при несветлоклеточном ПКР: пембролизумаб обеспечил медиану ВБП – 4,2 мес, ОВ – 28,9 мес [35], ниволумаб в комбинации с ипилимумабом – 3,7 и 21,2 мес соответственно [36].

Принимая во внимание молекулярно-генетические особенности папиллярного рака почки, MET-ингибиторы являются привлекательными препаратами для изучения при распространенных формах заболевания. В рандомизированном исследовании II фазы SWOG 1500 (n=152), сравнивавшем три MET-ингибитора, включая кабозантиниб, кризотиниб и саволитиниб, с сунитинибом при папиллярном ПКР, рукава кризотиниба и саволитиниба были преждевременно закрыты в связи с низкой эффективностью препаратов. Кабозантиниб по сравнению с сунитинибом, напротив, продемонстрировал значимое преимущество ЧОО (23% vs 4% соответственно) и ВБП (9,0 мес vs 5,6 мес соответственно, $p=0,02$). Также кабозантиниб приводил к статистически недостоверному увеличению ОВ по сравнению с группой контроля с 16,4 до 20 мес. Новых сигналов по безопасности MET-ингибитора не зарегистрировано [37].

Данное исследование послужило основанием рекомендовать кабозантиниб в качестве препарата выбора для лечения распространенного папиллярного ПКР.

Монотерапия кабозантинибом во 2-й линии терапии распространенного рака почки, резистентного к антиангиогенному лечению

Несмотря на существенные изменения стандартов 1-й линии терапии распространенного рака почки, большинство пациентов начинают лечение с режимов, включающих TKI.

В связи с этим проблема преодоления резистентности к антиангиогенному лечению остается актуальной. Режимы предпочтения в лечении ПКР, резистентного к таргетной анти-VEGF-терапии, являются монотерапия ниволумабом или кабозантинибом; в качестве альтернативной опции рассматривается комбинированная терапия лenvатинибом с эверолимусом, допустимой – монотерапия акситинибом.

Способность кабозантиниба к блоку альтернативных путей активации проангиогенного сигнала оси AXL и MET лежит в основе противоопухолевой активности препарата при резистентных формах ПКР. В исследовании III фазы METEOR, включившем 658 больных распространенным ПКР, прогрессирующим на фоне или после одной линии VEGF-таргетной терапии и более, кабозантиниб сравнивали с эверолимусом, который в течение ряда лет был стандартом 2-й линии лечения рака почки. ЧОО в группах кабозантиниба и эверолимуса составила 17 и 3% соответственно. Кабозантиниб обеспечивал значимое преимущество в отношении ВБП (7,4 и 3,8 мес соответственно, $p < 0,0001$), которое транслировалось в увеличение ОВ (21,4 и 16,5 мес соответственно, $p < 0,001$). Частота НЯ в группах кабозантиниба и эверолимуса не различалась (100 и 99% соответственно). Наиболее частыми тяжелыми НЯ на фоне терапии кабозантинибом были АГ (15%), диарея (13%) и слабость (11%). Редукция дозы кабозантиниба потребовалась в 62% случаев. Возможность редукции дозы, позволяющая осуществить индивидуальный подбор переносимого дозового режима, привела к низкой частоте прекращения лечения кабозантинибом из-за НЯ (12%), сопоставимой с частотой завершения терапии эверолимусом (11%) [38].

Монотерапия кабозантинибом во 2-й линии терапии распространенного рака почки, резистентного к комбинированной терапии, основанной на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа

Отсутствие данных об эффективности последующего лечения резистентного к комбинациям ПКР делает участие в клинических исследованиях предпочтительной опцией для пациентов с прогрессирующим заболеванием на фоне 1-й линии терапии, основанной на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа. Однако назначение ранее не использовавшихся тирозинкиназных ингибиторов больным, у которых ранее применялась иммунотаргетная терапия, представляется вполне обоснованным. Так, лenvатиниб (в комбинации с эверолимусом) целесообразно назначать пациентам, ранее получавшим иммунотаргетную терапию, основанную на кабозантинибом или акситинибом. Кабозантиниб может рассматриваться как возможная опция 2-й линии лечения после комбинаций, включающих акситиниб или лenvатиниб. Теоретически в случаях прогрессирования ПКР на фоне комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом в качестве 2-й линии лечения также могут назначаться ТК1. При этом вполне логичным представляется использование сунитиниба и пазопаниба у больных группы хорошего прогноза IMDC, а ТК1 II поколения – у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза.

Доказательная база, свидетельствующая об эффективности и безопасности кабозантиниба после комбинированного лечения, постепенно растет. В ретроспективном многоцентровом исследовании последующего лечения после иммунотаргетной терапии ($n=55$), в рамках которого 40% пациентов получили кабозантиниб при прогрессировании ПКР после 1-й линии лекарственного лечения, частота контроля над опухолью составила 66% при ЧОО 15% [39]. Ретроспек-

тивное исследование данных из базы онкологической сети iKnowMed EHR (США) включило 187 пациентов, получавших кабозантиниб, и 60 больных, которым назначались другие ТК1 после иммунотерапии при распространенном ПКР. ЧОО в группе кабозантиниба составила 54%, что оказалось значимо больше 38% в группе других ТК1 ($p=0,0002$), медиана ОВ в группах составила 19 и 17 мес соответственно ($p=0,819$). Новых сигналов по безопасности кабозантиниба зарегистрировано не было [40]. В исследовании IV фазы CaboCheck кабозантиниб назначался во 2-й и последующих линиях лечения после иммунотерапии 56 больным диссеминированным ПКР (светлоклеточный вариант – 37/56). ЧОО у всех больных составила 11%, частота контроля над опухолью – 30%, медиана ВБП – 6,3 мес, медиана ОВ – 15,3 мес. Частота серьезных НЯ, связанных с лечением, оказалась невысокой (21,4%), при этом снижение стартовой дозы кабозантиниба не привело к улучшению профиля переносимости терапии [41].

Заключение

Общее направление развития терапии распространенного ПКР претерпело существенные изменения. Вместо перевода заболевания в хроническую форму за счет увеличения продолжительности жизни путем стабилизации заболевания стартовала интенсификация 1-й линии лечения для достижения длительного объективного ответа, в идеале эквивалентного излечению. В современные стандарты вошли высокоэффективные комбинации, основанные на ингибиторах PD-(L)1, позволяющие рассчитывать на достижение поставленной цели. После применения комбинированных режимов есть возможность последующей терапии с применением ранее не использовавшихся ТК1. Однако для накопления доказательной базы необходимы клинические исследования.

Кабозантиниб – высокоаффинный ТК1 II поколения, доказавший эффективность в лечении пациентов с распространенным ПКР. Кабозантиниб в комбинации с ниволумабом рекомендован для 1-й линии терапии светлоклеточного ПКР независимо от группы прогноза IMDC и наличия саркоматоидного компонента в опухоли. Монотерапия кабозантинибом резервируется для нелеченых пациентов с факторами риска, имеющих противопоказания к иммунотерапии, а также больных папиллярным ПКР. Кабозантиниб в монорежиме является эффективной лечебной опцией при опухолях, резистентных к антиангиогенному лечению, в том числе в случаях предшествующего назначения анти-VEGF-препаратов в составе комбинаций. Результаты применения кабозантиниба после комбинированной иммунотерапии ожидаются.

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

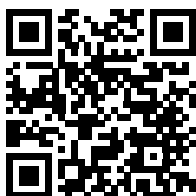
Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

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.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Ed. AD Kaprin, VV Starinskii, AO Shakhzadova. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2020 godu. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – the branch of National Medical Research Radiological Centre, 2020 (in Russian)].
2. Shen C, Kaelin WG. The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2013;23(1):18–25. DOI:10.1016/j.semcancer.2012.06.001
3. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1968–76. doi:10.1200/JCO.2012.45.2003
4. Linehan WM, Schmidt LS, Crooks DR, et al. The Metabolic Basis of Kidney Cancer. *Cancer Discov.* 2019;9(8):1006–21. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-1354
5. Bukur J, Jasinski S, Seliger B. The role of classical and non-classical HLA class I antigens in human tumors. *Semin Cancer Biol.* 2012;22:350–8. DOI:10.1016/j.semcancer.2012.03.003
6. Jian Y, Yang K, Sun X, et al. Current Advance of Immune Evasion Mechanisms and Emerging Immunotherapies in Renal Cell Carcinoma. *Front Immunol.* 2021;12:639636. DOI:10.3389/fimmu.2021.639636
7. Rahma OE, Hodi FS. The Intersection between Tumor Angiogenesis and Immune Suppression. *Clin Cancer Res.* 2019;25(18):5449–57. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1543
8. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116–27. DOI:10.1056/NEJMoa1816714
9. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1289–300. DOI:10.1056/NEJMoa2035716
10. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2020;31:1030–9. DOI:10.1016/j.annonc.2020.04.010
11. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Ann Oncol.* 2017;28:v621–2. DOI:10.1093/annonc/mdx440.029
12. Motzer R. ESMO 2012 oral presentation; abstract LBA8_PR.
13. Choueiri T. ESMO Virtual Congress 2020 #ESMO20, 18 Sept – 21 Sept 2020. CheckMate-9ER Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Vs. Sunitinib in Participants With Previously Untreated mRCC.
14. Регистр лекарственных средств. Энциклопедия лекарств. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/kabozantinib-3897> [Registr lekarstvennykh sredstv. Entsiklopediya lekarstv. Available at: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/kabozantinib-3897> (in Russian)].
15. Whang YM, Jung SP, Kim MK, et al. Targeting the Hepatocyte Growth Factor and c-Met Signaling Axis in Bone Metastases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):384. DOI:10.3390/ijms20020384
16. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794–9. DOI:10.1200/JCO.2008.21.4809
17. Manola J, Royston P, Elson P, et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res.* 2011 Aug 15;17(16):5443–50. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-0553
18. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022;12 [Volkova MI, Alekseev BI, Gladkov OA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu pochechno-kletocnogo raka. Zlokachestvennye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2022;12 (in Russian)].
19. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370(9605):2103–11. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61904-7
20. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2271–81. DOI:10.1056/NEJMoa066838
21. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061–8. DOI:10.1200/JCO.2009.23.9764
22. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803–13. DOI:10.1056/NEJMoa1510665
23. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2137–43. DOI:10.1200/JCO.2009.26.5561
24. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alpha as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol.* 2008;26(15):5024. DOI:10.1200/jco.2008.26.15_suppl.5024
25. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722–31. DOI:10.1056/NEJMoa1303989
26. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3312–8. DOI:10.1200/JCO.2008.19.5511
27. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9637):449–56. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61039-9
28. Rini BI, Escudier BJ, Michaelson MD, et al. Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. *J Clin Oncol.* 2012;30(5):354. DOI:10.1200/jco.2012.30.5_suppl.354
29. Powles T, Choueiri TK, Buratto M, et al. Final overall survival analysis and organ-specific target lesion assessments with two-year follow-up in CheckMate 9ER: Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):350. DOI:10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.350
30. Choueiri T.K, Tomczak P, Park SH, et al. 6530 – Pembrolizumab (pembro) vs placebo as adjuvant therapy for patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC): Patient-reported outcomes (PRO) in KEYNOTE-564. *Annals of Oncology.* 2021;32(5):S678–724. DOI:10.1016/annonc/annonc675
31. Apolo AB, Powles T, Buratto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) versus sunitinib (S) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by baseline disease characteristics in the phase 3 CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):4553. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4553
32. Motzer RJ, Choueiri TK, Powles T, et al. Nivolumab + cabozantinib (NIVO+CABO) versus sunitinib (SUN) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. *J Clin Oncol.* 2021;39(6):308. DOI:10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.308
33. Escudier B, Molinier V, Bracarda S, et al. Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. *Eur J Cancer.* 2016;69:226–35. DOI:10.1016/j.ejca.2016.08.004
34. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *European urology.* 2016;69(5):866–74. DOI:10.1016/j.eururo.2015.10.049
35. McDermott DF, Lee JL, Ziobro M, et al. Open-Label, Single-Arm, Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(9):1029–39. DOI:10.1200/JCO.20.02365
36. Takeda SS, Gordon LN, Alter RS, et al. Nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): Safety and efficacy from CheckMate 920. *J Clin Oncol.* 2021;39(6):309. DOI:10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.309
37. Pal SK, Tangen C, Thompson IM, et al. Sunitinib versus cabozantinib, crizotinib or sunitinib in metastatic papillary renal cell carcinoma (pRCC): Results from the randomized phase II SWOG 1500 study. *J Clin Oncol.* 2021;39(6):270. DOI:10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.270
38. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):917–27. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30107-3
39. Ged Y, Gupta R, Duzgol C, et al. Systemic therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma after discontinuation of immune-oncology and VEGF targeted therapy combinations. *BMC Urol.* 2020;20(1):84. DOI:10.1186/s12894-020-00647-w
40. Marteau F, Harrow B, McCarthy C, et al. Cabozantinib versus other TKIs after CPI treatment in the real-world management of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):293. DOI:10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.293
41. Grünwald V, Boegemann M, Rafiyan M-R, et al. Final analysis of a non-interventional study on cabozantinib in patients with advanced renal cell carcinoma after prior checkpoint inhibitor therapy (CaboCHECK). *J Clin Oncol.* 2022;40(6):357. DOI:10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.357



Статья поступила в редакцию /
The article received: 29.04.2022

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.06.2022

OMNIDOCTOR.RU



Применение комбинированных режимов терапии в лечении метастатического почечно-клеточного рака

Р.А. Зуков^{✉1,2}, Д.В. Черняев^{1,2}, А.Р. Зулкайдарова¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²КГБУЗ «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия

Аннотация

Почечно-клеточный рак (ПКР) является одним из наиболее распространенных заболеваний в онкоурологии. Несмотря на улучшение методов диагностики, практически у 1/3 больных раком почки при начальном обследовании выявляют отдаленные метастазы, что обуславливает крайне высокие показатели смертности от данной онкопатологии. Долгие годы лечение запущенных форм ПКР являлось малоэффективным. Стандартные режимы химиотерапии с включением фторпиримидинов и противоопухолевых антибиотиков, цитокиновая терапия с применением интерлейкина-2 и интерферона α лишь незначительно продлевали жизнь пациентам, вызывая при этом выраженные токсико-анемические побочные явления. Попытки лечения опухоли с помощью лучевой терапии также потерпели неудачу и нашли свое применение только в симптоматической терапии отдаленных метастазов. Появление ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) позволило получить действительно значимые результаты в лечении метастатического ПКР (мПКР). Так, знаковым событием стала регистрация ИТК – сунитиниба, а затем сорафениба, пазопаниба, акситиниба, ленватиниба, кабозантиниба и ингибиторов мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR): эверолимуса и темсиrolимуса. Последующее применение комбинаций бевацизумаба с низкими дозами интерферона α и ленватиниба с эверолимусом позволило улучшить показатели безрецидивной выживаемости и частоты объективных ответов, однако способствовало развитию нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии. Следующей ступенью в терапии ПКР стала регистрация Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в апреле 2018 г. комбинации иммуноонкологических препаратов ипилимумаба и ниволумаба для лечения мПКР. В последующем зарегистрированы комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек с таргетными препаратами, что не только позволило увеличить продолжительность жизни больных, но и снизило развитие НЯ противоопухолевой терапии. Одной из наиболее эффективных является комбинация ИТК – акситиниба или ленватиниба с ингибитором PD-1 пембролизумабом. Данная статья посвящена обзору текущих успехов в лечении пациентов с мПКР, рассмотрены результаты завершенных клинических исследований по использованию комбинированного лечения таргетными и иммуноонкологическими препаратами.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, ингибиторы контрольных точек, ингибиторы тирозинкиназы, комбинированные режимы, PD-1, PD-L1/2, VEGF, VEGFR, mTOR, ленватиниб, эверолимус, пембролизумаб

Для цитирования: Зуков Р.А., Черняев Д.В., Зулкайдарова А.Р. Применение комбинированных режимов терапии в лечении метастатического почечно-клеточного рака. Современная Онкология. 2022;24(2):191–198. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201720

Введение

Под термином «почечно-клеточный рак» (ПКР) принято понимать злокачественную опухоль, развивающуюся из эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубочек почки. По статистическим данным, каждый год в мире регистрируется от 400 до 500 тыс. новых случаев данного заболевания [1]. В процентном отношении на долю ПКР приходится около 4% всех злокачественных опухолей взрослого населения, при этом за прошедшее десятилетие отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости как во всем мире, так и в нашей стране. По темпам прироста онкологической заболеваемости ПКР стабильно занимает лидирующие позиции, на долю которого приходится около 4,7% и менее 3% впервые выявленных случаев злокачественных новообразований (ЗНО) в Российской Федерации среди мужчин и женщин соответственно [2]. Вместе с тем почти у 1/4 больных (20–25%) на момент постановки диагноза регистрируется наличие отдаленных метастазов, преимущественно располагающихся в легких и костях, что не только укорачивает продолжительность жизни пациентов в среднем до 12–15 мес, но и значительно снижает ее качество. По оценкам экспертов, метастазы являются причиной смерти в 40% случаев [3].

До недавнего времени хирургический подход к лечению больных метастатическим ПКР (мПКР) рассматривался

лишь в качестве паллиативного метода помощи пациентам, рекомендованным к проведению при ургентных состояниях (гематурия, токсико-анемический синдром и др.). Однако успехи современной противоопухолевой лекарственной терапии позволили выделить ряд показаний к оперативному вмешательству и эффективно использовать данную опцию для улучшения качества жизни и повышения контроля над заболеванием. Так, на сегодняшний день циторедуктивная нефрэктомия показана только пациентам группы хорошего прогноза (IMDC или MSKCC) с потенциально резектабельной первичной опухолью, способным перенести хирургическое вмешательство. Данные ограничения обоснованы проведенным исследованием CARMENA, в рамках которого сравнивалась монотерапия сунитинибом и лечение им после нефрэктомии. В исследовании CARMENA продемонстрировано снижение медианы общей выживаемости (ОВ) в группе выполнения циторедуктивной операции [4]. Выполнение метастазэктомии применяется для отдельных больных ПКР с индолентным течением болезни. Таким образом, хирургическая помощь при мПКР крайне ограничена и требует тщательного отбора показаний к проведению.

Другим усугубляющим прогностическим фактором является практически полное отсутствие чувствительности злокачествен-

Информация об авторах / Information about the authors

Зуков Руслан Александрович – д-р мед. наук, проф., каф. онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», гл. врач КГБУЗ «ККОД им. А.И. Крыжановского». E-mail: zukov_rus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7210-3020

Черняев Денис Владимирович – ассистент каф. онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», онколог-радиотерапевт КГБУЗ «ККОД им. А.И. Крыжановского». E-mail: denisonco@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4625-9531

Зулкайдарова Александра Руслановна – студентка ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: alexzulkaydarova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1114-0493

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

Denis V. Chernyaev – Assistant, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Oncological Dispensary. E-mail: denisonco@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4625-9531

Alexandra R. Zulkaidarova – Student, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: alexzulkaydarova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1114-0493

Combination therapy regimens in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: A review

Ruslan A. Zukov^{1,2}, Denis V. Chernyaev^{1,2}, Alexandra R. Zulkaidarova¹

¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Oncological Dispensary, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) is one of the most common tumor types in urologic oncology practice. Despite the improvement of diagnostics methods, about 1/3 of patients with renal cell carcinoma have distant metastases at presentation resulting in an extremely high death rate. For many years, treatment of advanced forms of RCC was utterly ineffective. Standard chemotherapy regimens with fluoropyrimidines and antitumor antibiotics, cytokine therapy with interleukin-2, and interferon- α only slightly prolonged the life of patients while causing severe toxic side effects and anemia. Attempts to treat the tumor with radiation therapy have also failed and have been used only for symptomatic treatment of distant metastases. The introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in the treatment of metastatic RCC (mRCC) has enabled much more significant results. Thus, a landmark event was the approval of TKIs sunitinib and then sorafenib, pazopanib, axitinib, lenvatinib, cabozantinib, and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: everolimus and temsirolimus. Subsequent combined therapy using bevacizumab with low-dose interferon- α and lenvatinib with everolimus improved recurrence-free survival and objective response rates but contributed to increased toxicity of therapy. The next step in RCC therapy was the approval of the combination of the immuno-oncology agents ipilimumab and nivolumab for the treatment of mRCC by the U.S. Food and Drug Administration in April 2018. Later, combinations of immune checkpoint inhibitors with targeted agents were approved, which increased the life expectancy of patients and reduced the toxicity of antitumor therapy. One of the most effective regimens is the combination of a TKI axitinib or lenvatinib with the PD-1 inhibitor pembrolizumab. This article addresses the current progress in the treatment of patients with mRCC, reviewing the results of completed clinical trials on the use of combination therapy with targeted and immuno-oncology agents.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, combination regimens, PD-1, PD-L1/2, VEGF, VEGFR, mTOR, lenvatinib, everolimus, pembrolizumab

For citation: Zukov RA, Chernyaev DV, Zulkaidarova AR. Combination therapy regimens in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(2):191–198. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201720

ных опухолей почки и ее метастатических очагов к стандартным химиотерапевтическим препаратам. В подавляющем большинстве крупных клинических исследований доказано, что общий ответ на цитостатическую терапию мПКР не превышает 10%, при этом не влияя на показатель ОВ больных. Столь удручающее положение объясняется наличием механизмов лекарственной резистентности в опухолях почки, одним из которых является гиперпродукция белка множественной лекарственной устойчивости (MDR1, CD243, Р-гликопротеин). Повышение экспрессии этих белков в опухолевых клетках снижает концентрацию лекарственных средств, что приводит к уменьшению цитотоксичности противоопухолевых препаратов широкого спектра действия, делая их не только неэффективной опцией в лечении мПКР, но и вызывая побочные явления от приема цитостатических агентов. Такие усугубляющие прогноз факторы, как старческий возраст, низкий соматический статус и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, значительно затрудняют, а зачастую делают попросту невозможным проведение химиотерапии вследствие возникновения у пациентов непереносимой токсичности [5]. Применение лучевой терапии оказалось также практически неэффективным вариантом лечения и заняло свою нишу лишь в качестве симптоматической терапии для снятия болевого синдрома при наличии метастазов в костях и головном мозге.

Пожалуй, единственным продуктивным методом лечения до наступления «эры таргетных препаратов» являлось применение схем с включением интерферона α (ИФН- α) или интерлейкина-2, так называемых цитокинов. Однако, несмотря на увеличение ОВ, эффективность данной терапии оставалась достаточно низкой. Так, частота объективных ответов (ЧОО) у пациентов с мПКР колебалась в пределах 10–15%, а медиана продолжительности жизни составляла не более 12 мес, при этом показатель 5-летней выживаемости не превышал отметку в 5% [6]. При более тщательном анализе подгрупп пациентов установлено, что преимущества от цитокиновой терапии получает лишь узкая когорта больных с благоприятным прогнозом, отсутствием сопутствующей легочной, сердечно-сосудистой и аутоиммунной патологии, а также светлоклеточным гистологическим вариантом опухоли. Таким образом, доказано, что терапия цитокинами оправдана лишь у 15% паци-

ентов с мПКР. Другим особо значимым патогенетическим механизмом роста ЗНО и диссеминации ПКР является патологический ангиогенез. Выделение в лаборатории Judah Folkman в 1970 г. фактора, избирательно стимулирующего пролиферацию эндотелиоцитов (VEGFR), послужило основой для создания ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), направленных на инактивацию путей образования сосудов в опухоли (анти-VEGF/VEGFR-терапия) [7].

Ингибирование путей VEGF/VEGFR

Рецепторы VEGF относятся к группе тирозинкиназных рецепторов и состоят из 4 основных участков: внеклеточного N-концевого лигандсвязывающего фрагмента, трансмембранного α -спирального участка, внутриклеточных тирозинкиназного и C-терминального доменов. Активация данных рецепторов реализует сигнальные пути (PI3K и MAPK) и запускает работу внутриклеточных регуляторных белков (eNOS, FAK, PLC- γ , Nck-1, Rac, HSP27 и др.), что играет ключевую роль в нормальном течении ангиогенеза и формировании сосудистой системы организма как в пре-, так и в постнатальном периоде [8]. Ключевыми подтипами данных рецепторов являются VEGFR-1 и VEGFR-2. В условиях гипоксии транскрипционный фактор HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1) обеспечивает 30-кратное увеличение синтеза VEGF белков в течение нескольких минут. Взаимодействие этих белков с рецептором VEGFR-2 запускает каскад внутриклеточных реакций, обеспечивающих миграцию и пролиферацию эндотелиоцитов, их устойчивость к апоптотическим факторам, а также повышает проницаемость стенки сосудов [9]. Обратной функцией обладают рецепторы VEGFR-1, роль которых заключается в связывании излишка белков VEGF, что предотвращает чрезмерный ангиогенный ответ и обеспечивает качественное образование кровеносных сосудов. В опухолевой ткани клеточный атипизм нарушает равновесие данного механизма, что влечет за собой бесконтрольный ангиогенез, обеспечивая усиленное кровоснабжение и питание злокачественного образования, а также обеспечивает нишу для периваскулярного роста и метастазирования. Именно с этими особенностями связан интерес к терапии ингибиторами тирозинкиназных рецепторов, направленными на подавление ангиогенеза и регресс патологических сосудов, что делает

данную группу препаратов важным инструментом в борьбе с онкологическими заболеваниями [10, 11].

В ряде работ наглядно продемонстрирована эффективность ИТК в лечении светлоклеточного рака почки. Так, практически каждый 2-й пациент отвечает на терапию объективным ответом, доказано увеличение показателей ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [9]. Вместе с тем у подавляющего большинства пациентов в последующем развивается прогрессирование заболевания, медиана ВБП составляет около 1 года. Прогрессирование происходит за счет разных механизмов, в том числе активации альтернативных сигнальных путей (bFGF, SDF1 α , PDGF-C) [12, 13], компартментализации лекарственных молекул в субклеточных органеллах, а также привлечения модулирующих клеток – предшественников эндотелиальных клеток и моноцитов из костного мозга в опухолевый очаг, что в совокупности обеспечивает восстановление неоангиогенеза [14]. Другим объяснением формирования резистентности к антиангиогенной терапии являются проведенные исследования, указывающие на возможную роль сигнального пути PD-L1/PD-1. Так, применение антиангиогенных препаратов сунитиниба и бевацизумаба приводит к увеличению экспрессии PD-L1 на цитотоксических лимфоцитах по сравнению с нелечеными пациентами, страдающими ПКР [15].

Первым антиангиогенным препаратом, зарегистрированным Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) в ноябре 2006 г., стал сунитиниб. Данное событие сдвинуло проблему лечения мПКР с мертвой точки и открыло «эпоху таргетированной терапии» данного заболевания. Множество проведенных многоцентровых клинических исследований показало значительное увеличение ЧОО, повышение ВБП, а также ОВ на фоне приема сунитиниба. Данный ИТК, который воздействует на все известные виды рецепторов к PDGF и VEGF (VEGFRs, PDGFR- α , PDGFR- β , c-KIT и FLT-3), участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании, стал «золотым стандартом» в лечении мПКР, с которым сравнивают эффективность новых схем лечения мПКР. Эффективность сунитиниба наглядно продемонстрирована в исследовании III фазы, сравнивавшем сунитиниб с ИФН- α в качестве 1-й линии лечения мПКР [16]. Данное исследование показало повышение медианы ОВ и ВБП на 4,6 и 6 мес соответственно в группе, получавшей сунитиниб, по сравнению с ИФН- α , однако эффективность терапии сопровождалась учащением нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени, среди которых наиболее частыми стали гипертония (8%), диарея (5%), ладонно-подошвенный синдром (5%) и рвота (4%). Успехи антиангиогенного флагамена и потребность в снижении токсичности терапии дали толчок к созданию и производству последующих ИТК: сорафениба, пазопаниба, акситиниба, ленватиниба, кабозантиниба и ингибиторов мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR): эверолимуса и темсиrolимуса. Данные препараты позволили увеличить ОВ пациентов и на 12 лет (с 2006 по 2018 г.) стали главной опцией в лечении мПКР.

Вторым зарегистрированным препаратом для лечения мПКР стал пазопаниб, который также ингибирует фактор роста фибробластов рецептора 1 и 3 (FGFR), индуцированной Т-клеточной киназы рецептора интерлейкина-2, лейкоцитарной белковой тирозинкиназы и трансмембранной гликопротеиновой рецепторной тирозинкиназы [17, 18]. Однако в отличие от сунитиниба пазопаниб ингибирует меньшее количество киназ, доказана его низкая активность против c-Kit и Flt-3, что проявляется в снижении уровня миелосупрессии и, как следствие, улучшает переносимость препарата [19]. Подтверждение эффективности и безопасности препарата продемонстрировано в исследовании COMPARZ, где сравнивалась терапия пазопанибом против сунитиниба. Данные по медиане ОВ идентичны, а переносимость и приверженность терапии выше [20].

Важным шагом в развитии антиангиогенной терапии стало создание ИТК II поколения. Относительная эффективность акситиниба в 50–450 раз выше, чем у ингибиторов

VEGFR I поколения, при этом за счет повышения селективности новых препаратов удалось добиться значимого снижения лекарственной токсичности [21]. Так, в рандомизированном исследовании III фазы AXIS по прямому сравнению эффективности и безопасности терапии акситинибом и сорафенибом у пациентов с мПКР после прогрессирования на фоне системной терапии 1-й линии продемонстрировано улучшение показателей медианы ВБП от 2 до 5,6 мес (в зависимости от анамнеза цитотоксической терапии), снижение частоты НЯ в 2 раза, повышение ЧОО на 10% у пациентов, получавших акситиниб [22]. Однако, несмотря на изложенные преимущества, медиана ОВ в двух группах не отличалась.

Другим антиангиогенным препаратом, зарегистрированным для применения во 2-й линии лечения мПКР, является кабозантиниб. Его эффективность продемонстрирована в исследовании METEOR (NCT01865747), сравнивавшем терапию кабозантинибом против эверолимуса. Результаты показали повышение медианы ОВ в группе кабозантиниба на 4,3 мес при одинаковом уровне токсичности [23].

В 2011 г. опубликованы результаты сравнительного исследования, посвященного изучению эффективности совместного использования бевацизумаба (анти-VEGF MKA) с низкими дозами ИФН- α . Так, в исследовании AVOREN пациенты рандомизированы в группы терапии бевацизумаб + ИФН- α и ИФН- α + плацебо. Комбинация двух препаратов позволила достичь медианы ВБП 10,2 мес против 5,4 мес в монорежиме интерфероном [24]. В аналогичном по дизайну исследовании – CALBG (90206) – эффективность комбинации бевацизумаба с ИФН- α также оказалась выше по сравнению с монотерапией ИФН- α (8,5 мес против 5,2 мес) [25]. Вместе с тем ни в одном из указанных исследований не получено статистически значимых различий медианы ОВ.

Роль иммунотерапии в лечении мПКР

В 1992 г. в лаборатории Тасуку Хондзе открыт белок программируемой клеточной смерти 1 (PD-1), а в 1995 г. в лаборатории Джеймса Эллисона охарактеризован цитотоксический Т-лимфоцит-связанный протеин 4 (CTLA-4), за что оба исследователя в 2018 г. удостоены Нобелевской премии. Данные открытия сыграли решающую роль в создании иммуноонкологических препаратов. В здоровом организме иммунный надзор против злокачественных клеток начинается, когда антигены на опухолевой клетке или из опухолевой клетки распознаются как чужеродные для организма и поглощаются антигенпрезентирующей клеткой (АПС). Эти опухолевеспецифичные антигены на АПС активируют Т-клетки, которые стимулируют компонент адаптивного противоопухолевого иммунного ответа. Дендритные клетки представляют опухолевые антигены наивным Т-клеткам в лимфатическом узле, что приводит к их дифференцировке и созреванию в Т-клетки-хелперы (CD4+) и Т-киллеры (CD8+) [26]. Т-хелперы (CD4+) способствуют цитотоксической активности Т-клеток, дальнейшему созреванию дендритных клеток и стимулируют выработку В-клетками противоопухолевых антител. Активированные Т-киллеры, также называемые эффекторными Т-клетками, мигрируют в опухоль и проникают в нее, чтобы секретировать литические ферменты (такие как цитокины), которые могут приводить к гибели опухолевых клеток посредством апоптоза и других путей гибели клеток [27]. Однако возрастные изменения и физиологическая иммуносупрессия, накопление мутаций под воздействием длительной персистенции канцерогенов, сбои процессов репарации ДНК и другие активно изучаемые процессы приводят к «ускользанию» опухоли от иммунного надзора, накоплению клеточной массы, прогрессированию и генерализации онкологического заболевания. Помимо появления «защитных» механизмов на самих злокачественных клетках эффективную работу Т-лимфоцитов подавляет опухолевое микроокружение за счет индукции апоптоза иммунокомпетентных клеток, тем самым оказывая супрессорное воздействие на иммунную систему организма и способствуя быстрому и неконтрольному росту ЗНО.

PD-1 является иммунной контрольной точкой, экспрессирующейся на активированных Т-клетках во время эффекторной фазы клеточного иммунного ответа, которая наступает после активации Т-клетки и представления антигена [28]. Считается, что нормальной физиологической функцией иммунного контрольного пути PD-1 является снижение активности Т-клеток в периферических тканях во время воспаления в ответ на инфекцию, чтобы минимизировать сопутствующее повреждение тканей. Путь иммунной контрольной точки PD-1 может использоваться некоторыми опухолями для подавления активности антиген-специфических Т-клеток в микроокружении опухоли, тем самым избегая противоопухолевого ответа, в связи с чем успешно синтезированы анти-PD-1 и анти-PD-L1-препараты.

Представителями данной группы препаратов, активно применяемых в терапии мПМКР, являются пембролизумаб и ниволумаб. Оба лекарственных средства представляют собой моноклональные антитела, связывающиеся с рецептором PD-1 и блокирующие его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2, высвобождая PD-1-опосредованный путь ингибирования иммунного ответа, включая противоопухолевый иммунный ответ [29]. Пембролизумаб первым из данной группы препаратов зарегистрирован в Российской Федерации в ноябре 2016 г., а уже месяц спустя, в декабре 2016 г., зарегистрирован ниволумаб. Оба препарата в настоящее время одобрены к применению при распространенном ПКР. Однако, несмотря на успехи применения данных препаратов, у ряда пациентов со временем развиваются иммуноопосредованные реакции, обусловленные механизмом действия анти-PD-1-терапии. Наиболее серьезными из них являются: аутоиммунные колиты, пневмониты, гепатиты, тиреоидиты и нефриты различной степени токсичности [30].

Следующим, еще более многообещающим, препаратом стал атезолизумаб. Данный препарат представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с рецептором PD-L1 на поверхности злокачественных клеток, что реализуется в неспособности опухоли инактивировать Т-лимфоцит и «ускользнуть» от иммунного надзора организма. Таким образом, атезолизумаб способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1 подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого иммунитета. Конкурентным преимуществом атезолизумаба является отсутствие подавления механизма защиты нормальных тканей от аутоиммунных реакций за счет сохранения взаимодействия PD-1 и PD-L2. Безопасность ингибиторов PD-L1 подтверждена в мета-анализе 125 клинических исследований иммунотерапии, суммарно включающем более 20 тыс. пациентов [31].

Схожим механизмом действия обладает другой ингибитор PD-L1 – авелумаб. Данный препарат непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Таким образом, авелумаб устраняет подавляющие эффекты PD-L1 в отношении цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, что приводит к восстановлению противоопухолевого Т-клеточного ответа. Эффективность лечения продемонстрирована в результатах III фазы исследования JAVELIN Renal 101 (NCT02684006), в котором комбинация авелумаб-акситиниб значительно улучшила медиану ВВП по сравнению с сунитинибом, увеличив ее более чем на 5 мес в общей популяции включенных в исследование пациентов: медиана ВВП при использовании комбинации авелумаб-акситиниб составила 13,8 мес, в то время как при использовании сунитиниба – 8,4 мес [32].

Другой широко изученной контрольной точкой является цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4, CD152), который относится к группе ингибирующих белков, экспрессируемых на CD4+ и CD25+регуляторных клетках. Данные крупных исследований показали высокую значимость этого антигена в качестве мишени для иммунотерапии [33]. CTLA-4 препятствует реализации иммунного ответа на этапе активации наивных Т-лимфоцитов в лимфатическом узле, что в здоровом организме проявляется в

предотвращении аутоиммунных реакций, однако присутствие данного белка на опухолевых клетках или их микроокружении приводит к остановке иммунного ответа и гибели лимфоцитов. Открытие описанного механизма изменило взгляд на принципы иммунотерапии в онкологии – концепция лекарственной стимуляции иммунного ответа поменялась на продвижение методов для устранения угнетающих факторов иммунного надзора [34].

Представителем данного класса иммуноонкологических препаратов, зарегистрированных для лечения мПМКР, является ипилимумаб – полностью гуманизированное моноклональное антитело, обладающее аффинностью к рецепторам CTLA-4, взаимодействие с которыми приводит к реактивации иммунного надзора и «включению» собственных противоопухолевых механизмов организма [35]. Устранение иммуносупрессивного влияния опухоли приводит к стимуляции противоопухолевой активности Т-лимфоцитов, что в конечном итоге выражается в улучшении показателей ОВ пациентов с ЗНО. Таким образом, уникальная особенность анти-CTLA-4-препаратов состоит в том, что они воздействуют не на опухоль, а на иммунную систему пациента, возвращая ей способность контроля над опухолью.

Однако, несмотря на явные успехи иммуноонкологической терапии, появление которой дало надежду больным мПМКР и позволило не только продлить жизнь пациентам, но и восстановить ее качество, сохраняется ряд нерешенных проблем. К ним относятся: выраженный разброс в ЧОО, отсутствие стойкого эффекта от применения у 80% пациентов, гиперпрогрессирование, длительность развития ответа, отсутствие валидированных тестов, направленных на выявление первичной и вторичной иммунорезистентности. Также при отсутствии распознаваемых антигенов и активации иммунных клеток опухоль остается невидимой для иммунной системы, что приведет к неэффективности иммунотерапии. Все изложенное диктует потребность в поиске новых препаратов и комбинаций для наилучшего лечения пациентов.

Комбинированная лекарственная терапия мПМКР

Несмотря на значительные успехи в лечении мПМКР, основными недостатками лечения таргетными препаратами остаются НЯ и развивающаяся в процессе лечения резистентность [36]. Прогрессирование происходит за счет разных механизмов, в том числе активации альтернативных сигнальных путей, а также привлечения модулирующих клеток [9, 37]. Проведенные исследования указывают на возможную роль сигнального пути PD-1/PD-L1 в развитии резистентности к антиангиогенной терапии. Так, применение сунитиниба и бевацизумаба приводит к увеличению экспрессии PD-L1 по сравнению с контрольной группой больных ПКР, не получавших таргетную терапию [38]. Кроме того, увеличивается экспрессия рецепторов PD-1 на цитотоксических лимфоцитах [15]. Вместе с тем установлено, что чаще на терапию ИТК отвечают опухоли с отсутствием экспрессии PD-L1 и PD-L2, т.е. экспрессия PD-L1 и PD-L2 являет собой негативные предиктивные факторы ответа на терапию [39].

Для преодоления развития резистентности и повышения эффективности таргетной терапии стали рассматривать различные комбинации препаратов. Однако далеко не все из них продемонстрировали преимущества в эффективности и безопасности. В предыдущие годы выполнены клинические исследования не менее 9 комбинаций таргетных препаратов в 1 и 2-й линиях терапии, но только одна из них продемонстрировала достижение конечных точек и зарегистрирована в РФ. В частности, в исследованиях сочетания темсиrolимуса и сорафениба в 1 и 2-й линиях терапии, бевацизумаба и эрлотиниба в 1-й линии, бевацизумаба и сорафениба в 1 и 2-й линиях не достигнута первичная конечная точка (ВВП) [40, 41]. Результаты исследований комбинации бевацизумаба и эверолимуса оказались разнонаправленными: в исследовании SCRI продемонстрирована хорошая переносимость комбинации в 1 и 2-й линиях терапии, при этом отмечена необходимость в дополнительных исследова-

ниях [42]. Однако во 2-м исследовании RECORD-2 первичная конечная точка (ВБП) не достигнута [43]. В связи с этим данная комбинация не зарегистрирована. Комбинация бевацизумаба и темсиrolимуса в 1 или 1 и 2-й линиях терапии исследовалась в рамках трех исследований. Исследования BEST (1, 2-я линии) и INTORACT (1-я линия) не достигли первичной конечной точки (ВБП) [40, 44]. Более того, в исследовании TORAVA 51% пациентов выбыли в связи с НЯ, обусловленными токсичностью данной комбинации [45].

Только комбинация мультикиназного ингибитора леватиниба и анти-mTOR-агента эверолимуса в рамках многоцентрового рандомизированного исследования с участием 153 пациентов из 37 центров в 5 странах мира продемонстрировала значимое увеличение ВБП по сравнению с монотерапией эверолимусом при терапии пациентов с распространенным ПКР во 2-й линии – после одной линии терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) [46]. Механизм действия леватиниба включает мощное ингибирование ангиогенеза и прямые противоопухолевые эффекты – ингибирование пролиферации и выживания опухолевых клеток за счет ингибирования VEGFR и FGFR, сигнального пути, опосредующего резистентность к VEGF-таргетной терапии. Таким образом, преодолевается устойчивость к ингибиторам VEGF/VEGFR [47–50]. На основании результатов исследования II фазы HOPE (205) данная комбинация зарегистрирована в России. Демонстрация значительных результатов в виде увеличения медианы ВБП до 14,6 мес (почти 3-кратного по сравнению с эверолимусом в монорежиме) и достижения почти у 1/2 (43%) всех пациентов ЧОО с приемлемым уровнем токсичности убедило FDA одобрить данную комбинацию, не дожидаясь проведения III фазы исследования препаратов [46].

При выборе таргетной терапии мПКР 1-й линии важно учитывать переносимость лечения, обусловленную профилем токсичности препаратов. Так, все ИТК способны повышать риск артериальной гипертензии, что требует подбора адекватной гипотензивной терапии и регулярного мониторинга сердечно-сосудистой системы. При этом перечень токсических проявлений у каждого ИТК сугубо индивидуален. Прием сунитиниба зачастую ассоциирован с тяжелой гематологической токсичностью, для терапии пазопанибом характерна выраженная печеночная токсичность, а при назначении сорафениба зачастую наблюдается возникновение ладонно-подошвенного синдрома. Таким образом, назначение таргетной терапии мПКР требует персонализированного подхода к ведению больных и регулярного контроля НЯ, что позволяет не только получить максимальный эффект от лечения, но и минимизировать побочные действия препаратов.

Успешное применение иммунотерапии у пациентов с мПКР дало толчок к изучению эффективности комбинации ингибитора PD-1 и ИТК. Установлено, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) блокирует представление опухолевых антигенов практически на каждом этапе: на этапе захвата антигена APC, на этапе представления, на этапе активации самих APC и Т-лимфоцитов, на этапе миграции Т-лимфоцитов к опухоли, а также на этапе атаки этих Т-лимфоцитов на клетки опухолевой ткани. Соответственно, высказано предположение о том, что блокада VEGF (либо лиганда, который циркулирует в крови, либо рецептора, который находится на поверхности клеток) может способствовать увеличению эффективности иммунотерапии (рис. 1). Это теоретическое обоснование способствовало проведению ряда клинических исследований, которые впоследствии продемонстрировали преимущество данного подхода в лечении мПКР. Важной особенностью, обнаруженной при практическом использовании данных комбинаций, стало выявление корреляции между ответом на терапию ИТК VEGFR и экспрессией PD-L1/L2 и PD-1 – при отсутствии PD-L1 на опухолевых клетках число ответивших на антиангиогенную терапию достигало 47%, а при его наличии данный показатель составлял 12,5% [51]. Таким образом доказано, что экспрессия PD-L1/L2 на опухолевых клет-

ках является негативным предиктивным фактором ответа на терапию ИТК.

Исследование III фазы JAVELIN Renal 101 показало, что в сравнении с сунитинибом комбинация авелумаба (ингибитор PD-L1) с акситинибом (анти-VEGFR) снижает риск прогрессирования заболевания или смерти на 31%, а также увеличивает ВБП на 5,4 мес в общей популяции пациентов с распространенным ПКР [32].

В исследовании III фазы Immotion 151, сравнившем эффективность сочетания атезолизумаба (ингибитор PD-L1) с бевацизумабом (анти-VEGFR) против терапии сунитинибом у ранее не леченных пациентов с мПКР, продемонстрировано увеличение медианы ОБ от 0,8 (у PD-L1 отрицательных пациентов) и 7,1 (у PD-L1 положительных больных) до 14,2 мес для участников с высоким уровнем экспрессии генов ангиогенеза и эффекторных Т-клеток [52]. При этом частота НЯ 3–4-й степени токсичности ниже в группе атезолизумаб-бевацизумаб 5% по сравнению с 8% в группе сунитиниба. Однако, несмотря на опубликованные результаты о приемлемой токсичности, в реальной клинической практике данная комбинация не применяется из-за выраженных НЯ у пациентов. Прием бевацизумаба тесно связан с протеинурией, угрозой кровотечения и слабостью, в то время как атезолизумаб провоцирует проявления кожной и гастроинтестинальной токсичности, реже – аутоиммунные эндокринопатии (аутоиммунный гипопаратиреоз, тиреоидит, поражение надпочечников), нефропатии, гепатиты, нейропатии.

Другим примером успешного лечения больных мПКР является исследование KEYNOTE-426, которое оценивало влияние совместного применения пембролизумаба (анти-PD-1) с акситинибом (ингибитор VEGFR) против сунитиниба у пациентов, не получавших ранее терапию по поводу светлоклеточного мПКР. Однолетняя ОБ в этих группах составила 89,9 и 78,3%, а 18-месячная ОБ – 82,3 и 72,1% соответственно. Медиана ВБП достигла отметки в 15,1 мес в группе комбинированной терапии и 11,1 мес в группе сунитиниба. Примечательным оказался вывод о том, что преимущества связки пембролизумаб-акситиниб наблюдались во всех подгруппах вне зависимости от прогноза пациента и статуса PD-L1 [53].

Необходимо также упомянуть исследование 111/KEYNOTE-146, в котором оценивались результаты лечения комбинацией леватиниба (анти-VEGF/VEGFR) с пембролизумабом (анти-PD-1) у пациентов с мПКР, ранее получавших и не получавших иммуноонкологическую терапию. ЧОО на 24-ю неделю составила 72,7% в группе ранее не леченных пациентов и 55,8% для больных, ранее получавших терапию ингибиторами контрольных точек. Наиболее распространенным НЯ 3-й степени стала артериальная гипертензия, регистрировавшаяся у 21% больных. Серьезные НЯ произошли у 25% пациентов: отмечено 3 случая смерти, связанных с лечением (кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, внезапная смерть и пневмония) [54]. Данное исследование наглядно демонстрирует необходимость стратификации пациентов в зависимости от анамнеза предыдущего лечения и важность тщательного наблюдения за больными в процессе терапии.

Одно из последних исследований терапии мПКР, представленное на симпозиуме по раку мочевого пузыря в 2021 г., – CLEAR (NCT02811861) – продемонстрировало успешные результаты лечения. Среди рандомизированных исследований комбинированных режимов терапии рПКР результаты CLEAR – самые высокие по показателю ЧОО, процента полного ответа на лечение и ВБП на комбинации леватиниба с пембролизумабом. Исследование сравнивало эффективность терапии комбинациями препаратов леватиниб (анти-VEGF/VEGFR) с пембролизумабом (анти-PD-1) против леватиниба с эверолимусом (ингибитор mTOR) и против сунитиниба. ВБП составила 23,9 мес при использовании комбинации леватиниб-пембролизумаб, для сочетания леватиниб-эверолимус данный показатель составил 14,7 мес, а у пациентов в группе сунитиниба – 9,2 мес. Длительность ответа также оказалась максимальной в группе леватиниб-пембролизумаб (25,8 мес), ниже в группе лен-

Рис. 1. Комбинированный механизм действия ингибиторов тирозинкиназы и иммуноонкологических препаратов.
Fig. 1. Combined mechanism of action of tyrosine kinase inhibitors and immunooncological drugs.

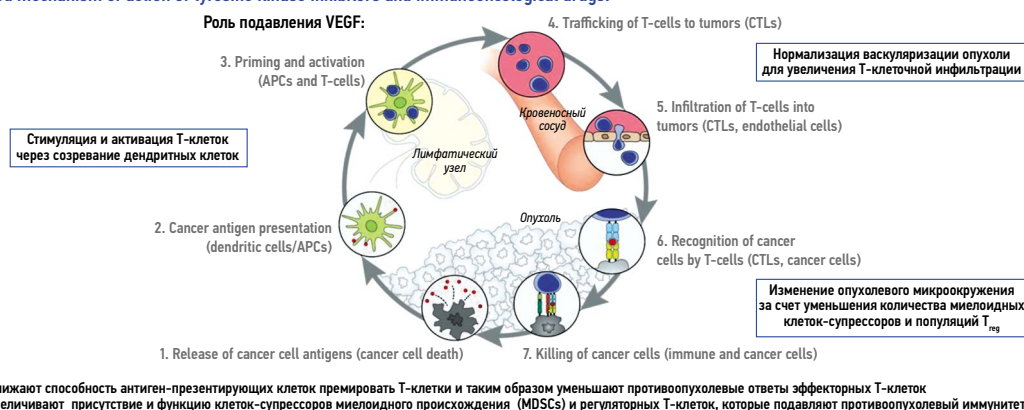
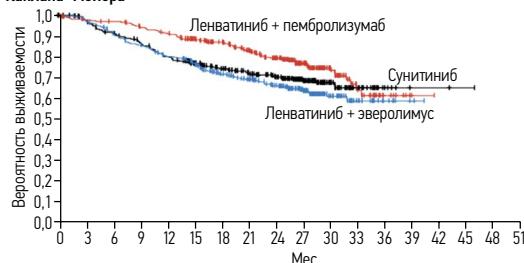


Рис. 2. Исследование CLEAR III фазы. ОВ и длительность ответа: а – кривые Каплана-Мейера для ОВ; б – кривые Каплана-Мейера для длительности ответа у пациентов, достигших ответов. Засечки соответствуют цензурированию данных. Обозначение «NE» говорит о невозможности расчетной оценки, а «NR» – о том, что показатель не был достигнут.

Fig. 2. Phase III CLEAR study. Overall survival and duration of response: а – Kaplan-Meier curves for OS; б – Kaplan-Meier curves for duration of response in responding patients. The serifs correspond to data censoring. The designation "NE" indicates the impossibility of a calculated assessment, and "NR" indicates that the indicator was not achieved.

а Анализ ОВ по методу Каплана-Мейера



Медиана ОВ (95% ДИ)

Мес	
Ленватиниб + пембролизумаб	NR (33,6–NE)
Ленватиниб + эверолимус	NR (NE–NE)
Сунитиниб	NR (NE–NE)

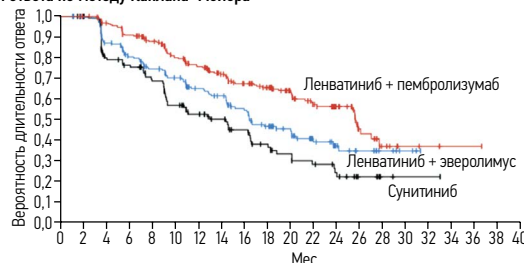
Отношение рисков смерти (сравнение ленватиниба + пембролизумаба и сунитиниба)
0,66 (95% ДИ 0,49–0,88); $p=0,005$

Отношение рисков смерти (сравнение ленватиниба + эверолимуса и сунитиниба)
1,15 (95% ДИ 0,88–1,50); $p=0,30$

Число пациентов в популяции риска

Ленватиниб + пембролизумаб	355	342	338	327	313	280	253	222	188	129	66	26	10	2	0
Ленватиниб + эверолимус	357	346	321	299	277	246	205	183	154	109	46	22	8	2	0
Сунитиниб	357	332	307	289	264	236	207	186	160	112	60	25	7	2	1

б Анализ длительности ответа по методу Каплана-Мейера



Медиана длительности ответа (95% ДИ)

Мес	
Ленватиниб + пембролизумаб	25,8 (22,1–27,9)
Ленватиниб + эверолимус	16,6 (14,6–20,6)
Сунитиниб	14,6 (9,4–16,7)

Число пациентов в популяции риска

Ленватиниб + пембролизумаб	252	250	234	215	197	172	153	131	112	101	83	63	45	23	9	4	3	1	1	0
Ленватиниб + эверолимус	191	186	159	142	125	113	93	83	65	50	39	27	18	11	6	3	0			
Сунитиниб	129	125	91	82	73	57	47	40	33	25	20	17	13	7	2	1	1	0		

ватиниб-эверолимус (16,6 мес), а в группе сунитиниба составила 14,6 мес (рис. 2). Медиана ОВ оказалась равной во всех трех группах, однако риск смерти ниже на 34% при использовании комбинаций по сравнению с монотерапией сунитинибом [55].

Еще одной из недавно (28 июля 2021 г.) одобренных схем лечения мПКР стала комбинация кабозантиниба с ниволумабом. Проведенное исследование III фазы CheckMate 9ER сравнило указанное сочетание против сунитиниба у пациентов, ранее не получавших лечение. Результаты показали увеличение медианы ВВП на 8,7 мес в группе комбинированной терапии, а также снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 48%. ЧОО также выше на 28,3% у пациентов, получавших связку кабозантиниб-ниволумаб, при этом медиана ОВ в данной группе пациентов до сих пор не достигнута, что позволяет надеяться на получение новой высокоэффективной опции в лечении мПКР [56].

Наконец, стоит упомянуть результаты лечения мПКР комбинацией иммуноонкологических препаратов. В исследовании CheckMate 214 оценивалось применение ниволумаба (анти-PD-1) с ипилимумабом (анти-CTLA-4) у ранее не леченных больных с распространенным или мПКР в сравнении с сунитинибом. Почти 1/2 пациентов, получавших комбинацию из двух иммунотерапевтических препаратов, переступили 5-летний порог выживаемости после начала лечения в рамках исследования. Для пациентов с промежуточным и плохим прогнозом медиана ОВ в группе ниволумаба-ипилимумаба составила 47 мес и 26,6 мес – в группе сунитиниба [57]. В группе, получавшей двойную иммунотерапию, больше пациентов с полным ответом (11% в сравнении с 2%). Таким образом, применение комбинаций иммуноонкологических препаратов показывает крайне обнадеживающие результаты в лечении больных и требует продолжения активного изучения.

Заключение

В заключение хочется отметить, что проведенные на сегодняшний день исследования доказывают значительную эффективность комбинаций противоопухолевых препаратов в сравнении со стандартной терапией мПР. Это обусловлено мультимодальным механизмом действия. Так, комбинированная таргетная терапия лenvатинибом и эверолимусом обеспечивает за счет лenvатиниба двухуровневый блок внутриклеточной передачи патологического сигнала на уровне рецепторов ростовых факторов VEGFR 1–3, PDGFR α , FGFR 1–4 и терминального звена цепи AKT-TSC1/2-mTOR, ответственных за резистентность к антиангиогенной терапии. Эверолимус при этом добавляет эффективности за счет преодоления резистентности и отсекающего пути, связанного с молекулой mTOR.

Необходимо отметить преимущества комбинации ИТК (лenvатиниба) и ингибитора PD-1 (пембролизумаба). Как показано выше, лenvатиниб высокоэффективен в 1-й линии терапии мПР, но при этом увеличивается экспрессия PD-L1 и PD-L2. Экспрессия PD-L1 и PD-L2 ассоциирована с васкулярной инвазией опухоли и более высоким уровнем VEGF. Клетки ПКР и микроокружения оказывают иммуносупрессивное действие, выделяя цитокины, способствующие увеличению числа иммунных клеток-супрессоров и снижению числа цитотоксических Т-лимфоцитов. Ингибируя ангиогенез, лenvатиниб способствует уменьшению содержания в опухоли клеток-супрессоров и увеличению числа цитотоксических Т-лимфоцитов. При этом пембролизумаб обеспечивает реактивацию противоопухолевого иммунного ответа. Таким образом, комбинация лenvатиниба и пембролизумаба обладает синергетическим эффектом и подходит пациентам всех групп прогноза, что подтверждено результатами исследования CLEAR, являющимися самыми высокими на сегодняшний день. Комбинация лenvатиниба и пембролизумаба – уникальная опция, которая поможет пациентам получить самую длинную 1-ю линию в лечении рПР. А отсутствие данных по ОБ может давать надежду пациентам на самую высокую продолжительность жизни.

Успехи применения ингибиторов контрольных точек достоверно увеличили продолжительность жизни больных в 3 раза по сравнению с цитокинотерапией, которая являлась «золотым стандартом» еще 10–15 лет назад. Однако до сих пор остаются нерешенными проблемы переносимости терапии и формирования лекарственной резистентности. Это требует дальнейшего научного изучения механизмов формирования и функционирования микроокружения, понимания процессов образования сосудистой сети, оксигенации и пролиферации, что позволит проводить отбор больных для создания и применения новых видов терапии мПР, включая их комбинации.

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.

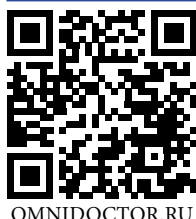
Финансирование. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании Эйсай. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Funding source. This article was supported by Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI:10.3322/caac.21492
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNI OI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMI Ts radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian)].
- Abe H, Kami T. Recent advances in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2013;20(10):944–55. DOI:10.1111/iju.12187
- Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379:417–27.
- Buti S, Brighenti M, Bongiovanni C, et al. Role of chemotherapy with gemcitabine plus 5-fluorouracil and chemoimmunotherapy in metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Immunother.* 1997;30(7):780–6. DOI:10.1097/CJI.0b013e31814fb2ec
- Носов Д.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С. Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов. *Онкоурология.* 2014;(3):12–21 [Nosov DA, Voroshilova EA, Sayapina MS. Current idea of an algorithm for drug treatment and optimal succession of using targeted drugs. *Cancer Urology.* 2014;10(3):12–21 (in Russian)].
- Folkman J, Merle E, Abernathy C, Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med.* 1971;133(2):275–88. DOI:10.1084/jem.133.2.275
- Jet M, Henkel C, Schuchardt M, Tolle M. Anti-VEGF Drugs in Eye Diseases: Local Therapy with Potential Systemic Effects. *Curr Pharm Des.* 2015;21(24):3548–56. DOI:10.2174/1381612821666150225120314
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584–590. DOI:10.1200/JCO.2008.20.1293
- Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Antiangiogenic therapies for high-grade glioma. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(11):610–20. DOI:10.1038/nrneuro.2009.159
- Miletic H, Niclou SP, Johansson M, Bjerkvig R. Anti-VEGF therapies for malignant glioma: treatment effects and escape mechanisms. *Expert Opin Ther Targets.* 2009;13(4):455–68. DOI:10.1517/14728220902806444
- di Tomaso E, London N, Fuja D, et al. P DGF-C induces maturation of blood vessels in a model of glioblastoma and attenuates the response to anti-VEGF treatment. *PLoS One.* 2009;4(4):e5123.
- Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell.* 2007;11(1):83–95.
- Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nature reviews.* *Cancer.* 2008;8(8):592–603. DOI:10.1038/nrc2442
- Guislain A, Gadiot J, Kaiser A, et al. Sunitinib pretreatment improves tumor-infiltrating lymphocyte expansion by reduction in intratumoral content of myeloid-derived suppressor cells in human renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2015;64(10):1241–50. DOI:10.1007/s00262-015-1735-z
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115–24.
- European Medicines Agency. Votrient (pazopanib) 200 mg filmcoated tablet: summary of product characteristics. 2016. Available at: <http://www.ema.europa.eu>. Accessed: 07.11.2016.
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. Votrient (pazopanib) tablets: US prescribing information. 2016. Available at: <https://www.pharma.us.novartis.com>. Accessed: 07.11.2016.
- Kumar R, Crouthamel MC, Rominger DH, et al. Myelosuppression and kinase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitors. *Br J Cancer.* 2009;101(10):1717–23.
- Beaumont JL, Salsman JM, Diaz J, et al. Quality adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *Cancer.* 2016;122(7):1108–15.
- Sonpavde G, Hutson TE, Rini BI. Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17:741–8.
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:1931–9.
- Motzer RJ, Escudier B, Powles T, et al. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2018;118(9):1176–8.
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370(9605):2103–11. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61904-7

25. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2137-43. DOI:10.1200/JCO.2009.26.5561; PMID: 20368558
26. Coulie P, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, Boon T. Tumor antigens recognized by T-lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:135-46.
27. Champiat S, Dercle L, Ammari S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):1920-8.
28. Deleuze A, Deleuze A, Saout J, et al. Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: The Future Is Now. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):25-32. DOI:10.3390/ijms21072532
29. Kammerer-Jacquet SF, Deleuze A, Saout J, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 Pathway in Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1692. DOI:10.3390/ijms20071692
30. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther*. 2017;6:51-71.
31. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. 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
32. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1103-15. DOI:10.1056/NEJMoa1816047
33. Linsley PS, Wallace PM, Johnson J, et al. Immunosuppression in vivo by a soluble form of the CTLA-4 T cell activation molecule. *Science*. 1992;257(5071):792-5. DOI:10.1126/science.1496399
34. Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. *Oncologist*. 2008;13(4):2-9. DOI:10.1634/theoncologist.13-S4-2
35. Motzer RJ, Jeon YK, Cho YM, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-13. DOI:10.1056/NEJMoa1510665
36. Greulich H, Chen TH, Feng W, et al. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and-resistant EGFR mutants. *PLoS Med*. 2005;2:e313.
37. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061-8.
38. Liu XD, Hang A, Zhou L, et al. Resistance to antiangiogenic therapy is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(9):1017-29.
39. Shin SJ, Jeon YK, Cho YM, et al. The association between PD-L1 expression and the clinical outcomes to vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Oncologist*. 2015;20(11):1253-60.
40. Flaherty KT, Manola JB, Pins M, et al. BEST: A randomized Phase II study of vascular endothelial growth factor, RAF kinase, and mammalian target of rapamycin combination targeted therapy with bevacizumab, sorafenib, and temsirolimus in advanced renal cell carcinoma – A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2804). *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2384-91. DOI:10.1200/JCO.2015.60.9727
41. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:4536-41.
42. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA, et al. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2131-6.
43. Ravaud A, Barrios S, Anak O, et al. Randomized phase II study of first-line everolimus (EVE)+ bevacizumab (BEV) versus interferon alfa-2a (IFN)+ BEV in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): RECORD-2. *Ann Oncol*. 2012;23:ix258.
44. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):752-9. DOI:10.1200/JCO.2013.50.5305
45. Negrier, Gravis G, Péro D, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):673-80.
46. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized, phase II, open-label, multicenter trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(15):1473-82. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00290-9
47. Tohyama O, Matsui J, Kodama K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res*. 2014;6(38747):1-13.
48. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell*. 2014;6(1):1-13.
49. Ho TH, Liu XD, Huang Y, et al. The impact of FGFR1 and FRS2α expression on sorafenib treatment in metastatic renal cell carcinoma. *BMC cancer*. 2015;15(1):1-7.
50. Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, et al. Targeting FGFR signaling in cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(12):2684-94.
51. Shin SJ, Jeon YK, Cho YM, et al. The association between PD-L1 expression and the clinical outcomes to vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Oncologist*. 2015;20(11):1253-60. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0151
52. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, et al. Final overall survival and molecular analysis in IMmotion151, a phase 3 trial comparing atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *JAMA Oncol*. 2022;8(2):275-80. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.5981
53. Powles T, Plimarch ER, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC): phase III KEYNOTE-426 study. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl. 7S):abstr.543.
54. Lee CH, Shah AY, Rasco D, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with either treatment-naïve or previously treated metastatic renal cell carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): a phase 1b/2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):946-58. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00241-2
55. McDonald R. CLEAR study readout shows survival enhancement with lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in frontline RCC. Conference ASCO Genitourinary Cancers Symposium. February 14, 2021.
56. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:829-41. DOI:10.1056/NEJMoa2026982
57. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-90. DOI:10.1056/NEJMoa1712126



Статья поступила в редакцию / The article received: 07.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022

Злокачественный рефрактерный приапизм при уротелиальном раке. Клиническое наблюдение

Н.А. Огнерубов^{✉1,2}, Т.С. Антипова³

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

²ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;

³ООО «ПЭТ-Технологии», Тамбов, Россия

Аннотация

Обоснование. Злокачественный приапизм представляет собой болезненное уплотнение и эрекцию полового члена за счет метастатической опухолевой инфильтрации. Вторичное поражение полового члена злокачественными опухолями является редким событием. Это свидетельствует о прогрессировании основного заболевания и неблагоприятном исходе. Чаще всего источником метастазов в половой член являются опухоли уrogenитальной области: предстательная железа – 33%, мочевого пузыря – 30%, почки – 8% и желудочно-кишечный тракт – 8%.

Цель. Описать случай злокачественного рефрактерного приапизма у больного с опухолью мочевого пузыря.

Материалы и методы. Под наблюдением находился пациент 49 лет, которому проведено комплексное лечение по поводу низкодифференцированного рака мочевого пузыря стадии IIIB pT4aN3M0. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) выполнена на томографе Optima PET/CT 560 (GE).

Результаты. Больному по поводу низкодифференцированного рака мочевого пузыря выполнена трансуретральная резекция с последующим проведением 3 циклов неoadъювантной полихимиотерапии по схеме гемзар + цисплатин. После развития рецидива произведено оперативное вмешательство в объеме цистпростатэктомии, тазовой лимфаденэктомии, уретрэктомии и операции Брикера. При гистологическом исследовании в мочевом пузыре – разрастания низкодифференцированного уротелиального рака, прорастающего все слои с инвазией в семенные пузырьки и ткань предстательной железы. Через 7 мес после хирургического лечения в области корня полового члена появились боли тянущего характера, уплотнение и увеличение его в размерах. Интенсивность этих проявлений нарастала в течение 2 нед. При объективном исследовании половой член увеличен в размерах, плотный, ригидный, болезненный при пальпации. По данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ диагностировано метастатическое поражение полового члена, осложненное приапизмом.

Заключение. Злокачественный приапизм встречается редко. Причиной его развития чаще всего служат опухоли уrogenитального тракта, в частности уротелиальный рак. Для рефрактерного приапизма характерно нарастание местных проявлений с течением времени. ПЭТ/КТ с 18-ФДГ является методом выбора для диагностики злокачественного приапизма.

Ключевые слова: половой член, метастазы, рак мочевого пузыря, злокачественный приапизм, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Злокачественный рефрактерный приапизм при уротелиальном раке. Клиническое наблюдение. Современная Онкология. 2022;24(2):200–203. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201444

Введение

Метастазирование может происходить путем распространения, включая ретроградный ток, а также прямым переходом злокачественных опухолей в половой член, является редким состоянием с плохим прогнозом. Средняя продолжительность жизни этих пациентов составляет 9–14,5 мес [1–3].

Первое описание метастатического поражения полового члена сделал С. Eberth в 1870 г., и с тех пор в мировой литературе описано более 500 случаев.

Самыми частыми первичными опухолями, сопровождающимися метастатическим поражением полового члена, являются уrogenитальные – 70% и желудочно-кишечные новообразования – 21% [3–6].

Половой член имеет обильное кровоснабжение с наличием сосудистых связей с соседними органами. Тем не менее механизмы его поражения не ясны. Метастазирование может происходить распространением по артериальным, венозным и лимфатическим сосудам, включая ретроградный ток, прямым переходом опухолевых клеток из окружающих тканей, а также включая ятрогенную имплантацию [5, 7, 8].

Наиболее распространенным симптомом метастатического поражения полового члена является приапизм, который наблюдается у 20–53% больных [5, 9]. Термин «злокачественный приапизм» впервые применил А. Реасос в 1938 г. [10].

Мы наблюдали пациента после комплексного лечения по поводу уротелиального рака мочевого пузыря стадии IIIB pT4aN3M0 с метастазом в половой член с развитием злокачественного рефрактерного приапизма.

Клинический случай

Пациент Е., 49 лет. Считает себя больным с декабря 2019 г., когда после эпизода гематурии выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза. По передней и правой боковой стенке мочевого пузыря обнаружены множественные папиллярные опухолевые разрастания размерами до 0,4×1,0 см, регионарные лимфатические узлы не увеличены. Выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря. При гистологическом исследовании удаленных опухолей обнаружен низкодифференцированный уротелиальный рак G3 с периваскулярной инвазией и вращением в мышечный слой. Учитывая распространенность опухолевого процесса, пациенту проведено 3 цикла неoadъювантной полихимиотерапии по схеме: гемзар + цисплатин. После этого от продолжения дальнейшего лечения пациент отказался.

Через 7 мес диагностирован местный рецидив заболевания с метастазами в лимфоузлы таза, по поводу чего выполнено оперативное вмешательство в объеме цистпро-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», зам. глав. врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592; Author ID: 632250

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

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Derzhavin Tambov State University, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN code: 3576-3592; Author ID: 632250

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

Malignant refractory priapism in case of urothelial cancer. Case report

Nikolai A. Ognerubov^{1,2}, Tatiana S. Antipova³

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;

³"PET-Technology" Ltd, Tambov, Russia

Abstract

Background. Malignant priapism is a painful lesion and persistent erection of the penis due to metastatic infiltration by a neoplasm. Secondary penile malignancy, as a consequence of metastatic disease, is a rare event. This indicates the progression of the main disease and an unfavorable outcome. Most cases of metastatic penile cancer are from the urogenital region: the prostate – 33%, the urinary bladder – 30%, the kidneys – 8% and gastrointestinal tract – 8%.

Aim. To describe the case of malignant refractory priapism in bladder cancer patient.

Materials and methods. A 49-year-old patient with pT4aN3M0 stage IIIB low-grade bladder cancer received the complex treatment and was under observation. Combined 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) using GE Healthcare Optima PET/CT 560 scanner was performed.

Results. The patient with poorly differentiated bladder cancer underwent transurethral resection followed by 3 cycles of neoadjuvant polychemo-therapy using Gemzar plus cisplatin scheme. The surgery concerning cystoprostatectomy, pelvic lymphadenectomy, urethrectomy and the Bricker operation was performed after the development of relapse. The histological examination of the bladder tissue showed the presence of poorly differentiated urothelial cancer, invading all the layers with invasion into the seminal vesicles and prostate. The lesion in the root of the penis that were growing and associated with the tensive pain was diagnosed 7 months after the surgical treatment. The intensity of these manifestations was increasing within 2 weeks. During the physical examination the penis was enlarged, solid, rigid and painful on palpation. According to 18F-FDG PET/CT study the metastatic penile cancer complicated with priapism was diagnosed.

Conclusion. Malignant priapism is a rare condition. The most often cause of malignant priapism development is urogenital tract tumors, in particular urothelial cancer. Refractory priapism is characterized by the increase of the local manifestations over time. 18F-FDG PET/CT is the method of choice for the diagnosis of malignant priapism.

Keywords: penis, metastases, bladder cancer, malignant priapism, combined positron emission tomography and computed tomography

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS. Malignant refractory priapism in case of urothelial cancer. Case report. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):200–203. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201444

статэктомии, тазовой лимфаденэктомии, уретрэктомии и операции Брикера.

При гистологическом исследовании в мочевом пузыре имеется разрастание низкодифференцированного уротелиального рака, прорастающего все слои с инвазией в семенные пузырьки и ткань предстательной железы. В правой доле предстательной железы обнаружен очаг сопутствующей ацинарной аденокарциномы, по Глиссону 7 (3+4) баллов. В 3 лимфоузлах выявлены метастазы низкодифференцированного рака. Установлен диагноз: рак мочевого пузыря стадии IIIB pT4aN3M0.

Какие-либо специальные методы лечения в адьювантном режиме не проводились. Больной находился на диспансерном наблюдении. При очередном визите через 7 мес после операции у пациента появились тянущие боли в области корня полового члена, отечность, уплотнение и увеличение его в размерах. Указанные симптомы, с его слов, появились 2 нед назад, а интенсивность их постепенно нарастала.

При объективном обследовании обнаружен увеличенный в размерах, плотный, ригидной консистенции половой член, болезненный при пальпации на всем протяжении. Поверхность кавернозных тел местами неровная. Паховые лимфатические узлы не увеличены.

При ультразвуковом исследовании полового члена обнаружена отечная утолщенная кожа в области корня. Кровоток сохранен.

По данным МРТ полового члена выявлена неоднородная интенсивность сигнала в кавернозных телах со сниженным поглощением контраста ближе к лонному сочленению.

Пациенту выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ). На МР, аксиальной и сагитальной КТ и ПЭТ/КТ-проекциях в кавернозных телах полового члена с двух сторон, ближе к корню полового члена, на протяжении до 33 мм отмечается симметричная фиксация радиофармпрепарата (РФП), коэффициент максимального стандартизированного накопления SUV_{max} составил 9,82. Другая зона повышенной фиксации РФП циркулярного характера обнаружена на протяжении

кавернозных тел в дистальном направлении, длиной до 80 мм, SUV_{max} 12,44 с признаками приапизма (рис. 1).

С учетом анамнеза заболевания и результатов ПЭТ/КТ больному установлен диагноз: рак мочевого пузыря стадии IIIB pT4aN3M0, состояние после комплексного лечения, метастаз в половой член, злокачественный приапизм. От предложенной биопсии и специальных методов лечения пациент отказался.

Приведенный случай представляет интерес в связи с тем, что причиной злокачественного рефрактерного приапизма послужил низкодифференцированный уротелиальный рак мочевого пузыря спустя 7 мес после хирургического лечения. Приапизм сохранялся на протяжении 2 нед без признаков нарушения кровоснабжения полового члена. ПЭТ/КТ является методом выбора постановки диагноза злокачественного приапизма и уточнения степени распространенности опухолевого процесса.

Обсуждение

Вторичное поражение полового члена при злокачественных новообразованиях – редкое явление. В доступной литературе оно представлено, как правило, единичными сообщениями [11–17].

В 2021 г. D. Xing и соавт. опубликовали результаты структурированного анализа литературы по частоте локализации первичной опухоли при метастатическом поражении полового члена. С этой целью они использовали базу данных Medline, а также сообщения о случаях за период с января 1940 по декабрь 2018 г. При этом авторы выявили 42 случая метастатического поражения полового члена при уrogenитальном и колоректальном раке, раке пищевода, немелкоклеточном раке легкого. Рак предстательной железы послужил причиной метастатического поражения в 13/31% случаев, второе место занимает рак мочевого пузыря – 9/27,4% (табл. 1).

В конце прошлого столетия F. Duboscq и соавт. (1998 г.) опубликовали анализ литературных данных, где привели 88 случаев первичных опухолей, послуживших причиной развития злокачественного приапизма при метастатическом поражении полового члена [18]. Тем не менее как по нозологи-

ческим вариантам, так и по статистическим результатам они являются практически одинаковыми с предыдущим исследованием.

В приведенном наблюдении причиной метастатического поражения полового члена с развитием злокачественного приапизма послужил низкодифференцированный уротелиальный рак, который развился спустя 7 мес после оперативного лечения в объеме цистпростатэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией, уретрэктомией и операцией Брикера.

На страницах печати представлено подобного рода наблюдение в виде рефрактерного приапизма. Так, M. da Silva и соавт. (2021 г.) изложили случай 79-летнего мужчины с приапизмом двухнедельной длительности. За 3 года до события ему выполнена радикальная цистпростатэктомия. При гистологическом исследовании диагностированы уротелиальная карцинома мочевого пузыря высокой степени злокачественности и сопутствующая аденокарцинома простаты [11].

V. Prabhuswamy и соавт. (2019 г.) описали злокачественный приапизм у 75-летнего пациента через 6 мес после радикальной цистэктомии с формированием илеокондуита по поводу переходноклеточного рака мочевого пузыря. Клинически у больного диагностирован приапизм с набуханием кавернозных тел, без признаков ишемии [15].

Подобное сообщение после радикальной цистпростатэктомии опубликовали F. Al-Mufarrej и соавт. (2006 г.). Они расценили приапизм как признак рецидива уrogenитального рака [19].

В отечественной литературе весьма необычное наблюдение по длительности приапизма опубликовали Р.Д. Галимов и соавт. (2014 г.). У пациента 71 года рефрактерный злокачественный приапизм развился через 6 мес после левосторонней гемиколэктомии, выполненной по поводу рака сигмовидной кишки стадии IV. Длительность злокачественного приапизма при этом составила 4 нед [20].

Клиническая манифестация метастатического поражения полового члена сопровождается болевым синдромом, появлением опухолевых образований в виде плотных узелков в теле члена, изменениями кожи, а также симптомами поражения нижних мочевыводящих путей и, как правило, злокачественным приапизмом, который наблюдается у 20–53% пациентов [2, 12, 13, 15]. Тем не менее боль не является основным симптомом заболевания. При ее наличии она локализуется в основном в области члена [21].

В приведенном случае у пациента первые клинические проявления в виде болей тянущего характера появились в области корня члена с последующим его уплотнением и увеличением на протяжении 14 дней.

Среди методов медицинской визуализации метастатического поражения полового члена используют ультразвуковое исследование с доплерографией, МРТ [12, 22, 23]. По мнению авторов, каждый способ имеет свои преимущества и ограничения, тем самым не может дать однозначного ответа в сложных клинических случаях [15].

Важным исследованием, позволяющим дифференцировать ишемический и неишемический приапизм, является интракавернозный анализ газов крови [15, 24].

В последние годы конкурентным методом диагностики стала гибридная технология – ПЭТ/КТ, которая позволяет оценить истинную распространенность опухолевого процесса. При этом в качестве РПП применяют ¹⁸F-ФДГ, а также ⁶⁸Ga-PSMA [1, 13].

Для морфологического подтверждения диагноза применяются интракорпоральная аспирационная биопсия и соп-биопсия.

Лечение злокачественного приапизма на сегодняшний день остается весьма сложной задачей и, как правило, носит паллиативный характер, направленный на улучшение качества жизни. Это обусловлено отсутствием рекомендаций из-за небольшого количества наблюдений, в связи с чем выбор лечебных опций носит эмпирический характер.

Для этих целей применяют различные хирургические манипуляции, такие как пункция кавернозных тел, шун-

Рис. 1. Пациент Е., 49 лет. На МРП, аксиальной и сагитальной КТ, ПЭТ/КТ проекциях в кавернозных телах полового члена, с двух сторон, ближе к корню, отмечается симметричная фиксация РПП на протяжении до 33 мм, SUV_{max} 9,82. В дистальном направлении отмечается зона повышенной фиксации РПП циркулярного характера на протяжении до 80 мм, SUV_{max} 12,44 с признаками приапизма.

Fig. 1. A 49-year-old patient E. MIP and axial and sagittal computed tomography, positron emission tomography/computed tomography images show symmetrical uptake of radiopharmaceutical measuring 33 mm (SUV_{max} 9.82) in penile corpora cavernosa on both sides, closer to the root of the penis. In the distal direction, there is a region with increased uptake of radiopharmaceutical (SUV_{max} 12.44) measuring 80 mm, associated with signs of priapism.



тирующие операции, кавернозотомия, бужирование кавернозных тел, а также частичная или тотальная пенэктомия [3, 12, 25]. В ряде случаев используют химиотерапию и таргетную терапию, которые позволяют получить некий контроль над болезнью. В последние годы появились сообщения о применении иммунотерапии ингибиторами PDL1 – пембролизумаб.

В литературе имеются данные об эффективной высокодозной паллиативной лучевой терапии приапизма, обусловленного раком предстательной железы, позволяющей контролировать течение болезни [16, 26].

Заключение

Злокачественный приапизм встречается редко, носит характер описания отдельных случаев. Причиной развития злокачественного приапизма в подавляющем большинстве случаев являются первичные опухоли уrogenитального тракта. Среди них лидируют мочевой пузырь и предстательная железа. В приведенном случае причиной приапизма послужил низкодифференцированный уротелиальный рак мочевого пузыря.

Таблица 1. Локализация первичной опухоли при метастатическом поражении полового члена [16]
Table 1. The localization of the primary tumor in case of metastatic tumors of the penis [16]

Локализация	Абс.	%
Аденокарцинома предстательной железы	13	31
Уротелиальный рак мочевого пузыря	9	21,4
Почечно-клеточный рак	5	11,9
Немелкоклеточный рак легкого	4	9,5
Аденокарцинома прямой кишки	3	7,1
Рак слепой кишки	2	4,8
Рак мочеоточника	1	2,4
Рак пищевода	1	2,4
Хондросаркома	1	2,4
Хондрома	1	2,4
Меланома	1	2,4
Лимфома	1	2,4

Для клинической картины рефрактерного злокачественного приапизма характерно нарастание местных проявлений в течение времени, в представленном случае – на протяжении 14 дней. При этом преобладают болевой синдром и уплотнение полового члена.

ПЭТ/КТ с ¹⁸-ФДГ является методом выбора диагностики злокачественного приапизма, поскольку она позволяет оценить метаболическую и структурную визуализацию всего тела. Это дает возможность персонализированного выбора

лечебной тактики. Наличие приапизма указывает на прогрессирование опухолевого процесса с неблагоприятным прогнозом.

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 patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kamleshwaran KK, Balasundararaj BKP, Jose R, Shinto AS. Penile metastasis from prostate cancer presenting as malignant priapism detected using gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography. *Indian J Nucl Med.* 2018;33:57-8. DOI:10.4103/ijnm.IJNM_107_17
- Cocci A, Hakenberg OW, Cai T, et al. Prognosis of men with penile metastasis and malignant priapism: a systematic review. *Oncotarget.* 2017;9:2923-30.
- Lin YH, Kim JJ, Stein NB, Khera M. Malignant priapism secondary to metastatic prostate cancer: a case report and review of literature. *Rev Urol.* 2011;13(2):90-4.
- Zhang K, Da J, Yao HJ, et al. Metastatic tumors of the penis: a report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e132.
- Mearini L, Colella R, Zucchi A, et al. A review of penile metastasis. *Oncol Rev.* 2012;6:e10. DOI:10.4081/oncol.2012.e10
- Eberth C. Krebsmetastasen des corpus cavernosum penis. *Virchows Archiv.* 1870;51:145-6.
- Triki W, Kacem A, Itami A, et al. Penile metastasis of colon carcinoma: A rare case report. *Urol Case Rep.* 2019;24:100875.
- Cherian J, Rajan S, Thwaini A, et al. Secondary penile tumours revisited. *Int Semin Surg Oncol.* 2006;3:33.
- De Luca F, Zacharakis E, Shabbir M, et al. Malignant priapism due to penile metastases: case series and literature review. *Arch Ital Urol Androl.* 2016;88:150-2. DOI:10.4081/aiua.2016.2.150
- Peacock AH. Malignant priapism due to secondary carcinoma in the corpora cavernosum. *Northwest Med.* 1938;37:143-5.
- da Silva MC, Vilares AT, Dias SC, et al. Penile Metastatic Disease Presenting as Malignant Priapism: A Case Report. *J Urol Surg.* 2021;8(4):297-9.
- Sibarani J, Syahreza A, Wijayanti Z, et al. Malignant priapismus induced by adenocarcinoma of the prostate. *Urol Case Rep.* 2020;29:101102.
- Lam KO, Huang J. Malignant priapism and germ cell tumour. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):e224. DOI:10.1016/s1470-2045(19)30075-0
- Aynaou M, Elhoumaidi A, Mhanna T, et al. Penile gangrene: an unusual complication of malignant priapism in a patient with renal cell carcinoma. *Pan Afr Med J.* 2019;34:130. DOI:10.11604/pamj.2019.34.130.20447
- Prabhswamy VK, Krishnappa P, Tyagaraj K. Malignant refractory priapism: An urologist's nightmare. *Urol Ann.* 2019;11(2):222-5.
- Xing DT, Yilmaz H, Hettige S, et al. Successful Treatment of Malignant Priapism by Radiotherapy: Report of a Case, Review of the Literature, and Treatment Recommendations. *Cureus.* 2021;13(8):e17287.
- Огнерубов Н.А., Огнерубова И.Н. Злокачественный приапизм. *Вестник ТГУ.* 2017;22(1):171-3 [Ognerubov NA, Ognerubova IN. Cancerous priapism. *Tambov University Reports.* 2017;22(1):171-3 (in Russian)].
- Dubocq FM, Tefilli MV, Grignon DJ, et al. High flow malignant priapism with isolated metastasis to the corpora cavernosa. *Urology.* 1998;51(2):324-6.
- Al-Mufarrej F, Kamel MH, Mohan P, Hickey D. Tricorporal priapism post-radical cystoprostatectomy: first sign of recurrent urogenital malignancy. *Int J Urol.* 2006;13:460-2.
- Галимов Р.Д., Иванцов А.О., Павлов Д.Г., и др. Приапизм, вызванный метастатическим поражением полового члена, при раке толстой кишки. Клиническое наблюдение. *Экспериментальная клиническая урология.* 2014;4:120-3 [Galimov RD, Ivantsov AO, Pavlov DG, et al. Priapizm, vyzvannyi metastaticheskimi porazheniem polovogo chlena, pri rake tolstoi kishki. Klinicheskoe nabludenie. *Eksperimental'nai klinicheskai urologiia.* 2014;4:120-3 (in Russian)].
- Osther PJ, Lontoff E. Metastasis to the penis: Case reports and review of literature. *Int Urol Nephrol.* 1991;23:161-7.
- Wong HL, Shi H, Koh LT. Solitary metastasis to the penis from prostate adenocarcinoma – a case report. *J Radiol Case Rep.* 2019;13:20-8. DOI:10.3941/jrcr.v13i12.3846
- Fujita N, Kurokawa R, Kaneshima R, et al. Patient with penile metastasis from prostate cancer and survival over 5 years: A case report with longitudinal evaluation using computed tomography and magnetic resonance imaging. *Radiol Case Rep.* 2021;16(6):1255-8.
- Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, et al. Priapism: Pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med.* 2010;7:476-500.
- Salonia A, Eardley I, Giuliano F. European Association of Urology guidelines on priapism. *Eur Urol.* 2014;65(2):480-9.
- Cante D, Franco P, Sciacero P, et al. Penile metastasis from prostate cancer: a case report. *Tumori.* 2014;100:0-6.

Статья поступила в редакцию /

The article received: 13.01.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 15.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Третья линия терапии больных метастатическим колоректальным раком: регорафениб или повторное назначение препаратов? Обзор литературы

И.В. Рыков^{✉1}, В.А. Чубенко²

¹ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН, Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

На сегодняшний день с целью контроля роста опухоли и попытки увеличения продолжительности жизни больных лечение метастатического колоректального рака предполагает непрерывную лекарственную терапию, так называемый подход "continuum of care". Особенностью является ограниченная доступность и недостаточное число 3-й и последующих линий лечения. Основными вариантами терапии резистентных форм метастатического колоректального рака в реальной практике являются чередование режимов химиотерапии, таргетных препаратов, назначение регорафениба. На выбор тактики лечения влияют состояние пациента, предшествующее лечение и его эффективность, молекулярный статус опухоли. Правильная последовательность использования таких подходов в настоящий момент четко не определена и является предметом множества дискуссий и ретроспективных исследований. В статье рассмотрены основные тенденции назначения таргетной антиангиогенной терапии для данной категории больных.

Ключевые слова: колоректальный рак, continuum of care, регорафениб, последовательность терапии, таргетная терапия

Для цитирования: Рыков И.В., Чубенко В.А. Третья линия терапии больных метастатическим колоректальным раком: регорафениб или повторное назначение препаратов? Обзор литературы. Современная Онкология. 2022;24(2):204–208. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201555

REVIEW

The third-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer: regorafenib or repeated administration of drugs? A review

Ivan V. Rykov^{✉1}, Viacheslav A. Chubenko²

¹Saint Petersburg Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;

²Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (oncology-oriented), Saint Petersburg, Russia

Abstract

To this date, the treatment of metastatic colorectal cancer involves continuous drug therapy, the so-called "continuum of care" approach in order to control of tumor growth and try to increase life expectancy for patients. The characteristic is the limited availability and insufficient number of third- and subsequent-line therapy. The main options for the treatment of resistant forms of metastatic colorectal cancer in real practice are the alternation of chemotherapy regimens, targeted drugs and the application of regorafenib. The choice of the treatment tactics is influenced by the patient's condition, the previous treatment and the efficacy, the molecular status of the tumor. The correct sequence of use of such approaches is currently not clearly defined and is the subject of many discussions and retrospective studies. The article discusses the main trends in the application of targeted antiangiogenic therapy for this category of patients.

Keywords: colorectal cancer, continuum of care, regorafenib, the sequence of therapy, targeted therapy

For citation: Rykov IV, Chubenko VA. The third-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer: regorafenib or repeated administration of drugs? A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):204–208. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201555

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Рыков Иван Владимирович** – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. отд.-нием онкологии и паллиативной помощи ФГБУЗ «СПб клиническая больница РАН». E-mail: rykov.ivan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8250-8144

Чубенко Вячеслав Андреевич – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. онкологическим химиотерапевтическим отд.-нием (противоопухолевой лекарственной терапии) солидных опухолей ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: vchubenko@me.com; ORCID: 0000-0001-6644-6687

[✉]**Ivan V. Rykov** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Hospital RAS. E-mail: rykov.ivan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8250-8144

Viacheslav A. Chubenko – Cand. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (oncology-oriented). E-mail: vchubenko@me.com; ORCID: 0000-0001-6644-6687

По распространенности колоректальный рак (КРР) занимает 3-е место в мире. Несмотря на определенный прогресс медицины в контексте этой медицинской проблемы, практически у всех пациентов с метастатическими формами рака развивается резистентность к проводимому лечению, а выбор 3-й и последующих линий терапии по-прежнему невелик [1].

Хотя КРР по-прежнему чаще всего диагностируется у пожилых людей, данные последней статистики говорят, что показатель заболеваемости КРР снижается примерно на 5% в год у взрослых в возрасте 65 лет и старше и уменьшается на 1,4% в год у взрослых в возрасте от 50 до 64 лет. Между тем уровень заболеваемости увеличивается почти на 2% в год у взрослых моложе 50 лет. Это увеличение в значительной степени связано с ростом количества случаев рака прямой кишки. Около 11% всех колоректальных диагнозов приходится на людей в возрасте до 50 лет [2].

Статистика развитых стран мира свидетельствует о неуклонном росте впервые выявленных случаев рака толстой и прямой кишки по сравнению со злокачественными опухолями любой другой локализации, кроме рака легкого. В мире в целом заболеваемость неодинакова: самые высокие показатели зафиксированы в Австралии и Новой Зеландии, Европе и Северной Америке, а самые низкие – в Африке, Центральной и Южной Азии. Такие географические различия, по всей видимости, определяются степенью влияния факторов риска КРР – особенностей диеты, вредных привычек, экологических факторов на фоне генетически обусловленной восприимчивости к развитию данного вида рака [2].

В России КРР занимает одну из ведущих позиций. Среди мужчин, заболевших злокачественными новообразованиями, КРР находится на 3-м месте после рака легкого и желудка, а среди женщин – после рака молочной железы и рака кожи. Тревожным фактом является высокий уровень летальности на 1-м году жизни после постановки диагноза, обусловленный тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III–IV стадии) уже имеют более 70% пациентов с раком ободочной кишки и более 60% пациентов с раком прямой кишки, при этом хирургическому лечению подвергнутся около 40% больных [3].

В США ежегодно регистрируют приблизительно 140 тыс. новых случаев болезни и около 50 тыс. летальных исходов по поводу КРР. Удивительно, но именно в США отмечается медленная, но постоянная тенденция к снижению заболеваемости КРР, а показатели выживаемости – одни из самых высоких в мире. Данные отчетности Национального института рака США показывают, что 61% пациентов с этим диагнозом преодолели 5-летнюю выживаемость [1].

Несмотря на активное развитие методов лечения онкологических заболеваний и появление новых опций терапии, включая таргетную и иммунотерапию, лечение КРР в 3-й и последующих линиях является проблемой. Это связано с ограниченным количеством доступных опций, зарегистрированных в России, и недостаточным количеством данных по применению уже существующих препаратов. Основными вариантами лечения в реальной практике являются чередование режимов химиотерапии, таргетных препаратов, назначение регорафениба. На выбор тактики лечения влияют состояние пациента, предшествующая терапия и ее эффективность, молекулярный статус опухоли.

В лечении метастатического КРР (мКРР) в значительной степени отказались от классического понимания «линий» в пользу так называемого «непрерывного подхода» – *continuum of care*. При таком подходе считается допустимым делать промежутки в лечении, проводить менее интенсивную поддерживающую терапию, а также возвращаться к ранее применявшимся химиопрепаратам, например в сочетании с другими биологическими агентами. Это является обоснованием для повторного назначения цитостатиков, если ранее отмечался положительный эффект от их применения.

Как правило, к 3-й линии терапии пациенту с мКРР уже назначены схемы химиотерапии, содержащие фторпирими-

дины с оксалиплатином и/или иринотеканом и таргетные препараты из группы анти-EGFR и анти-VGF. Эти препараты также могут использоваться в поддерживающем режиме: анти-EGFR (цетуксимаб и панитумумаб) для пациентов с диким типом *RAS/RAF* и антиангиогенные (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) совместно с химиотерапией.

Появляется все больше таких биомаркеров для лекарственного воздействия, как, например, микросателлитная нестабильность, слияние генов *NTRK*, *HER2*-экспрессия, мутация *KRAS G12C*. Соответственно, когортам пациентов с мКРР осуществляют индивидуализированное лечение в соответствии с молекулярным типом их опухоли. Но, к сожалению, на данный момент таких пациентов меньшинство, и возможности генетического тестирования позволяют проводить рутинно только анализ генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и оценивать *MSI* и *HER2* (для пациентов с диким типом *RAS/RAF*).

В случае развития резистентности к первым 2 линиям терапии современные рекомендации предлагают использовать несколько стратегий выбора дальнейшего лечения, включающих повторное назначение препаратов или схем, поиск редких и экспериментальных мишеней (*NTRK*, *MSI*, *MGMT*, *PIK3CA*, *ALK* и т.д.) и применение зарегистрированных препаратов 3-й линии – регорафениба и TAS-102 (не зарегистрирован в России) [4, 5].

Правильная последовательность использования таких подходов в настоящий момент четко не определена и является предметом множества дискуссий и ретроспективных исследований.

В работах, оценивающих эффективность применения ранее использованных схем, существуют разночтения в понятиях, но чаще всего выделяют 3 варианта повторного назначения препаратов [6]:

- если ранее на этом препарате было зарегистрировано прогрессирование (*rechallenge*, как правило, в отношении таргетных препаратов; *retreatment*, как правило, при использовании химиотерапии);
- если ранее применение было прервано не из-за прогрессирования, а, например, в связи с токсичностью или запланированным перерывом (*reinduction*).

Второй подход имеет наибольшую доказательную базу, включающую рандомизированные исследования. Классический пример реиндукции – это исследования *OPTIMOX1\2*, где оксалиплатин назначали вновь после запланированного перерыва при прогрессировании на поддерживающем использовании 5-Фторурацила [7].

Несмотря на то что большинство исследований включали группы пациентов с реиндукцией, во многих из них группы были смешанные, что затрудняет анализ.

В лечении пациентов с диким статусом рецептора *RAS* в реальной клинической практике часто прибегают к повторному назначению ингибиторов рецептора EGFR, речелленджу. Данный подход имеет научную обоснованность, но для его выбора требуется отбирать пациентов.

Одной из причин, почему не все получают пользу от повторного назначения анти-EGFR-препарата, является приобретенная во время лечения *KRAS*-мутация, из-за чего опухоль становится нечувствительна к воздействию на мишень EGFR. У части пациентов на фоне 2-й линии терапии вновь появляется чувствительный клон клеток.

В исследовании *CRICKET* для селекции пациентов ученые использовали жидкостную биопсию и продемонстрировали, что в случаях мутации *KRAS* в плазме опухоль была нечувствительна и результаты были хуже при терапии цетуксимабом. Те же пациенты с *RAS* дикого типа получали наибольшую пользу от речелленджа (рис. 1) [8].

В исследовании *CAVE* цетуксимаб + авелумаб назначали предлеченным пациентам, у которых отмечалась клиническая польза от анти-EGFR-препаратов в 1-й линии. Аналогично ученые показали, что наилучший эффект был у пациентов без мутаций *RAS/BRAF* в циркулирующей в плазме ДНК.

Данный метод недоступен для широкого применения в клинической практике, поэтому реально используются клинические данные, например длительность без предшествующей терапии анти-EGFR-препаратом. Так, в исследовании JACCRO CC-08 авторы продемонстрировали при повторном назначении цетуксимаба 3-месячную 44% выживаемость без прогрессирования (ВБП). Стоит, однако, отметить, что у пациентов с более длительным интервалом без цетуксимаба показатели эффективности были лучше – ВБП 4,6 мес против 2,1 мес, а общая выживаемость (ОВ) – 14,3 мес против 6,3 мес (рис. 2) [9].

Несколько ретроспективных и одорукавных проспективных исследований оценили возможность повторного использования химиопрепаратов. В исследовании II фазы М. Suenaga и соавт. (RE-OPEN) включили пациентов с резистентными формами заболевания, ранее получивших оксалиплатин и иринотекан и достигших контроля над болезнью (стабилизации или ответа) на 1-й линии терапии в течение минимум 6 мес. При повторном назначении оксалиплатин-содержащих режимов ВБП составила 3,2 мес (рис. 3), а ОВ – 9,8 мес. При этом частота ответа на лечение – 6,1% (рис. 4) [10].

В других аналогичных, в основном ретроспективных, исследованиях ВБП составляла от 1,7 до 9 мес, а ОВ – от 6 до 12 мес [11–14].

Такие существенные различия в результатах можно объяснить гетерогенностью включенных пациентов, поскольку не все из них получали стандартные линии терапии, и максимум прибавки к ВБП наблюдался в группах пациентов, где не было прогрессирования на одной из ранее проведенных линий терапии. Именно поэтому в клинических рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети речеллендж рассматривается как возможная опция, в случае если перерыв в лечении не был связан с прогрессированием (запланированный перерыв, предпочтения пациента или токсичность).

Для пациентов, которым ранее назначали фторпиримидин-, иринотекан-, оксалиплатин-содержащие режимы, анти-EGFR и антиангиогенные препараты, у которых отмечается прогрессирование заболевания на этом фоне, но сохраняется удовлетворительный соматический статус, оптимальной зарегистрированной опцией лечения является регорафениб.

Активность препарата при рефрактерном мКРР была показана в исследовании CORRECT, в котором 760 пациентов с прогрессированием заболевания после нескольких стандартных линий терапии были рандомизированы в группу наилучшей поддерживающей терапии плюс регорафениб (160 мг перорально 1 раз в день в течение 3 из 4 нед) или плацебо. Пациенты, получавшие регорафениб, имели умеренное, но статистически значимое увеличение медианы ОВ (6,4 по сравнению с 5 мес), а также лучший показатель контроля над заболеванием (41% против 15%). К сожалению, в группе регорафениба только у 1% пациентов отмечался частичный регресс опухоли, а токсичность 3–4-й степени была значимо выше.

Результаты исследования CORRECT также были подтверждены в группе пациентов с мКРР в азиатской популяции в исследовании CONCUR, в которое были включены 760 пациентов, ранее получавших оксалиплатин, иринотекан, фторпиримидины, анти-VGF- и анти-EGFR-препараты (при отсутствии RAS-мутации). Группа пациентов, получавших регорафениб, имела достоверно большие ВБП и ОВ в сравнении с группой плацебо (ВБП – 3,2 и 1,7 мес, отношение рисков – ОР 0,31; $p < 0,0001$; ОВ – 8,8 и 6,3 мес в группе регорафениба и плацебо соответственно, ОР=0,55; $p = 0,0002$); рис. 5 [15].

Позже несколько исследований реальной клинической практики также показали эффективность регорафениба вне зависимости от статуса RAS/RAF и ранее проведенного лечения.

Принимая во внимание высокую частоту возможных нежелательных явлений на фоне терапии при использовании

Рис. 1. Модель Каплана-Мейера: а – оценка ВБП; б – оценка ОВ в соответствии со статусом RAS и BRAF циркулирующей ДНК опухоли (цДНК).

Fig. 1. Kaplan–Meier estimates of progression-free survival (a) and overall survival (b) according to RAS and BRAF circulating tumor DNA (ctDNA) status.

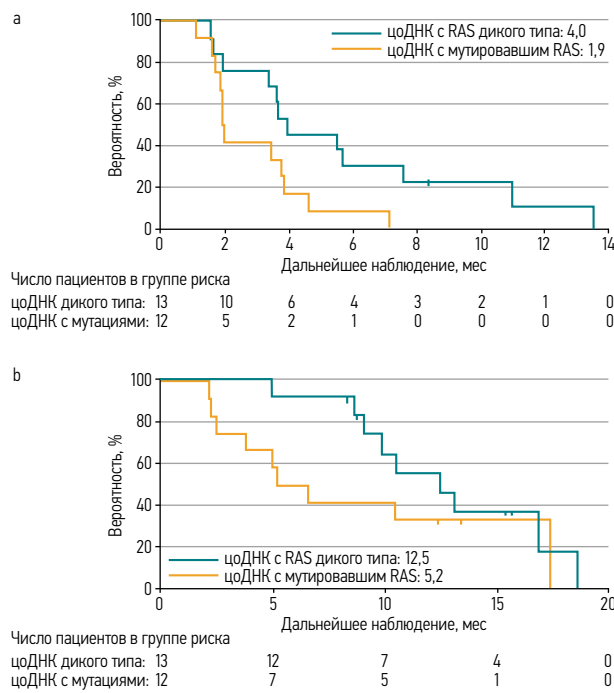


Рис. 2. Оценка по длительности интервала без цетуксимаба (ИБЦ):

а – медиана ВБП 4,6 мес в группе с длинным ИБЦ и 2,1 мес в группе с коротким ИБЦ (ОР 0,40; 95% доверительный интервал 0,18–0,86; $p = 0,020$); б – медиана ОВ 14,6 мес в группе с длинным ИБЦ и 6,3 мес в группе короткого ИБЦ (ОР 0,31; 95% доверительный интервал 0,13–0,74; $p = 0,008$).

Fig. 2. Progression-free survival (a) and overall survival (b) by cetuximab-free interval.

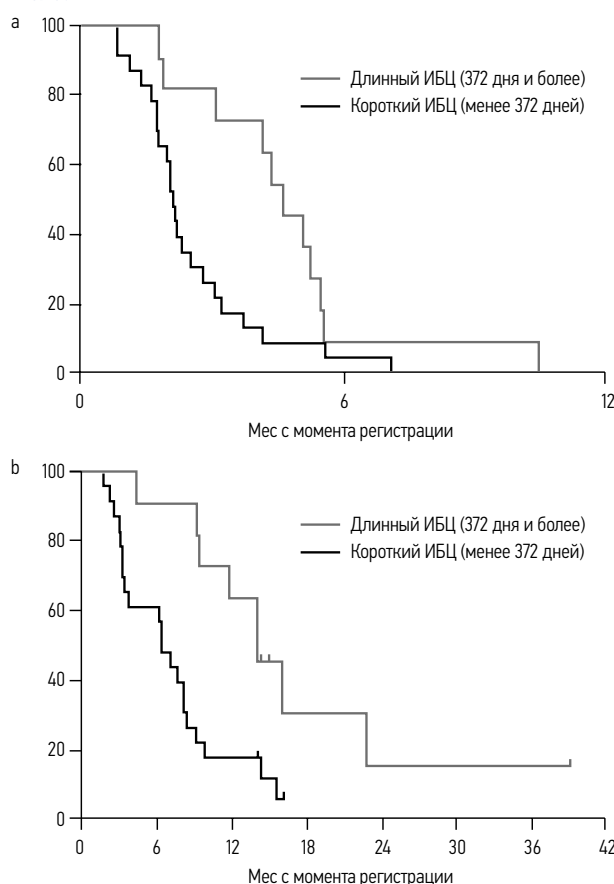


Рис. 3. ОВ после начала 1-й линии терапии (исследование RE-OPEN). Медиана ОВ – 300 дней, медиана ВБП – 98 дней.
Fig. 3. OS after the beginning of the first-line therapy (RE-OPEN study). The median OS is 300 days, the median PFS is 98 days.

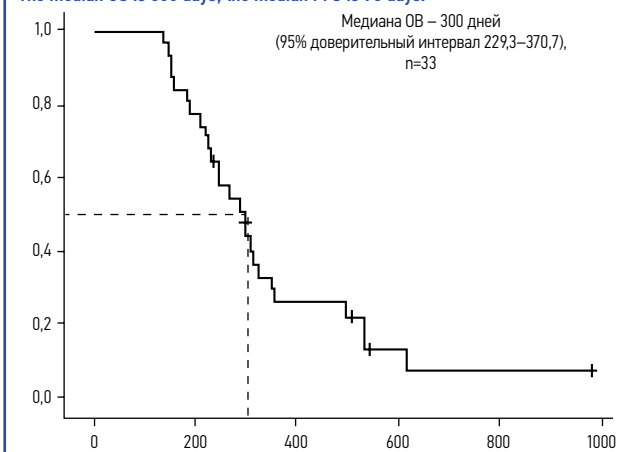
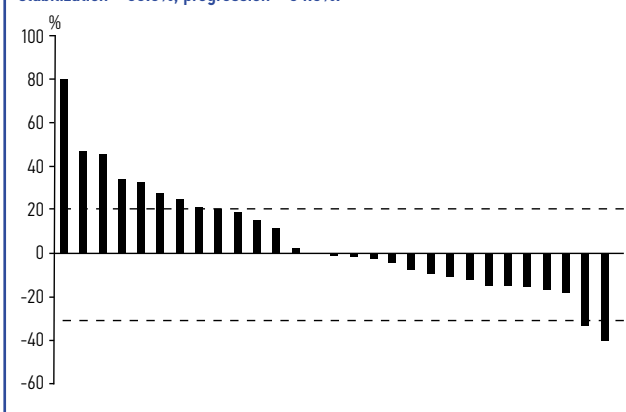


Рис. 4. Ответ на лечение у пациентов с реинтродукцией оксалиплатина (исследование RE-OPEN). Полный ответ – 0%, частичный ответ – 6,1%, стабилизация – 33,3%, прогрессирование – 54,5%.
Fig. 4. Response to treatment of patients using oxaliplatin reintroduction (RE-OPEN study). Complete response – 0%, partial response – 6.1%, stabilization – 33.3%, progression – 54.5%.



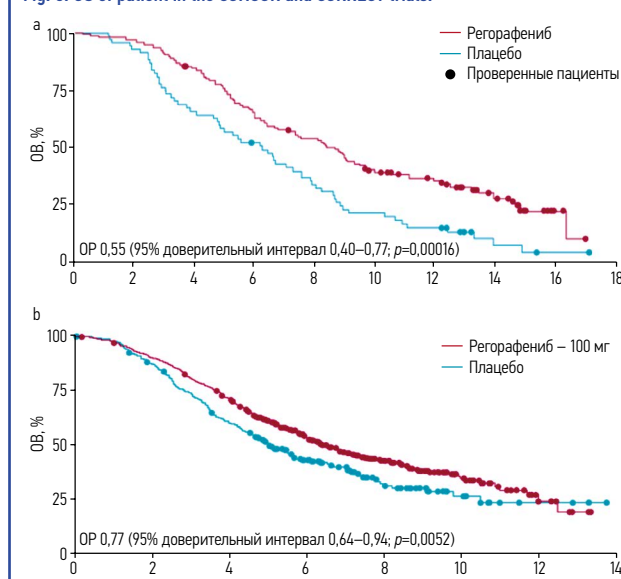
полных доз регорафениба, были проведены исследования по модификации терапии.

Постепенная эскалация доз позволила достичь меньшей токсичности при сохранении эффективности. В настоящее время подход с постепенной эскалацией дозы регорафениба наиболее часто применяется в клинической практике [4].

Одним из важных вопросов является последовательность использования опций терапии поздних линий, в частности порядок использования речелленджа или регорафениба. На сегодняшний день нет результатов проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих эти подходы.

В небольшом ретроспективном исследовании О. Köstek и соавт. [16] показано преимущество использования речелленджа в 3-й линии терапии у пациентов с мКРР. В исследование включали пациентов с ранее зарегистрированным ответом на лечение в течение минимум 3 мес, которые получили стандартные линии терапии. ВБП и ОВ при использовании повторного назначения ранее эффективных схем составили 9,2 и 12 мес против 3,4 и 6,6 мес для группы, получавшей регорафениб. Однако, учитывая ретроспективный характер выборки и отсутствие стратификации по причине прекращения предыдущих линий терапии, требуется провести рандомизированные проспективные исследования

Рис. 5. ОВ пациентов в исследовании CONCUR и CORRECT.
Fig. 5. OS of patient in the CONCUR and CORRECT trials.



для подтверждения этих результатов и определения оптимальной последовательности терапии.

Заключение

Несмотря на развитие резистентности к основным линиям терапии, многие пациенты при прогрессировании имеют удовлетворительный общесоматический статус и хотят продолжать лечение. Продолжение терапии позволяет увеличить выживаемость пациентов с резистентным мКРР. Наиболее оправданными представляются 3 основных стратегии – поиск новых мишеней с использованием таргетных препаратов, использование зарегистрированных препаратов для 3-й линии терапии (регорафениб) и повторное назначение ранее эффективных схем после их прекращения не по причине прогрессирования.

Оптимальная последовательность возможностей поздних линий терапии в настоящий момент не определена и должна определяться индивидуально, с учетом ранее проведенного лечения, состояния и предпочтения пациента.

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.

Конфликт интересов. Статья опубликована при научно-медицинской поддержке АО «Байер».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. GLOBOCAN 2020 (IARC). Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>/ Accessed: 14.02.2022.
- Трякин А.А. Место регорафениба в лечении метастатического колоректального рака. *Современная Онкология*. 2016;18(2):52-6 [Tryakin AA. The role of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2016;18(2):52-6 (in Russian)].
- Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Локализация первичной опухоли толстой кишки: есть ли принципиальные отличия? *Онкологическая колопроктология*. 2017;7(3):35-48 [Fedyanin MYu, Tryakin AA, Tjulandin SA. Localization of the primary tumor of the colon: are there essential differences? *Colorectal Oncology*. 2017;7(3):35-48]. DOI:10.17650/2220-3478-2017-7-3-35-48
- Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-1):330-72 [Fedyanin Mlu, Achkasov SI, Bolotina LV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka obodochnoi kishki i rektosigmoidnogo soedineniia. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2021;11(3s2-1):330-72 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Updates in Version 1.2022 of the NCCN Guidelines for Colon Cancer from Version 3.2021.
- Hanovich E, Asmis T, Ong M, Stewart D. Rechallenge Strategy in Cancer Therapy. *Oncology*. 2020;98(10):669-79. DOI:10.1159/000507816
- Chibaudel B, Maingault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5727-33. DOI:10.1200/JCO.2009.23.4344
- Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for Patients with RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer with Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):343-50. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5080
- Masuishi T, Tsuji A, Kotaka M, et al. Phase 2 study of irinotecan plus cetuximab rechallenge as third-line treatment in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: JACCRO CC-08. *Br J Cancer*. 2020;123(10):1490-5. DOI:10.1038/s41416-020-01042-w
- Suenaga M, Mizunuma N, Matsusaka S, et al. Phase II study of reintroduction of oxaliplatin for advanced colorectal cancer in patients previously treated with oxaliplatin and irinotecan: RE-OPEN study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3099-108. DOI:10.2147/DDDT.S85567
- Yang Q, Huang Y, Jiang Z, et al. Rechallenge of oxaliplatin-containing regimens in the third- or later-line therapy for patients with heavily treated metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;11:2467-73. DOI:10.2147/OTT.S154220
- Fernandes GDS, Braghiroli MI, Artioli M, et al. Combination of Irinotecan, Oxaliplatin and 5-Fluorouracil as a Rechallenge Regimen for Heavily Pretreated Metastatic Colorectal Cancer Patients. *J Gastrointest Cancer*. 2018;49(4):470-5. DOI:10.1007/s12029-017-0001-3
- Townsend AR, Bishnoi S, Broadbridge V, et al. Rechallenge with oxaliplatin and fluoropyrimidine for metastatic colorectal carcinoma after prior therapy. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(1):49-52. DOI:10.1097/COC.0b013e31823fe40e
- Sgouros J, Aravantinos G, Dragasis S, et al. Reintroduction of irinotecan and oxaliplatin as a combination (IROX regimen) in heavily pretreated colorectal cancer patients – A single-center experience. *FCO*. 2013;4(3):13-8.
- Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):619-29. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70156-7
- Köstek O, Hacıoğlu MB, Sakin A, et al. Regorafenib or rechallenge chemotherapy: which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(1):115-22. DOI:10.1007/s00280-018-3713-6



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022

Перспективы лечения нейрофиброматоза 1-го типа

Р.Н. Мустафин✉

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – аутосомно-доминантный наследственный опухолевый синдром, встречающийся с частотой 1:3000 населения. Около 50% случаев болезни – спорадические, в результате вновь возникшей герминативной мутации в гене *NF1*. Продукт гена – онко-супрессорный белок нейрофибромин, оказывающий негативное регуляторное влияние на систему RAS-RAF-MEK-ERK. Пациенты сохраняют способность к деторождению, и распространенность болезни в человеческой популяции увеличивается. Именно поэтому перспективна разработка быстрых и эффективных методов диагностики мутации *NF1* в семьях с НФ1 для проведения вторичной пренатальной профилактики. Мутации в гене *NF1* играют роль также в спорадическом канцерогенезе и в развитии резистентности злокачественных опухолей к химиотерапии. Характерными проявлениями НФ1 являются множественные подкожные и кожные нейрофибромы, пигментные пятна на теле, скелетные аномалии, умственная отсталость, опухоли головного мозга и зрительных нервов. Серьезная проблема НФ1 – склонность к озлокачествлению плеksiформные нейрофибромы, развивающиеся у 50% больных и часто обезображивающие их внешность или сдавливающие жизненно важные органы. Сложность в лечении связана с вовлечением в патогенез НФ1 иммунной системы, поскольку в нейрофибромах обнаруживается большое количество дегранулирующих тучных клеток. Выбрасываемые при этом цитокины не обеспечивают должного противоопухолевого иммунного ответа, но стимулируют образование новых и рост существующих нейрофибром. В связи с этим одним из методов терапии предложен длительный прием кетотифена. Хирургическое удаление нейрофибром сопряжено с рецидивами и индуцированием роста новых опухолей, поэтому необходим поиск новых способов лечения НФ1. Описана комплексная терапия с применением кетотифена, Лидазы и Аевита для подавления роста нейрофибром при НФ1. Показана эффективность терапии опухолей при НФ1 с помощью АТФ-независимого ингибитора митоген-активируемой протеинкиназы. Однако для его широкого внедрения в клинику необходимы исследования на больших выборках больных, а также доступность лекарства для больных. Перспективна генная терапия, для разработки которой необходимы идентификация типа мутации в гене *NF1* у каждого индивида и использование специфических микроРНК.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, кетотифен, селуметиниб, лечение, митоген-активируемая протеинкиназа, мутации, нейрофиброматоз 1-го типа, плеksiформные нейрофибромы, таргетная терапия

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Перспективы лечения нейрофиброматоза 1-го типа. Современная Онкология. 2022;24(2):209–215.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201431

REVIEW

Prospects for the treatment of neurofibromatosis type 1: A review

Rustam N. Mustafin✉

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant hereditary tumor syndrome with a prevalence of 1:3000 in human population. About 50% of NF1 cases are sporadic due to newly emerging germline mutations in *NF1* gene. Protein product of *NF1* is a neurofibromin, which inhibits RAS-RAF-MEK-ERK system. The prevalence of *NF1* is increasing as patients are fertile. Therefore, it is important to use rapid diagnostic methods for *NF1* mutations in *NF1* families for prenatal prophylaxis. Mutations in *NF1* gene play roles in sporadic carcinogenesis and in development of cancer resistance to chemotherapy. Specific for NF1 are multiple subcutaneous and cutaneous neurofibromas, age spots, skeletal abnormalities, mental retardation, tumors of the brain and optic nerves. Half of patients with NF1 develop plexiform neurofibromas, which disfigure them or compress vital organs. The difficulty in treating NF1 is due to involvement of immune system, since a large number of degranulating mast cells are found in neurofibromas. Mast cells secrete cytokines that don't provide a proper anti-tumor immune response, but initiate formation and growth of new neurofibromas. Therefore, long-term administration of ketotifen was proposed for treatment of NF1 patients. Surgical removal of neurofibromas causes relapses and induction of the growth of new tumors; therefore, it is necessary to develop an effective therapy for NF1. The effectiveness of complex therapy of NF1 with use of ketotiphen, Lydase and Aevit, as well as monotherapy with an ATP-independent inhibitor of mitogen-activated protein kinase, has been described. For widespread clinical implementation of these methods, it is necessary to conduct studies on large sample of patients, as well as to make medicines available for patients. Gene therapy may become promising in the treatment of NF1, which requires identification of the type of mutation in *NF1* gene in each individual and the use of specific microRNAs.

Keywords: malignant neoplasms, ketotifen, selumetinib, treatment, mitogen-activated protein kinase, mutations, neurofibromatosis type 1, plexiform neurofibromas, targeted therapy

For citation: Mustafin RN. Prospects for the treatment of neurofibromatosis type 1: A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):209–215.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201431

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Мустафин Рустам Наилевич** – канд. биол. наук, доц. каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ.
E-mail: ruji79@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4091-382X; SPIN-код: 4810-2535

✉ **Rustam N. Mustafin** – D. Sci. (Biol.), Bashkir State Medical University.
E-mail: ruji79@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4091-382X; SPIN code: 4810-2535

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – наследственный опухолевый синдром, встречающийся с частотой 1:3000 населения. Около 1/2 случаев НФ1 являются спорадическими, обусловленными герминативными гетерозиготными мутациями в онкосупрессорном гене *NF1*, остальные наследуются по аутосомно-доминантному типу. Ген *NF1* расположен на 17q11.2 и кодирует ГТФаз-активирующий белок нейрофибромин, который катализирует инактивацию RAS путем гидролиза гуанозинтрифосфата (ГТФ) в гуанозиндифосфат (ГДФ). Соответственно, мутации в гене *NF1* активируют RAS с последующей стимуляцией каскада «протоонкогенная серин/треониновая протеинкиназа (RAF) – митоген-активируемая протеинкиназа (MEK) – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (ERK)». Это ведет к развитию множественных кожных, подкожных и плексиформных нейрофибром (ПН), а также злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Характерными проявлениями НФ1 являются также пигментные пятна цвета «кофе с молоком» (café au lait macules), веснушчатость, гамартозы радужной оболочки (узелки Лиша) [2]. У 15–20% детей с НФ1 развиваются глиомы зрительных нервов (обычно в первые 10 лет жизни) [3], которые у 30–50% этих детей приводят к нарушению зрения [4]. Для 80% детей школьного возраста, страдающих НФ1, характерен дефицит не менее чем в одной когнитивной области от умеренной до тяжелой степени. Хотя интеллект нарушается незначительно, наблюдаются специфические изменения внимания, исполнительной функции, зрительно-пространственного восприятия и пространственной памяти. Это связано с повышенной активностью RAS, усиленным высвобождением γ -аминомасляной кислоты и сниженной синаптической пластичностью [5].

ПН развиваются у 50% больных НФ1, главным образом с рождения. Несмотря на гистопатологическую доброкачественность, ПН отличаются диффузным ростом и вызывают тяжелые осложнения, такие как боль, дисфункции и сдавление внутренних органов, неврологический дефицит, функциональные ограничения подвижности конечностей [6]. Около 8–13% ПН трансформируются в злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (malignant peripheral nerve sheath tumor – MPNST). Помимо потери гетерозиготности по гену *NF1* для MPNST характерны мутации в различных онкосупрессорных генах, включая *TP53*, *CDKN2A/B*, а также эпигенетические изменения. MPNST отличаются резистентностью к проводимой терапии и тяжелым течением (5-летняя выживаемость для MPNST составляет 50%) [1], являясь частой причиной смертности больных НФ1. Более того, мутации в гене *NF1* наблюдаются в 5–10% всех спорадических ЗНО [2] (до 90% для некоторых типов опухолей, таких как меланома) [7] и играют важную роль в развитии устойчивости этих опухолей к фармакотерапии [8–11]. Именно поэтому актуальной проблемой в современной медицине является поиск эффективных способов лечения опухолевого синдрома при НФ1, что может стать основой для терапии резистентных к химиотерапии спорадических неоплазий. Так, у пациентов с раком молочной железы, устойчивым к эндокринной терапии, показана эффективность фулвестранта с палбоциклибом при наличии мутаций *NF1* в исходной циркулирующей опухолевой ДНК [11]. Для разработки методов воздействия на опухоли, обусловленные изменениями в гене *NF1*, необходимо внедрение быстрых и универсальных методов выявления мутаций. Сложность заключается в больших размерах гена (61 экзон, 350 тыс. п. н.), отсутствии горячих точек мутагенеза и обнаружении изменений в любой области *NF1* [7]. Поэтому необходимо секвенирование всех экзонов и прилегающих интронных областей гена *NF1*. В настоящее время в базе данных Human Gene Mutation Database содержится информация о более 3000 различных мутаций в *NF1* как причине развития НФ1.

Особенности гена *NF1* и патогенеза НФ1

Продукт гена *NF1*, белок нейрофибромин, состоит из 2818 аминокислот [2]. Помимо GAP-связанного домена (GAP-related domain – GRD), который регулирует пути MAPK и PIK3/AKT/mTOR путем воздействия на их активатор RAS, нейрофибромин содержит другие функциональные домены, что является причиной сложного патогенеза НФ1. Так, при потере *NF1* репрессируется транскрипционный фактор ZNF423 и активируется связанный с эпителиально-мезенхимальным переходом фактор, что говорит о роли *NF1* в транскрипционной регуляции [12]. Левее GRD расположены цистеин-серин-богатый домен (cysteine-serine-rich domain – CSRD, связывается с dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 – DDAH1) и тубулин-связанный домен (tubulin-binding domain – TBD, взаимодействует с тубулином и leucine-rich pentatricopeptide motif-containing protein – LRPPRC). Правее GRD расположено несколько доменов: SEC14 (связывается с фосфолипидами и LIM-киназой 2); домен гомологии плекстрина (pleckstrin homology domain – PH, взаимодействует с валозинсодержащим белком и LIM-киназой 2); С-концевой домен (carboxy-terminal domain – CTD, связывается с дигидропиридиназ-связанным белком 2 – DPYSL2, киназой фокальной адгезии – FAK и DDAH1); синдекан-связанный домен (syndecan-binding domain – SBD, взаимодействует с синдеканом). Домены SEC14 и PH вызывают ингибирование LIM-киназы-2 с помощью RHO-ассоциированной протеинкиназы, которая модулирует актиновый цитоскелет [2].

Таким образом, ген *NF1* помимо непосредственной онкосупрессорной функции за счет GRD участвует в других клеточных системах, которые определяют многофункциональность нейрофибромин. Это выражается в сложности терапии НФ1, поскольку воздействия лишь на один определенный механизм патогенеза недостаточно. Помимо влияния на развитие спорадических ЗНО обнаружена взаимосвязь изменений в гене *NF1* с заболеваниями нервной системы и психическими расстройствами. Так, функциональный тетраплексиформный полиморфизм Alu-элемента (GXAlu) в интроне 27b гена *NF1* ассоциирован с аутизмом. Кроме того, выявлена значительная ассоциация GXAlu с умственной отсталостью без аутизма [13]. Обнаружено, что ген *NF1* является мишенью для белка interferon consensus sequence-binding protein (ICSBP), который усиливает пролиферацию миелоидных клеток в ответ на гемопоэтические цитокины. Для ICSBP-/- мышей характерно снижение уровня экспрессии нейрофибромин в клетках костного мозга [14], т.е., несмотря на онкосупрессорную функцию, нейрофибромин находится под регуляторным воздействием белка, необходимого для нормального гемопоэза. Соответственно, герминативные мутации в гене *NF1* могут привести к нарушению адекватных реакций иммунной системы. Действительно, в нейрофибромах обнаружено большое количество дегранулирующих тучных клеток (мастоцитов), которые не обеспечивают должного противоопухолевого эффекта иммунных клеток. Более того, вырабатываемые мастоцитами провоспалительные цитокины становятся инициаторами образования новых и роста существующих нейрофибром. В соответствии с этим в лечении НФ1 используется препарат стабилизатор мембран тучных клеток кетотифен [15].

Помимо мастоцитов аномальное иммунное микроокружение в нейрофибромах вследствие мутаций в гене *NF1* характерно для Т-лимфоцитов и макрофагов. При этом наблюдается взаимное потенцирование пролиферации опухолевых и иммунных клеток [4]. Так, *NF1*-/- клетки Шванна вырабатывают фактор стволовых клеток SCF, способствующий вербовке мастоцитов в опухолевое микроокружение. В то же время *NF1*+/- тучные клетки являются высокочувствительными к SCF [16]. *NF1*-/- клетки Шванна экспрессируют также протоонкоген c-kit (рецептор тирозинкиназы), который способствует дегрануляции тучных клеток вследствие активации PIK-3 путей [17]. В свою очередь активированные мастоциты стимулируют фибробласты для выработки повышенного ко-

личества коллагена и трансформирующего фактора роста β , что способствует росту опухоли. Сами $NF1$ -тучные клетки секретируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксные металлопротеиназы, стимулируя ангиогенез нейрофибром. Усиленный сигналинг RAS вызывает активацию Т-лимфоцитов, вырабатывающих воспалительные цитокины, которые стимулируют микроглию/макрофаги для секреции хемокинового лиганда CCL15 [4]. Другими словами, Т-клетки не обеспечивают адекватный противоопухолевый иммунный ответ, а наоборот, провоцируют рост опухолей. Данная особенность может быть связана с дефектом в работе иммунных клеток вследствие мутации в гене $NF1$. Об этом свидетельствует повышенный риск развития миелолейкоза у больных НФ1, при котором определяется инактивация 2-го аллеля гена $NF1$ в опухолевых клетках. Такие миелоциты становятся гиперчувствительными к GM-CSF, под действием которого происходит их усиленная пролиферация [18]. Хотя росту опухолей при НФ1 может способствовать и снижение количества определенных субклассов Т-лимфоцитов. Так, у пациентов с НФ1 с большим количеством нейрофибром определяются низкие уровни CD8+/CD27- и CD8+/CD57+ (которые вырабатывают интерферон γ – ИФН- γ) клеток по сравнению с больными с низкой опухолевой нагрузкой [19]. Это говорит о перспективе дифференцированного подхода в иммунотерапии НФ1 с возможным потенцированием специфических субклассов Т-лимфоцитов и применением эффективных агентов с противоопухолевой активностью, таких как ИФН- γ .

Выявлено отличие в составе иммунных клеток в разных типах нейрофибром при НФ1. Например, в тканях ПН определяется значительно меньшее количество В- и Т-лимфоцитов, NK-клеток по сравнению с глиомами зрительных нервов. Это свидетельствует не только о сложности патогенеза НФ1, но и об особенностях механизмов роста отдельных типов опухолей при данной болезни [20]. О специфической роли иммунной системы в развитии определенных типов новообразований при НФ1 свидетельствуют изменения концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови пациентов. Так, у больных НФ1 с наличием MPNST определяются более высокие концентрации белков insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP1) и regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES) по сравнению с больными НФ1 без MPNST. Кроме того, в плазме крови у больных НФ1 наблюдаются повышенные уровни рецептора эпидермального фактора роста (EGF), ИФН- γ , интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α по сравнению со здоровыми людьми [21]. Это свидетельствует о том, что в организме больного НФ1 происходят воспалительные изменения, которые способствуют образованию опухолей. О роли клеток иммунной системы в инициации и поддержании роста нейрофибром свидетельствует также повышение концентрации мидакина и фактора роста стволовых клеток в плазме крови при НФ1 [22].

Взаимосвязь $NF1$ с микроРНК как потенциальный путь таргетной терапии НФ1 и спорадических злокачественных опухолей

В различных спорадических ЗНО помимо мутаций в самом гене $NF1$ обнаружены эпигенетические альтерации гена $NF1$ за счет сверхэкспрессии микроРНК, специфически взаимодействующих с мРНК данного гена. С помощью репортерных анализов доказано, что miR-128, miR-137, miR-103 снижают уровни нейрофибромина путем комплементарного связывания с 3'-UTR $NF1$. Для головного мозга характерна глобальная экспрессия miR-128 и miR-137 с распределением, напоминающим экспрессию $NF1$ в различных тканях и в ходе развития нейронов. Это говорит о вероятных эпигенетических механизмах регуляции активности нейрофиброммина в центральной нервной системе. Наиболее высокий уровень miR-128, miR-137, miR-103 определен в нейронах, а наименьший – в астроцитах и клетках Шванна [23]. Показано, что нокдаун $NF1$ может значительно повышать уровни антиапоптотического белка myeloid cell leukemia 1

Таблица 1. МикроРНК, специфически влияющие на экспрессию гена $NF1$
Table 1. MicroRNAs specifically affecting $NF1$ gene expression

МикроРНК	Характерные клетки	Автор
miR-128, miR-137, miR-103	Нейроны нормального головного мозга	[23]
miR-514a	Линия клеток спорадической меланомы	[24]
miR-108	Клетки спорадического рака желудка	[25]
miR-125a-3p	Клетки спорадического моноцитарного лейкоза человека	[26]
miR-369	Клетки спорадического плоскоклеточного рака легкого	[27]
miR-641	Клетки спорадического немелкоклеточного рака легкого	[28]
miR-103a-3p		[29]
miR-27a-3p, miR-27b-3p	Кожные нейрофибромы и MPNST у больных НФ1	[31]

(MCL1). Этот эффект обусловлен ролью промотора $NF1$ в регуляции транскрипции miR-142-5p, мишенью которой является 3'-UTR гена MCL1. МикроРНК miR-142-5p является онкосупрессорной, ее уровни снижаются при колоректальном раке, плоскоклеточном раке легкого и раке печени. Кроме того, miR-142-5p значительно подавляет пролиферацию клеток при немелкоклеточном раке легкого за счет целевого воздействия на PIK3CA [12].

Анализ с люциферазным репортером показал, что ген $NF1$ является прямой мишенью для miR-514a, усиленная выработка которой в клеточных линиях меланомы ингибирует экспрессию $NF1$, что коррелирует с повышенной выживаемостью клеток. Так, miR-514a относится к кластеру микроРНК, вовлеченных в трансформацию меланоцитов и способствующих развитию меланомы; miR-514a экспрессируется в 69% всех линий клеток меланомы и лишь в 3% других ЗНО [24]. Для рака желудка характерна повышенная экспрессия miR-107, которая ингибирует мРНК гена $NF1$ за счет связывания с областью внутри 3'-UTR. Данная микроРНК вызывает прогрессирование рака желудка, а ее уровни коррелируют с размером опухоли и глубиной инвазии [25]. Ген $NF1$ является также прямой мишенью miR-125a-3p, которая способствует дифференцировке и апоптозу клеток линии моноцитарного лейкоза человека [26]. В плоскоклеточном раке легкого фибробласты стимулируют развитие опухоли и проявляют повышенную экспрессию miR-369, которая оказывает целевое воздействие на мРНК гена $NF1$. За счет этого потенцируются миграция и инвазия раковых клеток, так как активируются MAPK-сигнальные пути [27].

Резистентность немелкоклеточного рака легкого к химиотерапии с использованием нацеленных на рецепторы EGF (EGFR) ингибиторов тирозинкиназы может быть обусловлена низким уровнем нейрофиброммина. Это связано с повышенной экспрессией miR-641, которая ингибирует мРНК гена $NF1$ [28]. Сходным образом miR-103a-3p вызывает химиорезистентность к цисплатину при немелкоклеточном раке легкого путем воздействия на $NF1$ [29]. Повышенные уровни miR-27a-3p в глиомах способствуют резистентности к темозоломиду за счет целевого ингибирующего воздействия на $NF1$ [30]. При НФ1 в кожных нейрофибромах и в клеточных линиях MPNST определяются повышенные уровни miR-27a-3p и miR-27b-3p, которые способствуют пролиферации, миграции и инвазивной способности опухолевых клеток. Обе микроРНК непосредственно воздействуют на мРНК гена $NF1$ [31]. Полученные данные о роли различных микроРНК (табл. 1) в управлении экспрессии гена $NF1$ могут стать основой как для таргетной терапии специфических ЗНО, так и для лечения НФ1 путем стимуляции экспрессии нормального аллеля НФ1 [32].

Разработка генотерапии НФ1

Этиотропное лечение НФ1 без редактирования генома может включать в себя введение полноразмерного нормального гена *NF1* с использованием рекомбинантного аденоассоциированного вируса (rAAV), содержащего каскету экспрессии для замены мутантных аллелей и восстановления функции нейрофибромина. Однако вследствие больших размеров кДНК гена *NF1* (8500 п. н.) использование стандартных векторных систем доставки не представляется возможным. Поэтому в качестве альтернативы могут применяться усеченные варианты гена *NF1*, сохраняющие функциональные домены [32]. В 2019 г. на клеточных линиях MPNST и клеток Шванна человека показана эффективность восстановления RAS-ГТФазной активности за счет экспрессии GRD с использованием панели векторов аденоассоциированного вируса (AAV). В результате произошло выраженное подавление RAS специфичным для *NF1* путем [1]. Путем трансфекции изолированных доменов GRD, CSRD, LRD, CTD белка нейрофибромина в эксперименте на линии клеток нейрофибромы частично восстановлена нормальная функция клеток. Более того, последовательности рекомбинантного транскена могут быть сконструированы для кодирования усеченных функциональных белков, которые легко упаковываются в вирусные векторы [33]. Можно надеяться, что полученные результаты станут основой для внедрения в клинику генотерапии НФ1, поскольку для ряда моногенных болезней данный способ лечения показал свою эффективность.

Разрабатываются также альтернативные способы генотерапии НФ1. В частности, при нонсенс-мутациях, которые составляют до 20% причин развития НФ1 [32], используются подходы по подавлению терминации трансляции преждевременных стоп-кодонов (premature termination codons – PTC) в рамках считывания. Для этого проводят псевдоуридилирование PTC, ингибирование нонсенс-опосредованного распада мРНК и супрессорные тРНК [34]. Еще в 1996 г. при лечении муковисцидоза аминокликозидами показано, что низкие дозы гентамицина при нонсенс-мутациях в гене *CFTR* (образование стоп-кодона в 542 и 553 аминокислотных остатках белкового продукта) способствовали трансляции белка нормальной длины в объеме 25–35% от нормы. Данный эффект связан с близкородственным неправильным спариванием аминоксил-тРНК с преждевременным стоп-кодомом [35]: деоксистерптаминовое кольцо аминокликозидов, соединенное с несколькими аминокислотами, соединяется с центром декодирования рибосом (выполняет функцию корректуры для присоединения только родственных аминоксил-тРНК в пептидилтрансферазном центре рибосомы). Эффективность гентамицина в восстановлении экспрессии нормального белка при наличии преждевременного стоп-кодона доказана в экспериментах на мышцах в отношении миодистрофии Дюшенна, нефрогенного несахарного диабета, гемофилии, дегенерации сетчатки, рака ободочной кишки, синдромов Гарднера и Гурлера. К другим антибиотикам, подавляющим PTC, относятся негатамицин (связывается с малой субъединицей рибосомы), спирамицин, джозамицин и тилозин. Подавление PTC в клетках млекопитающих без воздействия на терминацию трансляции в нормальных стоп-кодонах вызывает PTC124, известный как аталурен. Данный агент показал свою эффективность в отношении восстановления трансляции нормальных белков на моделях различных моногенных болезней [34]. Противоопухолевым действием обладают также антибиотики из группы тетрациклинов, которые подавляют синтез белка в митохондриях опухолей, вызывая таким образом цитотоксический эффект. Кроме того, на культуре клеток MPNST больного НФ1 показано, что доксициклин в сочетании с фотодинамическим воздействием, вызванным 5-аминолевулиновой кислотой, оказывает выраженный цитотоксический эффект на опухолевые клетки [36]. Хотя подавление PTC показало свою эффективность в отношении онко-супрессорных генов при других наследственных опухолевых синдромах [34], в отношении НФ1 данных исследований

Рис. 1. Схема перспективных способов генной терапии НФ1.
Fig. 1. Scheme of promising methods for NF1 gene therapy.



не проводилось. Однако при глубоких интронных мутациях в гене *NF1*, вызывающих инсерции латентных экзонов в мРНК, экспериментальные исследования на линиях фибробластов и лимфоцитов показали эффективность антисмысловых олигомеров (antisense morpholino oligomers – АМО) для восстановления нормального сплайсинга. Специфические последовательности АМО комплементарно связываются с новыми 5'-сайтами сплайсинга, необходимыми для включения латентных экзонов, и подавляют их, предотвращая образование мутантной мРНК [37].

Предполагается использование методик, направленных на усиление транскрипции нормального аллеля гена *NF1*, поскольку НФ1 проявляется только у гетерозигот (гомозиготы гибнут внутриутробно из-за несовместимых с жизнью пороков развития) при помощи специфических белков или антисмысловых олигонуклеотидов [32]. Однако данных о применении подобных способов усиления экспрессии *NF1* в литературе не представлено. Перспективным современным методом генотерапии является методика с использованием CRISPR/Cas9 редактирования генов, которая успешно используется в лечении ЗНО, для выявления новых мишеней таргетной терапии, биомаркеров, а также механизмов лекарственной резистентности [38]. Хотя для НФ1 система CRISPR/Cas9 пока не планировалась для редактирования генома с целью восстановления функции гена *NF1*, данная методика использовалась для нокдауна *NF1* в эксперименте. В результате обнаружено, что нейрофибромин LAMTOR1-зависимым путем негативно регулирует mTOR. На рост и выживание дефицитных по *NF1* клеток влияет гиперактивация путей mTOR, а склонность к образованию опухолей этих клеток зависит от LAMTOR1, что может быть использовано в терапии НФ1 [39]. Однако клиническое применение ингибиторов mTOR (эверолимус) в лечении ПН при НФ1 не показало эффективности, что говорит о сложном патогенезе опухолевого синдрома при НФ1 [40]. На рис. 1 представлена схема перспективных способов генной терапии НФ1.

Эффективные способы лечения НФ1

Хотя хирургическое иссечение нейрофибром до сих пор остается одним из основных способов лечения опухолевого синдрома, данный способ не обеспечивает должного эффекта при НФ1. Это обусловлено не только высокой частотой рецидивов после операции, но также риском злокачественного перерождения ПН и иницированием образования и роста новых нейрофибром [41]. В связи с этим необходим поиск эффективных способов терапии опухолевого синдрома при НФ1. Разрабатывались методики, направленные на различные пути патогенеза болезни. Результаты оригинальных работ показали выраженные различия в эффективности отдельных препаратов. В 2016 г. опубликованы данные о лечении прогрессирующих глиом головного мозга низкой степени злокачественности у детей с НФ1 с помощью комбинации карбоплатина и винкристина. Показана большая эффектив-

ность терапии у 127 больных НФ1 по сравнению с 137 не страдающими НФ1 детьми [3]. Уменьшение объема ПН у больных НФ1 при использовании ингибитора киназ иматиниба мезилата достигнуто в 17% случаев [42], при применении пэг-ИФН- α – в 5% [43]. Противовоспалительный и антифиброзирующий препарат пирфенидон (разработан для борьбы с идиопатическим легочным фиброзом) подавлял рост ПН у 15% взрослых больных НФ1 [44], но не влиял на данный тип опухолей у детей с НФ1 [45]. Несмотря на низкий процент результатов, применение данных лекарств в клинике и влияние на опухолевый синдром даже у части больных позволяет надеяться на разработку более эффективных способов лечения НФ1 с учетом патогенеза болезни.

Патогенетическая терапия НФ1 может быть направлена на основной механизм, индуцирующий рост опухолей, – активацию RAS. Однако даже в данном направлении необходим поиск наиболее избирательных агентов, поскольку препараты, непосредственно подавляющие RAS-сигналинг, не показали значимого эффекта в клинике. Применение типифарниба (ингибитор фарнезилтрансферазы, блокирующий RAS) на выборке из 62 больных НФ1 не показало значительного изменения времени прогрессирования ПН по сравнению с плацебо [46]. Несмотря на это, наиболее значительные результаты в клинике у больных НФ1 получены при назначении ингибиторов MEK для лечения ПН и низкодифференцированных глиом. Первым препаратом, одобренным Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, в терапии НФ1 стал селуметиниб [47], который представляет собой небольшую молекулу, действующую как АТФ-независимый ингибитор MEK (MEK-киназы 1 и 2), являющейся ключевым медиатором активации пути RAS/RAF/MER/ERK (усиленном при НФ1) [6]. В 2016 г. опубликованы данные E. Dombi и соавт. о результатах лечения 24 детей с НФ1 с помощью селуметиниба. Наиболее распространенными токсическими эффектами стали угревая сыпь, бессимптомное повышение креатинкиназы, поражение желудочно-кишечного тракта. Пероральный прием лекарства в дозе 25 мг на 1 м² площади тела проведен 28-дневными циклами. В результате у 71% детей определялось снижение объема нейрофибром. Сходные данные получены в экспериментах (уменьшение размеров нейрофибром у 67% мышей) [48]. Кроме того, на линии клеток MPNST (NF1-/-) показана эффективность селуметиниба в комплексной терапии с LDN-193189 (ингибитор рецептора BMP2 1-го типа), в то время как изолированное применение LDN-193189 не давало должного антипролиферативного эффекта. Полученные результаты предполагают применение селуметиниба в комплексной химиотерапии MPNST [49]. В 2020 г. F. Baldo и соавт. исследовали 17 детей с ПН в течение 12 мес приема селуметиниба и оценили уменьшение размеров (более 20% объема) опухолей у 16 из 17 больных НФ1 [6]. У 2 детей в последующем отмечено необычное осложнение в виде одностороннего отека нижней конечности без изменений лимфооттока и кровообращения [50]. В 2020 г. V. Santo и соавт. описали эффективность селуметиниба в лечении ПН у 18 (95%) из 19 больных НФ1 в первые 60–90 дней лечения [51]. В 2020 г. в исследовании A. Gross и соавт. во II фазе открытого клинического исследования применения селуметиниба по непрерывному графику (28-дневные циклы) у детей с НФ1 описали стойкое уменьшение размеров неоперабельных нейрофибром у 70% пациентов (35 из 44) [52].

Селуметиниб показал свою эффективность при опухолях головного мозга у больных НФ1. Проведено лечение 6 групп пациентов в возрасте от 3 до 21 лет с использованием селуметиниба в дозе 25 мг/м² дважды в день – 26 курсов по 28 дней. У 36% (9 из 25) пациентов с пилоцитарной астроцитомой 1-й степени, у 40% (10 из 25) больных с глиомой низкой степени злокачественности показан стойкий клинический эффект. Соответственно, примерно у 38% больных НФ1 показана эффективность препарата в лечении опухолей головного мозга [53]. Спинальные нейрофибромы при НФ1 вызывают прогрессирующую компрессию спинного мозга и невроло-

Таблица 2. Эффективность селуметиниба в лечении НФ1 по данным различных авторов
Table 2. Efficacy of selumetinib in the treatment of NF 1 according to various authors

Объект оценки	Эффективность, %	Число больных	Автор
ПН	71	24	[48]
	95	19	[51]
Неоперабельная ПН	70	44	[52]
	94	17	[6]
Опухоль головного мозга	38	50	[53]
Спинальные нейрофибромы	75	24	[54]

гическую дисфункцию. Лечение с помощью селуметиниба (12 циклов) 24 больных НФ1 в возрасте от 6 до 60 лет со спинальными нейрофибромами (у 20 пациентов отмечалась деформация спинного мозга) показало свою клиническую эффективность в 18 (75%) случаях [54].

Несмотря на полученные данные об эффективности селуметиниба в лечении опухолевого синдрома при НФ1, до сих пор не проводилось крупномасштабных исследований (табл. 2) для широкого внедрения препарата в клинику. Существенной проблемой, ограничивающей возможность использования селуметиниба, является его высокая стоимость. Поэтому важным направлением для его применения могут стать новые данные о применении данного лекарства на больших выборках больных НФ1, а также доступность препарата. Действительно, результаты клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований на малых выборках могут значительно отличаться от данных с использованием большего числа пациентов. Например, использование ловастати-на в дозе 80 мг в день в течение 14 нед у 17 больных НФ1 детей показало улучшение когнитивных показателей, таких как память и способность к обучению, по сравнению с контролем (15 пациентов принимали плацебо) [55]. В то же время результаты на более крупной выборке (74 ребенка в опытной группе и 70 в контрольной) с использованием ловастати-на в дозе 40 мг в день в течение 16 нед не показали эффективности в отношении улучшения когнитивных способностей. Предположение о влиянии ловастати-на и других ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы на развитие болезни основано на их способности ингибировать RAS [5].

Перспективны также разработки других способов лечения НФ1 с учетом сложности патогенеза болезни. Помимо регуляции RAS нейрофибромин непосредственно взаимодействует с некоторыми кератинами, ингибируя их экспрессию, что может влиять на инвазию и пролиферацию клеток RAS-независимыми путями. При этом влияние селуметиниба и рапамицина не оказывает воздействия на данный эффект. Предполагается, что данные механизмы также необходимо учитывать при разработке противоопухолевой терапии НФ1 [56]. Наиболее актуален комплексный подход с влиянием на различные механизмы развития НФ1. В особенности это касается изменений иммунной системы при данном заболевании. В России описано применение методики лечения 150 больных НФ1, разработанной Макурдумян [57]. Терапия включала применение кетотифена в дозе 1–4 мг короткими курсами по 2 мес, Аевита (100 тыс. МЕ ретинола пальмитата и 100 мг α -токоферола) – 4–8 нед, Лидазы (64 УЕ) внутримышечно через день 30 инъекций. Лонгитюдный анализ результатов проведен у 92 человек (не менее 2 курсов лечения). В результате у 49 (53%) больных НФ1 наблюдалось регрессирование части опухолей в виде сморщивания нейрофибром и невроинмот до полного их исчезновения [57]. Длительный прием кетотифена для лечения НФ1 признан современными исследователями. Несмотря на простой механизм действия препарата – стабилизацию мембран тучных клеток, продукты которых являются инициаторами роста и образования новых

нейрофибром, кетотифен остается пока единственным препаратом с доказанной эффективностью применения в течение десятков лет [15]. Поскольку в патогенезе опухолей при НФ1 важную роль играют изменения иммунной системы, перспективна разработка иммунотерапии с использованием чекпойнт-ингибиторов. В пользу этой концепции свидетельствуют данные об экспрессии лигандов рецептора программированной клеточной гибели (programmed cell death 1 ligand – PD-L1) в большинстве кожных нейрофибром и ПН при НФ1. Соответственно, ингибиторы PD-L1 могут быть использованы для лечения опухолевого синдрома при НФ1 [58].

Внедрение новых препаратов в клинику должно проводиться с большой осторожностью с тщательным мониторингом и регистрацией результатов. Так, использование сорафениба (ингибитор BRAF, VEGFR, PDGFR, c-kit) в лечении глиом головного мозга у 11 детей (из них 3 пациента с НФ1) показало неожиданное прогрессирование роста опухоли. Исследования *in vitro* показали, что данный эффект связан с парадоксальной активацией ERK [59]. В недавнем исследовании на культуре клеток MPNST и эксперименте *in vivo* получен негативный результат применения малых РНК для ингибирования экспрессии WNT5A. Несмотря на то, что в тканях MPNST наблюдается повышенная экспрессия WNT5A, ингибирование мРНК данного гена с помощью малых РНК не только не подавляло рост опухолей, но и стимулировало их прогрессирование. Исследователи пришли к выводу, что WNT5A подавляет формирование опухолей при НФ1 за счет модулирования микроокружения и влияния на выработку провоспалительных цитокинов CXCL1, CCL2, интерлейкина-6, CXCL8, ICAM1 клетками иммунной системы [60].

Заключение

НФ1 является актуальной медицинской проблемой в связи высокой частотой встречаемости, тяжелыми клиническими проявлениями и отсутствием подтвержденных в клинических рекомендациях методов лечения. Кроме того, соматические мутации в гене *NF1* играют важную роль в развитии sporadических ЗНО (способствуя химиорезистентности) у людей, не страдающих НФ1. Поэтому нахождение эффективных способов терапии НФ1 может стать основой для химиотерапии sporadических ЗНО. Продукт гена *NF1* отличается сложной структурой с наличием нескольких функциональных доменов, определяющих сложность патогенеза НФ1, и

необходимостью комплексного подхода к разработке способов лечения заболевания. Наиболее перспективна генотерапия, в основном путем трансфекции изолированных доменов гена *NF1* (в связи с его большими размерами), а также использования редактирования генома с помощью CRISPR/Cas9. При нонсенс-мутациях предполагается подавление трансляции преждевременных стоп-кодонов, при глубоких интронных мутациях – использование АМО. В связи с этим важным этапом для разработки специфического лечения НФ1 является выявление типа мутации и ее локализации. Планируется также стимуляция экспрессии нормального аллеля гена. Для данного подхода возможно использование таргетной терапии, направленной на микроРНК, подавляющих экспрессию гена *NF1* с микроРНК (таких как miR-27, miR-103, miR-108, miR-125, miR-128, miR-137, miR-369, miR-514, miR-641). Среди клинически апробированных методов лечения НФ1 наиболее эффективным оказалось применение ингибитора МЕК, селуметиниба. Однако максимальное число больных НФ1 в клинических исследованиях составило 50 человек, поэтому для широкого внедрения в клинику данного препарата необходимо проведение работ на больших выборках. В связи с важной ролью патологии иммунной системы и активации тучных клеток в инициировании и поддержании опухолевого синдрома при НФ1 в мире признано эффективным длительное применение стабилизатора мембран тучных клеток кетотифена. В России описано успешное использование комплексной терапии на 150 больных НФ1 с использованием кетотифена, Лидазы и Аевита.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bai RY, Esposito D, Tam AJ, et al. Feasibility of using NF1-GRD and AAV for gene replacement therapy in NF1-associated tumors. *Gene Ther.* 2019;26(6):277-86. DOI:10.1038/s41434-019-0080-9
- Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(5):290-301.
- Ater JL, Xia C, Mazewski CM, et al. Nonrandomized comparison of neurofibromatosis type 1 and non-neurofibromatosis type 1 children who received carboplatin and vincristine for progressive low-grade glioma: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2016;122(12):1928-36. DOI:10.1002/cncr.29987
- Wei CJ, Gu SC, Ren JY, et al. The impact of host immune cells on the development of neurofibromatosis type 1: The abnormal immune system provides an immune microenvironment for tumorigenesis. *Neurooncol Adv.* 2019;1(1):vdz037.
- Payne JM, Barton B, Ullrich NJ, et al. Randomized placebo-controlled study of lovastatin in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology.* 2016;87(24):2575-84.
- Baldo F, Grasso AG, Wiel LC, et al. Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. *Paediatr Drugs.* 2020;22(4):417-23.
- Philpott C, Tovell H, Frayling IM, et al. The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers. *Hum Genomics.* 2017;11(1):13.
- Whittaker SR, Theurillat JP, Allen EV, et al. A genome-scale RNA interference screen implicates NF1 loss in resistance to RAF inhibition. *Cancer Discov.* 2013;3(3):350-62.
- De Bruin EC, Cowell C, Warne PH, et al. Reduced NF1 expression confers resistance to EGFR inhibition in lung cancer. *Cancer Discov.* 2014;4(5):606-19.
- Krauthammer M, Kong Y, Bacchiocchi A, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun-exposed melanomas. *Nat Genet.* 2015;47(9):996-1002. DOI:10.1038/ng.3361
- Pearson A, Proszek P, Pascual J, et al. Inactivating NF1 Mutations Are Enriched in Advanced Breast Cancer and Contribute to Endocrine Therapy Resistance. *Clin Cancer Res.* 2020;26(3):608-22.
- Su J, Ruan S, Dai S, et al. NF1 regulates apoptosis in ovarian cancer cells by targeting MCL1 via miR-142-5p. *Pharmacogenomics.* 2019;20(3):155-65.
- Vedrine SM, Vourc'h P, Tabagh R, et al. A functional Tetranucleotide (AAAT) polymorphism in an Alu element in the NF1 gene is associated with mental retardation. *Neurosci Lett.* 2011;491(2):118-21. DOI:10.1016/j.neulet.2011.01.019
- Zhu C, Saberwal G, Lu Y, et al. The interferon consensus sequence-binding protein activates transcription of the gene encoding neurofibromin 1. *J Biol Chem.* 2004;279(49):50874-85. DOI:10.1074/jbc.M405736200
- Riccardi VM. Current utilization of mast cell stabilizers for preemptive treatment of NF1 neurofibromas. *Neuro Open Journal.* 2015;2(2):67-73.
- Yang FC, Ingram DA, Chen S, et al. Neurofibromin-deficient Schwann cells secrete a potent migratory stimulus for NF1+/- mast cells. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1851-61.
- Chen S, Burgin S, McDaniel A, et al. NF1-/- Schwann cell-conditioned medium modulates mast cell degranulation by c-Kit-mediated hyperactivation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Pathol.* 2010;177(6):3125-32.

18. Karmakar S, Reilly KM. The role of the immune system in neurofibromatosis type 1-associated nervous system tumors. *CNS Oncol.* 2017;6(1):45-60.
19. Farschtschi S, Park SJ, Sawitzki B, et al. Effector T cell subclasses associate with tumor burden in neurofibromatosis type 1 patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(9):1113-21.
20. Marjanska A, Kibicka M, Kurylo-Rafinska B, et al. Lymphocyte Subpopulations in Patients With Neurofibromatosis Type 1-associated Optic Pathway Gliomas and Plexiform Neurofibromas. *Anticancer Res.* 2019;39(11):6389-92.
21. Park SJ, Sawitzki B, Klowe L, et al. Serum biomarkers for neurofibromatosis type 1 and early detection of malignant peripheral nerve-sheath tumors. *BMC Med.* 2013;11:109. DOI:10.1186/1741-7015-11-109
22. Mashour GA, Driever PH, Hartmann M, et al. Circulating growth factor levels are associated with tumorigenesis in neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res.* 2004;10(17):5677-83.
23. Paschou M, Doxakis E. Neurofibromin 1 is a miRNA target in neurons. *PLoS One.* 2012;7(10):346773. DOI:10.1371/journal.pone.0046773
24. Stark MS, Bonazzi VF, Boyle GM, et al. miR-514a regulates the tumour suppressor NF1 and modulates BRAFi sensitivity in melanoma. *Oncotarget.* 2015;6(19):17753-63. DOI:10.18632/oncotarget.3924
25. Wang S, Ma G, Zhu H, et al. miR-107 regulates tumor progression by targeting NF1 in gastric cancer. *Sci Rep.* 2016;6:36531. DOI:10.1038/srep36531
26. Sun XX, Zhang SS, Dai CY, et al. LuksS-PV-Regulated MicroRNA-125a 3p Promotes THP-1 Macrophages Differentiation and Apoptosis by Down-Regulating NF1 and Bcl-2. *Cell Physiol. Biochem.* 2017;44(3):1093-105.
27. Guo L, Li B, Yang J, et al. Fibroblast-derived exosomal microRNA-369 potentiates migration and invasion of lung squamous cell carcinoma cells via NF1-mediated MAPK signaling pathway. *Int J Mol Med.* 2020;46(2):595-608.
28. Chen J, Cui J, Guo X, et al. Increased expression of miR-641 contributes to erlotinib resistance in non-small-cell lung cancer cells by targeting NF1. *Cancer Med.* 2018;7(4):1394-403. DOI:10.1002/cam4.1326
29. Zhu H, Yang J, Yang S. MicroRNA-103a-3p potentiates chemoresistance to cisplatin in non-small cell lung carcinoma by targeting neurofibromatosis 1. *Exp Ther Med.* 2020;19(3):1797-805. DOI:10.3892/etm.2020.8418
30. Li S, Li W, Chen G, et al. MiRNA-27a-3p induces temozolomide resistance in gliomas by inhibiting NF1 level. *Am J Transl Res.* 2020;12(8):4749-56.
31. Lu H, Liu P, Pang Q. MiR-27a-3p/miR-27b-3p Promotes Neurofibromatosis Type 1 via Targeting of NF1. *J Mol Neurosci.* 2021;71(11):2353-63. DOI:10.1007/s12031-020-01779-2
32. Walker JA, Upadhyaya M. Emerging therapeutic targeting for neurofibromatosis. *Expert Opin Ther Targets.* 2018;22(5):419-37.
33. Cui XW, Ren JY, Gu YH, et al. NF1, Neurofibromin and Gene Therapy: Prospects of Next-Generation Therapy. *Curr Gene Ther.* 2020;20(2):100-8. DOI:10.2174/1566523220666200806111451
34. Keeling KM, Xue X, Gunn G, Bedwell DM. Therapeutics based on stop codon readthrough. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2014;15:371-94.
35. Howard M, Frizzell RA, Bedwell DM. Aminoglycoside antibiotics restore CFRT function by overcoming premature stop mutations. *Nat Med.* 1996;2(4):467-9.
36. Lee MJ, Hung SH, Huang MC, et al. Doxycycline potentiates antitumor effect of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy in malignant peripheral nerve sheath tumor cells. *PLoS One.* 2017;12(5):e0178493.
37. Pros E, Fernandez-Rodriguez J, Canet B, et al. Antisense therapeutics for neurofibromatosis type 1 caused by deep intronic mutations. *Hum Mutat.* 2009;30(3):454-62.
38. Xing H, Meng L. CRISPR-cas9: a powerful tool towards precision medicine in cancer treatment. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41(5):583-7.
39. Li X, Gao M, Choi JM, et al. Clustered, Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)/Cas9-coupled Affinity Purification/Mass Spectrometry Analysis Revealed a Novel Role of Neurofibromin in mTOR Signaling. *Mol Cell Proteomics.* 2017;16(4):594-607. DOI:10.1074/mcp.M116.064543
40. Zehou O, Ferkal S, Brugieres P, et al. Absence of Efficacy of Everolimus in Neurofibromatosis 1-Related Plexiform Neurofibromas: Results from a Phase 2a Trial. *J Invest Dermatol.* 2019;139(3):718-20.
41. Gottfried ON, Viskochil DH, Fuhs DW, Couldwell WT. Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications. *Neurosurgery.* 2006;58(1):1-16.
42. Robertson KA, Nalepa G, Yang FC, et al. Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(12):1218-24.
43. Jakacki RI, Dombi E, Steinberg SM, et al. Phase II trial of pegylated interferon alfa-2b in young patients with neurofibromatosis type 1 and unresectable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* 2017;19(2):289-97.
44. Babovic-Vuksanovic D, Ballman K, Michels V, et al. Phase II trial of pirfenidone in adults with neurofibromatosis type 1. *Neurology.* 2006;67(10):1860-2.
45. Widemann BC, Babovic-Vuksanovic D, Dombi E, et al. Phase II trial of pirfenidone in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(9):1598-602.
46. Widemann BC, Dombi E, Gillespie A, et al. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* 2014;16(5):707-18.
47. Galvin R, Watson AL, Largaespa DA, et al. Neurofibromatosis in the Era of Precision Medicine: Development of MEK Inhibitors and Recent Successes with Selumetinib. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(4):45. DOI:10.1007/s11912-021-01032-y
48. Dombi E, Baldwin A, Marcus L, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2550-60. DOI:10.1056/NEJMoa1605943
49. Ahsan S, Ge Y, Tainsky M.A. Combinatorial therapeutic targeting of BMP2 and MEK-ERK pathways in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncotarget.* 2016;7(35):57171-85. DOI:10.18632/oncotarget.11036
50. Baldo F, Magnolato A, Barbi E, Bruno I. Selumetinib side effects in children treated for plexiform neurofibromas: first case reports of peripheral edema and hair color change. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):67. DOI:10.1186/s12887-021-02530-5
51. Santo VE, Passos J, Nzwalo H, et al. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *J Neurooncol.* 2020;147(2):459-63. DOI:10.1007/s11060-020-03443-6
52. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1430-42. DOI:10.1056/NEJMoa1912735
53. Fangusaro J, Onar-Thomas A, Poussaint TY, et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type-1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade gliomas: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):1011-22.
54. Jackson S, Baker EH, Gross AM, et al. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Adv.* 2020;2(1):vdaa095. DOI:10.1093/monjnl/vdaa095
55. Bearden CE, Hellemann GS, Rosser T, et al. A randomized placebo-controlled lovastatin trial for neurobehavioral function in neurofibromatosis I. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(4):266-79. DOI:10.1002/actn.288
56. Carnes RM, Kesterson RA, Korf BR, et al. Affinity Purification of NF1 Protein-Protein Interactors Identifies Keratins and Neurofibromin Itself as Binding Partners. *Genes (Basel).* 2019;10(9):650. DOI:10.3390/genes10090650
57. Макурдумян Л.А. Эффективность комплексной методики лечения больных нейрофиброматозом I типа (болезнью Реклингхаузена): дис. ... канд. мед. наук. М., 2003 [Makurdumyan LA. Effektivnost' kompleksnoi metodiki lecheniya bol'nykh neurofibromatozom I tipa (bolezniu Reklingkhauzena): dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2003 (in Russian)].
58. Wang S, Liechty B, Patel S, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor infiltrating lymphocytes in neurofibromatosis type 1 and 2 associated tumors. *J Neurooncol.* 2018;138(1):183-90. DOI:10.1007/s11060-018-2788-6
59. Karajannis MA, Legault G, Fisher MJ, et al. Phase II study of sorafenib in children with recurrent or progressive low-grade astrocytomas. *Neuro Oncol.* 2014;16(10):1408-16. DOI:10.1093/neuonc/nou059
60. Thomson CS, Pundavela J, Perrino M, et al. WNT5A inhibition alters the malignant peripheral nerve sheath tumor microenvironment and enhances tumor growth. *Oncogene.* 2021;40(24):4229-41. DOI:10.1038/s41388-021-01773-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022



Трансторакальная биопсия под контролем компьютерной томографии как метод дифференциальной диагностики узловых новообразований легкого в амбулаторных условиях

А.Н. Перепелевский^{✉1}, У.С. Станоевич¹, В.А. Лазаренко², Е.Н. Гребенкин¹, О.Е. Сумина²

¹ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», Кислино, Россия;

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

Аннотация

Обоснование. Морфологическая верификация центральных и периферических очаговых новообразований легких – сложная задача для современных малоинвазивных методов дифференциальной диагностики. Использование трансторакальной трепанобиопсии новообразований легких под контролем компьютерной томографии (КТ) позволяет получить информативный гистологический материал и выставить верный диагноз.

Цель. Определить возможность и безопасность выполнения трансторакальной трепанобиопсии опухолей легкого под контролем КТ у пациентов, находящихся на амбулаторном приеме в учреждении третьего уровня, с целью получения информативного гистологического материала.

Материалы и методы. С января 2020 по апрель 2021 г. в поликлиническом отделении ОБУЗ «КОНКЦ им. Г.Е. Островерхова» 65 пациентам проведена трансторакальная трепанобиопсия очаговых новообразований легких под контролем КТ в амбулаторных условиях.

Результаты. Среднее время, затраченное на выполнение биопсии с предварительной разметкой под контролем КТ, составило 15,1±4,5 мин. У 63 пациентов при выполнении биопсии получено достаточное количество гистологического материала. В 2 (3,1%) случаях морфологический материал оказался неинформативен. Информативность выполненных трепанобиопсий для верификации опухолевого процесса легкого составила 96,9%. Осложнения наблюдались у 5 (7,6%) больных: пневмоторакс – у 4 (6,1%), кровохарканье – у 1 (1,5%). Пневмоторакс возник преимущественно у пациентов возрастной группы 55–67 лет.

Заключение. Трансторакальная трепанобиопсия очаговых новообразований легкого, выполняемая под контролем КТ с использованием коаксиальной системы, является ценным методом диагностики, позволяющим в большинстве (96,9%) случаев установить верный диагноз по полученным гистологическим трепанобиоптатам. Используемый метод трансторакальной трепанобиопсии легкого под контролем КТ нужно использовать в амбулаторных условиях учреждений третьего уровня для морфологического подтверждения диагноза, так как он безопасен и высокоинформативен для пациентов, что подтверждается низким (7,6%) процентом осложнений и позволяет провести дифференциальную диагностику очаговых новообразований легких на догоспитальном этапе.

Ключевые слова: чрескожная трансторакальная трепанобиопсия, трепанобиопсия легких, компьютерная томография, биопсия под КТ-навигацией, биопсия легкого, трепанобиопсия легкого на амбулаторном уровне

Для цитирования: Перепелевский А.Н., Станоевич У.С., Лазаренко В.А., Гребенкин Е.Н., Сумина О.Е. Трансторакальная биопсия под контролем компьютерной томографии как метод дифференциальной диагностики узловых новообразований легкого в амбулаторных условиях. Современная Онкология. 2022;24(2):216–220. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201413

По данным о состоянии онкологической помощи населению Российской Федерации в 2020 г., рак легкого занимает первое место по заболеваемости среди злокачественных опухолей у мужчин в России и первое место по смертности среди мужчин и женщин как в России, так и в мире [1, 2]. Одним из актуальных вопросов торакальной хирургии и онкологии остается безопасная и своевременная верификация очаговых новообразований в легких [1, 3–10]. В настоящее время число больных с новообразованиями легких по-прежнему остается на высоком уровне, и определение их гистологической принадлежности является I этапом в формировании алгоритма лечения пациента. Анализ статистических данных по РФ за 2020 г. показывает, что только в 79,9% случаев впервые выявленных новообразований легоч-

ной ткани подтвержден диагноз рака легкого морфологическим методом [1].

Используемые инструментальные методы получения гистологического биоптата (анализ мокроты из трахеобронхиального дерева, диагностическая бронхоскопия) не утратили своей актуальности [3, 6, 9, 10, 11]. Бронхоскопия позволяет получить биоматериал из экзофитных опухолей бронхов I–IV. В последнее время широкое распространение получила эндобронхиальная ультрасонография. При этом исследовании стало возможным получение цитологического и гистологического материала из центральных опухолей легкого, расположенных перибронхиально, и из лимфатических узлов с аналогичным расположением. Использование данного метода диагностики ограничено дальностью работы ультразвукового датчика, дли-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Перепелевский Александр Николаевич – врач-хирург, онколог торакальной хирургии ОБУЗ «КОНКЦ им. Г.Е. Островерхова». E-mail: perepelevskiy@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8303-0042

Станоевич Угљеша Спасоевич – д-р мед. наук, врач-онколог, глав. врач ОБУЗ «КОНКЦ им. Г.Е. Островерхова». E-mail: 8158791@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9057-6227

Лазаренко Виктор Анатольевич – д-р мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: lazarenkomed@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2069-7701

✉Alexandr N. Perepelevskiy – surgeon, oncologist, Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center. E-mail: perepelevskiy@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8303-0042

Ugljesa S. Stanojevic – D. Sci. (Med.), Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center. E-mail: oncologist 8158791@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9057-6227

Viktor A. Lazarenko – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. E-mail: lazarenkomed@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2069-7701

¹Перепелевский А.Н., Киселев И.Л., Лазаренко В.А., Перепелевская Ю.Е. Коаксиальная система для трансторакальной трепанобиопсии новообразований грудной полости под контролем компьютерной томографии и способ ее применения. Российская Федерация. Патент RU 2734972 2020 [Perepelevskiy AN, Kiselev IL, Lazarenko VA, Perepelevskaya YuE. Coaxial system for transthoracic trepanbiopsy of thoracic cavity neoplasms under the control of computed tomography and the method of its application. Russian Federation. Patent RU No. 2734972 2020 (in Russian)].

Transthoracic biopsy under the control of computed tomography as a method of differential diagnosis of nodular neoplasms of the lung in outpatient settings: Retrospective cohort study

Alexandr N. Perepelevskiy^{✉1}, Ugljesa S. Stanojevic¹, Viktor A. Lazarenko², Egor N. Grebenkin¹, Olga E. Sumina²

¹Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center, Kisilino, Russia;

²Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Abstract

Background. Morphological verification of central and peripheral focal lung neoplasms is a difficult task for modern minimally invasive methods of differential diagnosis. The use of transthoracic trepanobiopsy of lung neoplasms under the control of computed tomography (CT) allows you to obtain informative, histological material and make a correct diagnosis.

Aim. The aim of the study was to determine the possibility and safety of performing transthoracic trepanobiopsy of lung tumors under the control of CT in patients who are on an outpatient appointment in a third-level institution in order to obtain informative histological material.

Materials and methods. From January 2020 to April 2021, 65 patients underwent transthoracic trepanobiopsy of focal lung neoplasms under the control of CT on an outpatient basis in the polyclinic department of the Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center.

Results. The average time spent on performing a biopsy, with preliminary marking under CT control, was 15.1±4.5 minutes. In 2 (3.1%) cases, the morphological material was uninformative. The informativeness of the performed trepanobiopsies for the verification of the lung tumor process was 96.9%. Complications were observed in 5 (7.6%) patients: pneumothorax – in 4 (6.1%), hemoptysis – in 1 (1.5%). Pneumothorax occurred mainly in patients aged 55–67 years.

Conclusion. The used method of transthoracic lung trepanobiopsy under CT control should be used in outpatient settings of third-level institutions for morphological confirmation of the diagnosis, since it is safe and highly informative for patients, which is confirmed by a low percentage of complications (7.6%) and allows for differential diagnosis of focal lung neoplasms at the pre-hospital stage.

Keywords: percutaneous transthoracic trepanobiopsy, lung trepanobiopsy, computed tomography, computed tomography-guided biopsy, lung biopsy, lung trepanobiopsy at the outpatient level

For citation: Perepelevskiy AN, Stanojevic US, Lazarenko VA, Grebenkin EN, Sumina OE. Transthoracic biopsy under the control of computed tomography as a method of differential diagnosis of nodular neoplasms of the lung in outpatient settings: Retrospective cohort study. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):216–220. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201413

ной трепанобиопсией иглы, встроенной в эндоскоп, а также достаточно высокой стоимостью этой процедуры.

Но применение указанных методов инструментальной диагностики при периферическом расположении новообразований легочной ткани невозможно, что приводит к необходимости выполнения диагностических инвазивных операций, это подразумевает госпитализацию в стационар со значительными материально-экономическими затратами, а также увеличивает срок получения пациентом специализированного лечения.

Сегодня большое применение в диагностике очаговых новообразований легочной ткани находят малоинвазивные методы, такие как трансторакальные трепанобиопсии под разными видами навигации [3, 4, 12].

Цель исследования – определение возможности и безопасности выполнения трансторакальной трепанобиопсии опухолей легкого под контролем компьютерной томографии (КТ) у пациентов, находящихся на амбулаторном приеме в учреждении третьего уровня, с целью получения информативного гистологического материала.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 65 пациентов, находившихся на амбулаторном приеме в поликлиническом отделении ОБУЗ «КОНКЦ им. Г.Е. Островерхова» за период с января 2020 по апрель 2021 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КГМУ (протокол №1 от 03.02.2020).

Возраст больных варьировал от 34 до 71 года; средний возраст составил 50±2,5 года. Все пациенты находились на обследовании с очаговыми новообразованиями легких.

Все пациенты обследованы в амбулаторных условиях согласно клиническим рекомендациям: выполнены лабораторно-инструментальные методы диагностики, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и отобраны по данным КТ органов грудной клетки.

Обязательно выполнена консультация врача-терапевта с целью выявления и коррекции сопутствующей патологии. Пациентам с наличием сердечной патологии проведена консультация врача-кардиолога. В основном выявлена следующая сопутствующая патология: гипертоническая болезнь – у 3 (4,6%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 36 (55,3%) пациентов, ожирение – у 5 (7,6%) пациентов, хроническая обструктивная болезнь легких – у 21 (32,3%) пациента. Пациентам с выраженной сопутствующей патологией трансторакальная трепанобиопсия новообразования легкого под контролем КТ выполнена в условиях стационара. У большинства – 28 (43%) – пациентов размер образования легкого варьировал в промежутке от 20 до 40 мм.

В табл. 1 отражены размеры пунктированных образований легкого.

В основном у 27 (41,5%) пациентов образования располагались на расстоянии 10–30 мм от висцеральной плеврой до края новообразования (табл. 2).

Информация об авторах / Information about the authors

Гребенкин Егор Николаевич – канд. мед. наук, врач-онколог, зам. глав. врача ОБУЗ «КОНКЦ им. Г.Е. Островерхова». E-mail: kursk_ood@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1396-1789

Сумина Ольга Евгеньевна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: olya.sumina.02@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4123-6258

Egor N. Grebenkin – Cand. Sci. (Med.), Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center. E-mail: kursk_ood@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1396-1789

Olga E. Sumina – Student, Kursk State Medical University. E-mail: olya.sumina.02@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4123-6258

Абсолютные противопоказания к выполнению данной манипуляции: сердечно-легочная недостаточность 3-й степени и выше, локализация новообразования в единственном легком, прием антикоагулянтов и заболевания крови, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью, выраженная дыхательная недостаточность, буллезная болезнь (буллы в зоне пункции), отказ пациента от выполнения манипуляции.

Данное малоинвазивное вмешательство проводилось только под КТ-навигацией аппарата Brilliance CT Big Bore (рис. 1, а) врачом – онкологом-хирургом в амбулаторных условиях под контролем врача-реаниматолога. Использовались коаксиальная система 14G со стилетом внутри и дополнительным каналом для перманентной анестезии (рис. 1, б)¹ и полуавтоматическая одноразовая биопсийная игла меньшим диаметром 16G.

По предварительно полученным данным КТ органов грудной клетки выявлен наиболее короткий и безопасный путь трансторакальной трепанобиопсии. За 30 мин до манипуляции выполнялась премедикация. После этого произведена разметка точки вкола на коже с использованием рентгеноконтрастной (R) метки. Дальнейшее сканирование проводилось с целью контроля правильности установки R-метки, а также определялось расстояние от кожи до опухоли и направление коаксиальной системы (рис. 2).

Место прокола обрабатывалось раствором антисептика. Процедура проводилась под местной анестезией с положением пациента лежа на столе компьютерного томографа. Далее осуществлялось введение коаксиальной системы с перманентной инфильтрационной анестезией раневого канала на заранее измеренную глубину (рис. 3).

При втором (контрольном) сканировании определялась правильность расположения иглы у края опухоли, после чего игла заводилась в опухоль на несколько мм (рис. 4). После из коаксиальной системы удалялся стилет и в просвет устанавливалась биопсийная игла, выполнялось двукратное взятие биопсийного материала, после чего коаксиальная система удалялась. Полученный материал помещался в 10% раствор нейтрального формалина и передавался на морфологическое и иммуногистохимическое исследование (рис. 5).

Сразу после выполнения процедуры и через 1 ч с целью контроля послеоперационных осложнений производили контрольное КТ-исследование органов грудной клетки. При отсутствии осложнений больной покидал учреждение для ожидания результатов гистологического исследования. При выявлении выраженного постманипуляционного пневмоторакса незамедлительно выполнялось дренирование плевральной полости в стандартной точке, и пациент госпитализировался в отделение торакальной хирургии для восстановления аэростаза. При появлении кровохарканья пациенту проводилась гемостатическая терапия.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 23.0. Для количественных данных рассчитывали стандартные описательные статистики в группах – стандартное отклонение (σ) и среднее значение, для качественных – частотные характеристики. Для анализа развития осложнений и эффективности метода выполнялось вычисление критерия χ^2 Пирсона и χ^2 с соотношением правдоподобия. Также применялась поправка Бонферрони для коррекции уровня значимости.

Результаты и обсуждение

Среднее время, затраченное на выполнение биопсии, с предварительной разметкой под контролем КТ составило $15,1 \pm 4,5$ мин.

У 63 (96,9%) пациентов при выполнении биопсии получено достаточное количество гистологического материала для выполнения иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования. Окончательное морфологическое заключение в 54 (83%) наблюдениях представлено злокаче-

Таблица 1. Размеры пунктированных образований легкого (n=65)
Table 1. Dimensions of punctured lung masses (n=65)

Размер образования, мм	Количество случаев	%
10–20	7	10,7
21–40	28	43,0
41–60	21	32,3
>60	9	14,0
Всего	65	100

Таблица 2. Расстояние от висцеральной плевры до опухоли легкого (n=65)
Table 2. Distance from visceral pleura to lung tumor (n=65)

Расстояние, мм	Количество случаев	%
Субплеврально	18	27,6
10–30	27	41,5
30–50	13	20,0
>50	7	10,9
Всего	65	100

ственными опухолями и лишь в 2 (3,1%) наблюдениях – доброкачественным процессом. В 7 (10,7%) наблюдениях выявлен неопухолевый процесс. В 2 (3,1%) случаях морфологический материал оказался неинформативен (некротические ткани). Морфологическое строение злокачественных опухолей можно разделить в следующем соотношении: аденокарцинома – 51%, плоскоклеточный рак – 30%, железисто-плоскоклеточный рак – 4%, крупноклеточная карцинома – 3%, мелкоклеточный рак – 5%, метастатические опухоли – 7%.

Информативность выполненных трепанобиопсий для верификации опухолевого процесса легкого составила 96,9%. Осложнения наблюдались у 5 (7,6%) больных: пневмоторакс – у 4 (6,1%), кровохарканье – у 1 (1,5%). Пневмоторакс возник преимущественно у пациентов возрастной группы 55–67 лет (рис. 6).

Лечение заключалось в дренировании плевральной полости. Больной госпитализировался в онкологическое отделение хирургических методов лечения для достижения аэростаза. Как правило, дренаж из плевральной полости удалялся на 1–2-е сутки после дренирования. Кровохарканье, которое развилось у 1 пациента, оказалось незначительным; клинические признаки купированы через 15 мин после проведения гемостатической терапии.

Заключение

Трансторакальная трепанобиопсия очаговых новообразований легкого, выполняемая под контролем КТ с использованием коаксиальной системы, является ценным методом диагностики, позволяющим в большинстве (96,9%) случаев установить верный диагноз по полученным гистологическим трепанобиоптатам. Используемый метод трансторакальной трепанобиопсии легкого под контролем КТ нужно использовать в амбулаторных условиях учреждений третьего уровня для морфологического подтверждения диагноза, так как он безопасен и высокоинформативен для пациентов, что подтверждается низким процентом (7,6%) осложнений, и позволяет провести дифференциальную диагностику очаговых новообразований легких на догоспитальном этапе.

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. А.Н. Перепелевский – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; У.С. Станое-

Рис. 1: а – компьютерный томограф Brilliance CT Big Bore; б – коаксиальная система с функцией перманентной анестезии.
Fig. 1: а – Brilliance CT Big Bore CT scanner; б – coaxial system with permanent anesthesia function.

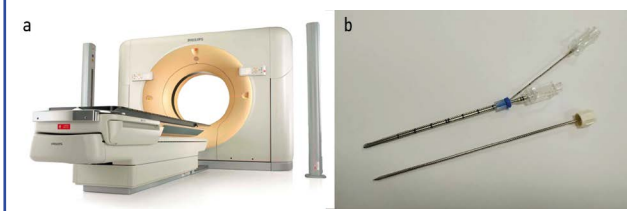


Рис. 2. Компьютерная томограмма больного В. Установлена R-метка на коже.
Fig. 2. Computed tomogram of patient B. An R-mark is installed on the skin.

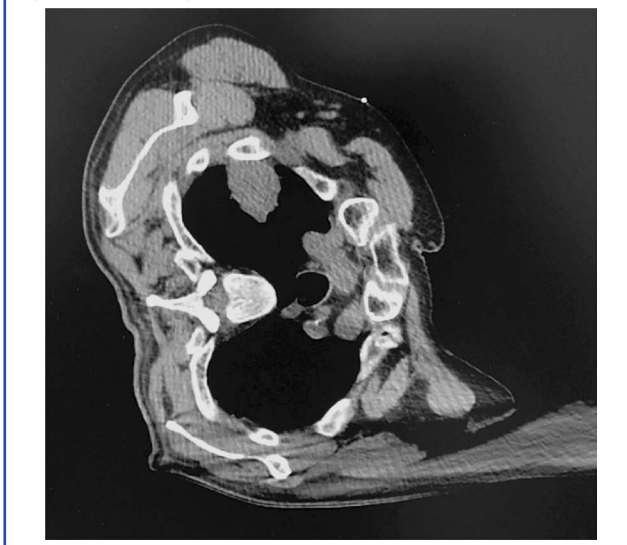


Рис. 3. Установка коаксиальной системы к образованию легкого.
Fig. 3. Installation of a coaxial system to the formation of a lung.

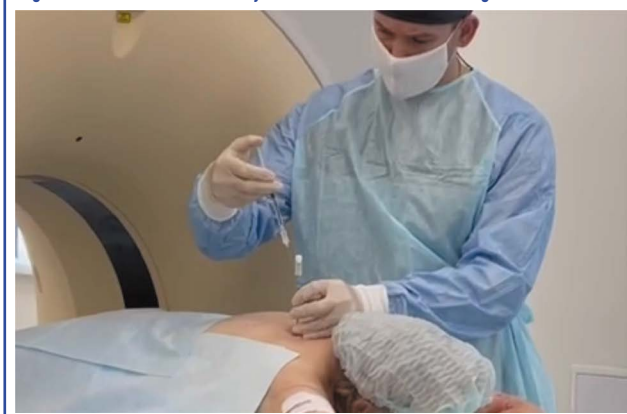


Рис. 4. Компьютерная томограмма больного В. Конец коаксиальной системы локализован в стенке опухоли.
Fig. 4. Computed tomogram of patient B. The end of the coaxial system is localized in the tumor wall.

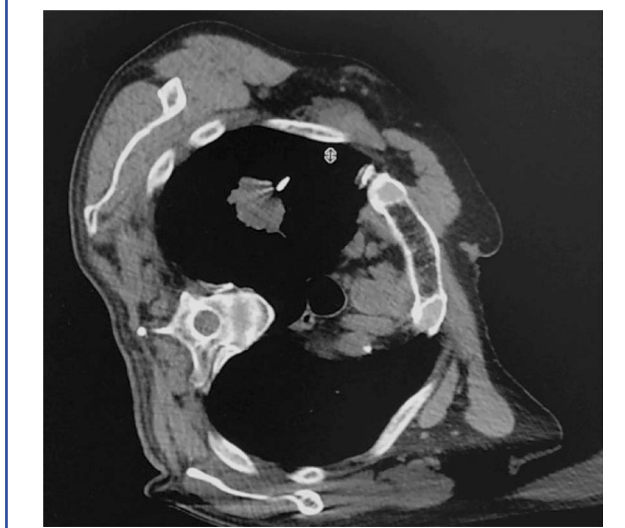
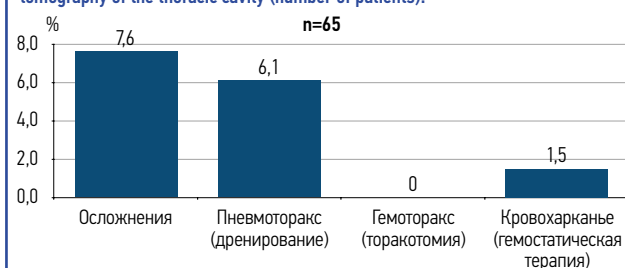


Рис. 5. Гистологические столбики, полученные из опухолевой ткани легкого.
Fig. 5. Histological columns obtained from lung tumor tissue.



Рис. 6. Выявленные постманипуляционные осложнения после проведения контрольной КТ органов грудной полости (число пациентов).
Fig. 6. Identified postmanipulation complications after control computed tomography of the thoracic cavity (number of patients).



вич – редактирование; В.А. Лазаренко – редактирование; Е.Н. Гребенкин – редактирование; О.Е. Сумина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.N. Perepelevskiy – the concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text; U.S. Stanojevic – editing; V.A. Lazarenko – editing; E.N. Grebenkin – editing; O.E. Sumina – the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing.

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.

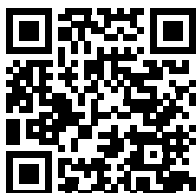
Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КГМУ (протокол №1 от 03.02.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kursk State Medical University (Protocol №1 of 03.02.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Отчет главного онколога. М., 2021; с. 8-9 [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2020 godu. Otchet glavnogo onkologa. Moscow: 2021; p. 8-9 (in Russian)].
- Wu HR, Liu CQ, Xu MQ, et al. Systematic mediastinal lymph node dissection outcomes and conversion rates of uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer. *ANZ J Surg*. 2019;89(9):1056-60.
- Максудов М.Ф. Информативность и безопасность трансторакальной биопсии объемных образований органов грудной клетки, выполняемой под контролем компьютерной томографии. *Медицинская визуализация*. 2010;3:33-8 [Maksudov MF. Informativeness and safety of transthoracic biopsy of volumetric formations of the chest organs performed under the control of computed tomography. *Medical Imaging*. 2010;3:33-8 (in Russian)].
- Величко С.А., Фролова И.Г., Окунев В.В. Роль трансторакальной пункции в диагностике периферического рака легкого. *Вопросы онкологии*. 2000;2:214-7 [Velichko SA, Frolova IG, Okunev VV. The role of transthoracic puncture in the diagnosis of peripheral lung cancer. *Questions of Oncology*. 2000;2:214-7 (in Russian)].
- Рагулин Ю.А., Усачев В.С., Медведев В.Н., Дементьев А.В. Трансторакальная биопсия под контролем компьютерной томографии в диагностике объемных образований легких и средостения. *Хирургия*. 2012;6:24-7 [Ragulin YuA, Usachev VS, Medvedev VN, Dementiev AV. Transthoracic biopsy under the control of computed tomography in the diagnosis of volumetric formations of the lung and mediastinum. *Surgery*. 2012;6:24-7 (in Russian)].
- Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого: руководство, атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 [Trachtenberg AH, Chissov VI. Rak legkogo: rukovodstvo, atlas. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian)].
- Hwang EJ, Park CM, Yoon SH, et al. Risk factors for haemoptysis after percutaneous transthoracic needle biopsies in 4,172 cases: Focusing on the effects of enlarged main pulmonary artery diameter. *Eur Radiol*. 2018;28:1410-9.
- Nour-Eldin NE, Alsubhi M, Emam A, et al. Pneumothorax complicating coaxial and non-coaxial CT-guided lung biopsy: Comparative analysis of determining risk factors and management of pneumothorax in a retrospective review of 650 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39:261-70.
- Giannatiempo S, Carpino G, Petitti T, et al. Efficacy and economic impact evaluation of a navigation system for assisted lung biopsy. *Health Technol Lett*. 2018;5(2):49-53.
- Iannelli G, Caivano R, Villonio A, et al. Percutaneous Computed Tomography-Guided Lung Biopsies using a Virtual Navigation Guidance: Our Experience. *Cancer Invest*. 2018;36(6):349-55.
- Choo JY, Park CM, Lee NK, et al. Percutaneous transthoracic needle biopsy of small (≤ 1 cm) lung nodules under C arm cone beam CT virtual navigation guidance. *Eur Radiol*. 2013;23:712-9.
- Перепелевский А.Н., Киселев И.Л., Никулин А.И., и др. Возможности трансторакальной трепанобиопсии под контролем компьютерной томографии в диагностике новообразований грудной полости. *Современная Онкология*. 2019;21(1):40-4 [Perepelevskiy AN, Kiselev IL, Nikulin AI, et al. Possibilities of transthoracic trepanobiopsy under the control of computed tomography in the diagnosis of neoplasms of the thoracic cavity. *Journal of Modern Oncology*. 2019;21(1):40-4 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022

Опыт применения олапариба в лечении BRCA-ассоциированных опухолей в реальной клинической практике. Олапариб в режиме Re-Challenge. Наблюдательное исследование

А.В. Султанбаев^{✉1}, К.В. Меньшиков^{1,2}, Ш.И. Мусин¹, А.Ф. Насретдинов¹, А.А. Фатихова¹, А.А. Измайлов^{1,2}, О.Н. Липатов², Р.Т. Аюпов¹, Н.И. Султанбаева¹, И.А. Меньшикова², Г.А. Серебренников²

¹ГАОУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Обоснование. PARP-ингибитор олапариб демонстрирует обнадеживающие результаты при лечении пациентов с BRCA-ассоциированными опухолями. Выявление новых опухолей, развитие которых обусловлено нарушениями в гене *BRCA*, также ведет к расширению показаний к применению PARP-ингибиторов. Применение PARP-ингибиторов улучшило результаты лечения при раке яичников, молочной, предстательной и поджелудочной желез по сравнению со стандартными схемами лекарственной терапии, при этом демонстрируя умеренный токсический профиль. Все это делает олапариб значимой опцией в планировании тактики лечения данной категории пациентов.

Цель. Оценка эффективности олапариба в условиях реальной клинической практики в нашем регионе и демонстрация клинического опыта, накопленного в региональном онкологическом диспансере.

Материалы и методы. Проанализированы случаи лечения олапарибом в ГАОУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан. В исследование включены 79 пациентов.

Результаты. Среди пациентов, получающих олапариб, медиана выживаемости без прогрессирования достигла 12 мес, наилучшим ответом стала стабилизация заболевания. Среди пациентов, получавших олапариб в режиме Re-Challenge, медиана выживаемости без прогрессирования составила 6 мес, наилучший ответ – стабилизация заболевания.

Заключение. Олапариб показал удовлетворительные результаты при применении в реальной клинической практике.

Ключевые слова: BRCA, олапариб, рак яичников, рак молочной железы, PARP-ингибиторы, Re-Challenge

Для цитирования: Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Насретдинов А.Ф., Фатихова А.А., Измайлов А.А., Липатов О.Н., Аюпов Р.Т., Султанбаева Н.И., Меньшикова И.А., Серебренников Г.А. Опыт применения олапариба в лечении BRCA-ассоциированных опухолей в реальной клинической практике. Олапариб в режиме Re-Challenge. Наблюдательное исследование. Современная Онкология. 2022;24(2):221–225.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201550

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАОУ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, врач-онколог отд. химиотерапии ГАОУ РКОД, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Мусин Шамиль Исмагилович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд.-нием №6 ГАОУ РКОД. ORCID: 0000-0003-1185-977X

Насретдинов Айнура Фанутович – врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ГАОУ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Фатихова Альфия Азатовна – врач-онколог VIII хирургического отд.-ния ГАОУ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7821-0188

Измайлов Адель Альбертович – д-р мед. наук, гл. врач ГАОУ РКОД, проф. каф. урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: izmailov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8461-9243

Липатов Олег Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: lipatovoleg@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8867-504X

Аюпов Рустем Талгатович – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГАОУ РКОД. E-mail: ru2003@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6769-7194

Султанбаева Надежда Ивановна – врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГАОУ РКОД. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

Меньшикова Ирина Асхатовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

Серебренников Григорий Андреевич – ординатор каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: g.serebrennikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7082-0085

[✉]Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

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

Shamil I. Musin – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-1185-977X

Ainur F. Nasretdinov – oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Alfiya A. Fatikhova – oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7821-0188

Adel A. Izmailov – D. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: izmailov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8461-9243

Oleg N. Lipatov – D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: lipatovoleg@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8867-504X

Rustam T. Ayupov – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: ru2003@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6769-7194

Nadezda I. Sultanbaeva – oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

Irina A. Menshikova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

Grigori A. Serebrennikov – Resident, Bashkir State Medical University. E-mail: g.serebrennikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7082-0085

Experience with olaparib in the treatment of BRCA-associated tumors in real clinical practice. Observational study

Alexander V. Sultanbaev^{✉1}, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Shamil I. Musin¹, Ainur F. Nasretdinov¹, Alfiya A. Fatikhova¹, Adel A. Izmailov^{1,2}, Oleg N. Lipatov², Rustam T. Ayupov¹, Nadezda I. Sultanbayeva¹, Irina A. Menshikova², Grigorii A. Serebrennikov²

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Background. PARP inhibitor olaparib shows encouraging results in the treatment of patients with BRCA-associated tumors. The detection of new tumors associated with abnormalities of the *BRCA* gene, also can lead to the expansion of PARP inhibitors application. The application of PARP inhibitors improved treatment outcomes for ovarian, breast, prostate and pancreatic cancers in comparison with standard drug therapy regimens, demonstrating the moderate toxicity profile. All this makes olaparib the significant option in planning the tactics of treatment of this category of patients.

Aim. Assess the efficacy of olaparib in real clinical practice conditions in our region and to demonstrate the clinical experience accumulated in the regional clinical oncology dispensary.

Materials and methods. We analyzed the cases of the treatment with olaparib in the Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan. The study included 79 patients.

Results. Median progression-free survival reached 12 months and the best response was the stabilization of the disease among patients receiving olaparib. Median progression-free survival was 6 months and the best response was the stabilization of the disease among the patients treated with olaparib during Re-Challenge regimen.

Conclusion. Olaparib applying in real clinical practice demonstrated satisfactory results.

Keywords: BRCA, olaparib, ovarian cancer, breast cancer, PARP inhibitors, Re-Challenge

For citation: Sultanbaev AV, Menshikov KV, Musin ShI, Nasretdinov AF, Fatikhova AA, Izmailov AA, Lipatov ON, Ayupov RT, Sultanbayeva NI, Menshikova IA, Serebrennikov GA. Experience with olaparib in the treatment of BRCA-associated tumors in real clinical practice. Observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(2):221–225. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201550

PARP-ингибиторы [поли(АДФ-рибоза)-полимеразы] – класс препаратов, влияющих на механизмы репарации одноцепочечных разрывов ДНК, что фатально для клеток, имеющих дефицит системы репарации двухцепочечных разрывов. Последнее характерно для генетической патологии в генах *BRCA1* и *BRCA2*, имеющей наследственный характер [1, 2]. Достаточно важным предполагается тот факт, что в группе здоровых носителей герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* риск возникновения злокачественных новообразований остается высоким, и необходимы мероприятия по скринингу [3]. Результаты научных достижений ведущего онкогенетика России профессора Е.Н. Имянитова позволили оптимизировать молекулярную диагностику в онкологии. Под его руководством проводятся масштабные исследования по изучению наследственного рака у представителей различных национальностей, что позволяет упорядочить подходы к молекулярно-генетическому тестированию у различных групп пациентов и их здоровых родственников [4–6]. Также следует отметить работы, указывающие на территориальные особенности частоты встречаемости и спектра герминальных мутаций в генах системы репарации [7, 8].

В 2014 г. одобрен к применению препарат олапариб – представитель ингибиторов PARP, первым показанием к применению которого была поддерживающая терапия при рецидиве платиночувствительного BRCA-ассоциированного рака яичников. В работе J. Ledermann и соавт. [9] показано, что применение олапариба у пациентов с частичным или полным ответом на платиносодержащую терапию при рецидиве BRCA-мутированного рака яичников значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с плацебо – 11,2 мес (95% доверительный интервал – ДИ 8,3 – неисчислимо) против 4,3 мес (3,0–5,4); отношение рисков – ОР 0,18 (95% ДИ 0,10–0,31; $p<0,0001$). Интересно, что это же верно и для пациентов с диким типом BRCA, однако с меньшей разницей [7,4 мес (5,5–10,3) против 5,5 мес (3,7–5,6), ОР 0,54, 95% ДИ 0,34–0,85; $p=0,0075$]. Вы-

пущенная позже новая форма препарата – таблетки, а не капсулы, не только сделала прием препарата более удобным, но и показала удовлетворительные результаты в противопухолевой терапии. В работе E. Pujade-Lauraine и соавт. также при раке яичников в поддерживающей терапии отмечено преимущество по ВБП олапариба, достигшей 19,1 мес (95% ДИ 16,3–25,7), по сравнению с плацебо – 5,5 мес (5,2–5,8, ОР 0,30, 95% ДИ 0,22–0,41; $p<0,0001$) [10]. Новая опция применения олапариба в лечении рака молочной железы изучалась в исследовании OlympiAD. Команда M. Robson и соавт. указала на улучшение ВБП для пациенток с распространенным HER2-отрицательным BRCA-ассоциированным раком молочной железы с прогрессией не больше чем на 2 линиях химиотерапии в сравнении с химиотерапией на выбор исследователя: 7,0 мес против 4,2 мес (ОР 0,58, 95% ДИ 0,43–0,80; $p<0,001$) [11]. Стоит заметить, что, к сожалению, статистически значимой разницы в общей выживаемости получено не было [12].

Дальнейшие исследования показали, что олапариб может быть эффективен и при других онкологических нозологиях [13]. Так, в работе J. de Boer и соавт. [14] олапариб показал преимущество в ВБП для пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, прогрессирующим после терапии новыми гормональными препаратами (энзалутамид или абиратерон) по сравнению с гормонотерапией на выбор исследователя (7,4 мес против 3,6 мес; ОР 0,34; 95% ДИ 0,25–0,47; $p<0,001$) при наличии мутации в генах *BRCA* или *ATM*. Общая выживаемость также была выше в группе пациентов, принимавших олапариб: 18,5 мес против 15,1 мес (ОР 0,64; 95% ДИ 0,43–0,97; $p=0,02$). При оценке ВБП в общей популяции данного исследования [пациентов с мутацией в любом из генов HRR (гомологичной репарации) – *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*] олапариб также имел лучшие показатели (5,8 мес против 3,5 мес; ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,63; $p<0,001$).

В работе Т. Golan и соавт. [15] представлены результаты исследования POLO, в котором олапариб продемонстрировал способность увеличивать ВБП у пациентов с метастатическим BRCA-ассоциированным раком поджелудочной железы в режиме поддержки после эффективной платиносодержащей терапии 1-й линии (7,4 мес против 3,8 мес; ОР 0,53; 95% ДИ 0,35–0,82; $p=0,004$). При этом разницы в общей выживаемости не получено (медианы 18,9 мес против 18,1 мес; ОР 0,91; 95% ДИ 0,56–1,46; $p=0,68$).

Убедительные данные результатов исследований применения олапариба при злокачественных новообразованиях различных локализаций оказали положительное влияние на широкое внедрение последнего для применения в реальной клинической практике.

Цель исследования – анализ структуры пациентов, получающих олапариб, и результатов проводимой терапии.

Материалы и методы

В ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан зарегистрированы 79 пациенток, получающих олапариб по поводу злокачественных новообразований яичников или фаллопиевых труб. Средний возраст пациенток составил 52 года.

Материалом для исследования на наличие мутации в генах репарации HRR служили венозная кровь и ткани опухоли, фиксированные в формалине и заключенные в парафин, в которых определяли герминальные и соматические мутации. Молекулярное тестирование выполняли с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на аппарате Rotor-Gene Q, позволяющем провести анализ повторяющихся основных известных мутаций в генах-супрессорах *BRCA1/2*, наиболее часто встречающихся в России. Использовалась диагностическая панель, позволяющая проводить детекцию наиболее часто встречающихся мутаций на территории России в генах *BRCA1* (5382insC, 4153delA, 300T>G, 185delAG, 2080delA, 3819delGTAAA) и *BRCA2* (6174delT). При получении отрицательных результатов после молекулярного тестирования методом ПЦР биоматериалы направлялись на исследование методом секвенирования следующего поколения (NGS). Применение метода секвенирования NGS позволило определить частоту встречаемости мутаций в генах репарации в Республике Башкортостан с последующей персонализированной терапией рака яичников олапарибом.

Результаты

Гистологическая структура опухолей яичников: 65 (82,3%) – серозная аденокарцинома яичников, 9 (11,4%) – папиллярная аденокарцинома, 5 (6,3%) – низкодифференцированная аденокарцинома яичников.

У 78 (98,7%) пациентов обнаружены мутации в гене *BRCA*, у 1 пациента – патогенная мутация в гене *RAD50*. Всего 43 (54,4%) пациента принимали олапариб в качестве поддерживающей терапии после 1-й линии, 15 (18,9%) – во 2-й, 13 (16,5%) – в 3-й, 4 (5,1%) – в 4-й, 4 (5,1%) – в 5-й линии терапии. Причем 3 пациентки из групп линии 4+ принимали олапариб в самостоятельном режиме, без учета ответа на платиновый режим (табл. 1).

Продолжают прием олапариба 39 (49,4%) пациентов. Завершили прием 40 (50,6%) пациентов, из них 37 (92,5%) пациентов – по причине прогрессии, 3 (7,5%) – из-за нежелательных явлений. У всех пациентов отмечались нежелательные явления, представленные в табл. 2, нежелательные явления 3–4-й степени наблюдались у 9 пациентов.

Из частых нежелательных явлений среди пациентов, получающих терапию в режиме Re-Challenge, отмечались слабость 1–2-й степени у всех пациентов, у 2 пациенток отмечалась тошнота 1-й степени токсичности, у 1 пациентки – повышение креатинина до 2-й степени токсичности, у 1 пациентки – анемия 2-й степени.

Медиана ВБП составила 12 мес (95% ДИ 8–22), данные представлены на рис. 1.

Таблица 1. Распределение приема олапариба по линиям
Table 1. The distribution of olaparib application according to the lines therapy

Линия терапии	Число пациентов, абс. (%)
1-я	43 (54,4)
2-я	15 (18,9)
3-я	13 (16,5)
4-я	4 (5,1)
5-я	4 (5,1)

Таблица 2. Распределение нежелательных явлений, зарегистрированных во время лечения олапарибом, абс. (%)
Table 2. The distribution of adverse events recorded during olaparib treatment, abs. (%)

Нежелательные явления	Все степени (100%)	3–4-й степени (11,4%)
Слабость	74 (93,7)	9 (11,4)
Анемия	16 (20,2)	2 (2,5)
Тошнота	11 (13,9)	–
COVID-19	5 (6,3)	–
Тромбоцитопения	2 (2,5)	2 (2,5)
Дискомфорт в животе	2 (2,5)	–
Гнойные осложнения (абсцессы кожи)	2 (2,5)	–
Гипертермия	1 (1,2)	1 (1,2)
Повышение уровня креатинина	1 (1,2)	1 (1,2)

Таблица 3. Оценка противоопухолевого эффекта среди пациентов
Table 3. The evaluation of the antitumor effect among patients

Ответ	Число пациентов	
	абс.	%
Полный ответ	–	–
Частичный ответ	–	–
Стабилизация заболевания	64	81
Прогрессия заболевания	15	19

Медианы ВБП для пациентов, получающих олапариб в разных линиях терапии, составили (рис. 2): в 1-й линии – 17 мес, во 2-й линии – 14 мес, в 3-й линии – 12 мес, в 4-й линии – 2 мес.

Наилучшим ответом среди всех пациентов была стабилизация заболевания (табл. 3).

Из всех представленных пациенток, спрессирировавших на терапии олапарибом, 11 получили платиносодержащие противорецидивные режимы без прогрессии с последующей Re-Challenge терапией олапарибом.

Все они завершили прием олапариба ввиду повторной прогрессии с медианой ВБП 6 мес (95% ДИ 5–9); рис. 3, наилучший ответ при этом – стабилизация заболевания. В литературе описываются случаи повторного использования PARP-ингибиторов при прогрессии при терапии ими ранее, результаты в целом не отличаются от полученных нами данных. Среди пациентов, получавших олапариб, ВБП зарегистрирована на уровне 13,6 мес, тогда когда в нашем исследовании максимальная ВБП было на уровне 14 мес [16].

Обсуждение

Олапариб в реальной практике показывает удовлетворительные результаты, в целом не хуже показанных в клинических исследованиях, по крайней мере в значимо накопленном опыте при раке яичников. Основным показанием к назначению стали мутации в генах *BRCA*, спектр токсичности препарата оказался умеренным и контролируемым.

Рис. 1. Кривая Каплана-Мейера ВБП пациентов, принимавших олапариб.
Fig. 1. Kaplan-Meier curve of progression-free survival (PFS) for patients applying olaparib.

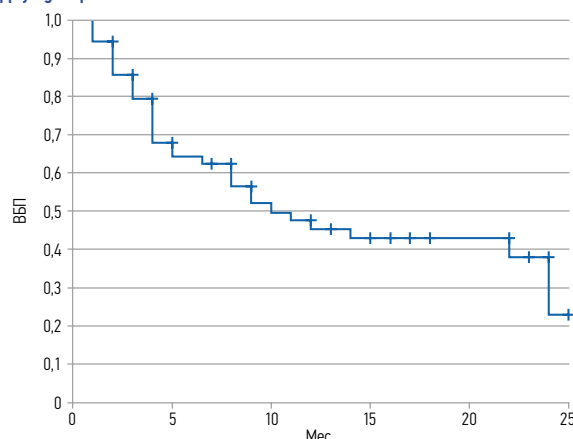
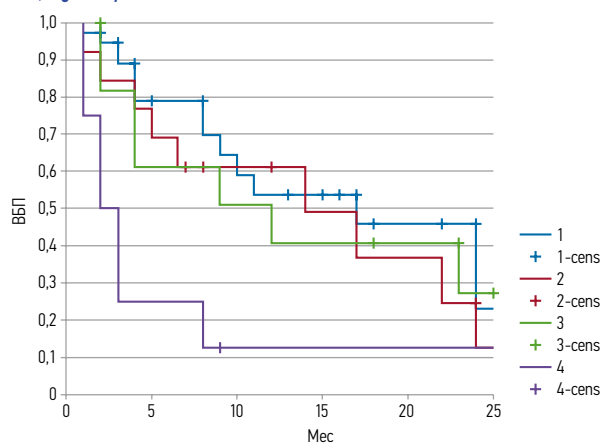


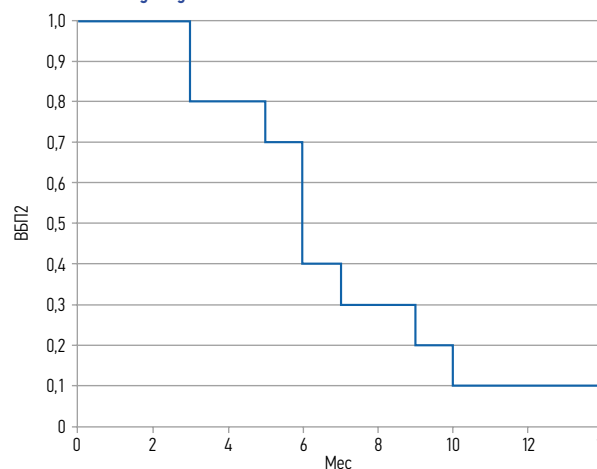
Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера ВБП пациентов, принимавших олапариб в разных линиях, log-rank p-value 0,001.
Fig. 2. Kaplan-Meier curves of PFS for patients applying olaparib in different lines, log-rank p-value 0.001.



ВБП в общей когорте оказалась равной 12 мес, в клинических исследованиях ВБП достигала 19,1 мес [9]. Если проанализировать применение олапариба в разных линиях, то в 1-й линии в нашем исследовании медиана увеличивается до 17 мес. Токсичность в нашем исследовании чаще выражалась в слабости (93,7%), анемии (20,2%) и тошноте (13,9%), в клиническом исследовании SOLO2 [9] самым частым нежелательным явлением оказалась тошнота (75,9%), затем – слабость (65,6%) и анемия (43,6%), самыми частыми нежелательными явлениями 3-й степени тяжести и выше оказались слабость (11,4%), анемия (2,5%), тромбоцитопения (2,5%), в клиническом исследовании SOLO2 таковые – анемия (19,5%), нейтропения (5,1%) и слабость (4,1%) [9].

Интересным открытием стало повторное назначение олапариба в качестве поддерживающей терапии, показавшее эффективность в контроле над болезнью в некоторых случаях. Описывается не много случаев, когда олапариб применяли повторно: в исследовании К. Essel и соавт. изучались пациенты, получавшие в основном разные PARP-ингибиторы, лучший ответ при этом получен при применении рупапариба с дальнейшим применением олапариба – 18,3 мес [16]. Исследования III фазы OReO/ENGOT Ov-38 указали на значимое увеличение ВБП при повторном применении олапариба

Рис. 3. Кривая Каплана-Мейера ВБП пациентов, принимавших олапариб в режиме Re-Challenge.
Fig. 3. Kaplan-Meier curve of PFS for patients applying olaparib as the Re-Challenge regimen.



в поддерживающей терапии по сравнению с плацебо, причем независимо от статуса BRCA: 4,3 мес против 2,8 мес (ОР 0,57; 95% ДИ 0,37–0,87; $p=0,022$) в группе с BRCA-мутацией, 5,3 мес против 2,8 мес (ОР 0,43; 95% ДИ 0,26–0,71; $p=0,002$) [17].

Заключение

PARP-ингибиторы действительно становятся незаменимой опцией в лечении BRCA-ассоциированных опухолей. Применяемый в основном в терапии поддержки олапариб помогает добиваться стойкой ремиссии, что отражается и в реальной клинической практике. В настоящее время, расширяя опыт применения PARP-ингибиторов в различных нозологиях, мы сможем предоставить пациентам все оптимальные варианты лечения. Олапариб обладает удовлетворительным спектром токсичности, позволяя большинству пациентов вести комфортную жизнь на фоне терапии. Наконец, необходимо провести больше исследований в области повторного назначения олапариба при прогрессии в ранних линиях, выделив подгруппы, для которых режим Re-Challenge будет обладать лучшим эффектом.

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

- Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, et al. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4975. DOI:10.1097/MD.00000000000004975
- Sultanbaev AV, Lipatov O, Sultanbaeva N, et al. Germinal mutations landscape, which is responsible for cancer predisposition in multinational Republic of Bashkortostan. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl.):e22504-e22504. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e22504
- Sultanbaev A, Menshikov K, Sultanbaeva N, et al. Organization of screening for prostate cancer in carriers of germinal mutations in the BRCA1/2 genes. *Eur Urol Open Sci*. 2020;21(15_suppl.):S59. DOI:10.1016/S2666-1683(20)36064-X
- Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология*. 2010;11(4):258-66 [Imyanitov EN. Hereditary breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2010;11(4):258-66 (in Russian)].
- Имянитов Е.Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку. *Практическая онкология*. 2010;11(2):101-8 [Imyanitov E.N. Screening for persons with hereditary predisposition to cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2010;11(2):101-8 (in Russian)].
- Имянитов Е.Н. Общие представления о наследственных опухолевых синдромах. *Практическая онкология*. 2014;15(3):101-6 [Imyanitov E.N. Obshchie predstavleniya o nasledstvennykh opukholevykh sindromakh. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2014;15(3):101-6 (in Russian)].
- Богомолова О.А., Шатова Ю.С., Верескунова М.И., и др. Герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 у пациенток юга России с клиническими признаками наследственного рака молочной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;5. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26920>. Ссылка активна на 24.02.2022 [Bogomolova OA, Shatova YuS, Vereskunova MI et al. Germinal'nye mutatsii v genakh BRCA1 i BRCA2 u patsientok iuga Rossii s klinicheskimi priznakami nasledstvennogo raka molochnoi zhelezy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2017;5 (in Russian)].
- Sultanbaev AV, Menshikov K, Nasretidinov A, et al. Local features of germinal mutations incidence in cancer patients in the Republic of Bashkortostan. *Ann Oncol*. 2021;32(15_suppl.):S1367. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.2066
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852-61. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70228-1
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274-84. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30469-2
- Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-33. DOI:10.1056/NEJMoa1706450
- Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558-66. DOI:10.1093/annonc/mdz012
- Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Измайлов А.А., и др. BRCA-ассоциированный рак предстательной железы. BRCA-история одной семьи. *Поволжский онкологический вестник*. 2021;12(4):60-8 [Sultanbaev AV, Men'shikov KV, Izmailov AA, et al. BRCA-assotsiirovannyi rak predstatel'noi zhelezy. BRCA-istoriya odnoi sem'i. *Povolzhskii onkologicheskii vestnik*. 2021;12(4):60-8 (in Russian)].
- de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091-102. DOI:10.1056/NEJMoa1911440
- Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317-27. DOI:10.1056/NEJMoa1903387
- Essel KG, Behbakht K, Lai T, et al. PARPi after PARPi in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol Reports*. 2021;35(4):100699. DOI:10.1016/j.gore.2021.100699
- Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G, et al. LBA33 Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial. *Ann Oncol*. 2021;32(4):S1308-9. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.2110

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Современные аспекты лечения гормонозависимого ERBB2-отрицательного метастатического рака молочной железы. Результаты общей выживаемости

А.В. Снеговой✉, И.Б. Кононенко

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлен анализ общей выживаемости у пациенток с гормонозависимым ERBB2-отрицательным метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) при использовании ингибиторов CDK4/6 в комбинации с эндокринотерапией (ЭТ). Приведены данные исследований MONALEESA-2, 3, 7, PALOMA-2, 3, MONARCH-2, 3. Появление нового класса препаратов – ингибиторов CDK4/6 позволило пересмотреть алгоритм лечения пациенток с HR+/HER2- мРМЖ. Сегодня и в 1-й, и во 2-й линиях лечения предпочтительно использование комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ. Доказанное преимущество общей выживаемости в 1 и 2-й линиях лечения, а также данные подгруппового поискового анализа демонстрируют эффективность рибосиклиба в комбинации с ЭТ. Результаты исследований подтверждают целесообразность применения комбинированной терапии в рутинной практике для лечения HR+/HER2- мРМЖ независимо от возраста, менопаузального статуса пациентки, варианта ЭТ и распространенности болезни.

Ключевые слова: общая выживаемость, метастатический рак молочной железы, CDK4/6, рибосиклиб, ингибиторы циклинзависимой киназы, iCDK4/6, ингибиторы CDK4/6

Для цитирования: Снеговой А.В., Кононенко И.Б. Современные аспекты лечения гормонозависимого ERBB2-отрицательного метастатического рака молочной железы. Результаты общей выживаемости. Современная Онкология. 2022;24(2):226–233. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201702

REVIEW

Current treatment aspects of hormone-dependent ERBB2-negative metastatic breast cancer: overall survival outcomes

Anton V. Snegovoy✉, Inessa B. Kononenko

Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

This review provides an overall survival analysis in patients with hormone-dependent ERBB2-negative metastatic breast cancer (mBC) treated with CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy (ET). The results of MONALEESA-2, 3, 7, PALOMA-2, 3, and MONARCH-2, 3 studies are provided. The emergence of a new class of drugs, CDK4/6 inhibitors, opened the way to revise the treatment algorithm for patients with HR+/HER2- mBC. Currently, in treatment lines 1 and 2, the combination of CDK4/6 inhibitors with ET is preferable. The proven overall survival advantage in treatment lines 1 and 2, and data from an exploratory analysis subgroup, demonstrate the efficacy of ribociclib in combination with ET. The results of the studies confirm the benefits of combination therapy in routine practice to treat HR+/HER2- mBC regardless of the patient's age, menopausal status, ET variant, and disease prevalence.

Keywords: overall survival, metastatic breast cancer, CDK4/6, ribociclib, cyclin-dependent kinase, iCDK4/6, CDK 4/6 inhibitors

For citation: Snegovoy AV, Kononenko IB. Current treatment aspects of hormone-dependent ERBB2-negative metastatic breast cancer: overall survival outcomes. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):226–233. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201702

В структуре онкологической заболеваемости среди женщин рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию как в России, так и во всем мире. Благодаря внедрению программ онкологического скрининга и доступности эффективных диагностических методов у преобладающего числа больных РМЖ опухоль диагностируют на ранней стадии. В лечении таких пациентов достигнут значительный прогресс, что существенно улучшило по-

казатели выживаемости. Наиболее благоприятный прогноз имеют пациенты с гормонозависимой (HR-положительной), ERBB2 (ранее HER2)-отрицательной опухолью. Важный вклад в улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости (ОВ) у таких пациентов вносит адъювантная эндокринотерапия (ЭТ) [1, 2].

Однако, несмотря на успехи лечения, у 25% женщин в итоге происходит прогрессирование заболевания [3]. И хотя

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Снеговой Антон Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. лекарственного противоопухолевого лечения НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: anvs2012@gmail.com; ORCID: 0000000201705681

Кононенко Инесса Борисовна – канд. мед. наук, врач-онколог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7142-2986

✉ **Anton V. Snegovoy** – D. Sci. (Med.), Prof., Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: anvs2012@gmail.com; ORCID: 0000000201705681

Inessa B. Kononenko – Cand. Sci. (Med.), Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7142-2986

HR-положительные опухоли не обладают значительным агрессивным потенциалом и имеют более прогнозируемое течение по сравнению с другими подтипами, метастатическая болезнь остается по-прежнему неизлечимым заболеванием. ЭТ является важным методом лечения женщин с HR-положительным, ERBB2-отрицательным метастатическим РМЖ. Применение ингибиторов ароматазы, фулвестранта, тамоксифена у пациенток с отдаленными метастазами РМЖ вне зависимости от их последовательности оказалось более успешным подходом по сравнению с химиотерапией в отношении улучшения как отдаленных результатов лечения, так и качества жизни [4]. Однако эффективность моноЭТ не ассоциировалась с продолжительным периодом выживаемости без прогрессирования (ВБП) и значимым увеличением ОВ. Поэтому выбор кандидатов для такой терапии ограничивался более возрастными пациентками с минимальными проявлениями заболевания, а также без висцеральных метастазов. Прогрессирование заболевания на фоне ЭТ связано с развитием резистентности к проводимому лечению [5]. Известно, что причинами резистентности являются повреждение генетического материала и запуск механизмов, защищающих опухолевую клетку от гибели. К таким молекулярным механизмам при РМЖ относится нарушение нормальной регуляции клеточного цикла. Закономерное прохождение клетки через различные фазы клеточного цикла управляется циклинзависимыми киназами (CDK), которые активируются в результате присоединения к ним циклинов. Циклинзависимые киназы фосфорилируют субстраты, главным образом белки семейства ретинобластомы [(pRb)] на специфических серин/треониновых сайтах фосфорилирования. Белок ретинобластомы является основным субстратом для комплекса циклин D-CDK4 и циклин D-CDK6 и играет ключевую роль в регуляции вхождения клетки в S-фазу. В нормальной клетке при митогенных сигналах комплекс циклин D-CDK4/6 фосфорилирует белок pRb в G1-фазе, что приводит к высвобождению транскрипционного фактора (E2F – DP) и вхождению клетки в S-фазу. Дефосфорилирование pRb после завершения S-фазы приводит к инактивации транскрипционного фактора и блокированию входа в следующую S-фазу.

Нарушение регуляции комплекса циклин D-CDK4 и циклин D-CDK6, чаще всего за счет гиперэкспрессии циклина D1, приводит к гиперфосфорилированию белка ретинобластомы. В результате блокады клеточного цикла не происходит и клетки вступают в митоз, что приводит к быстрой пролиферации опухолевых клеток [8–10]. Циклин D1 является ключевой мишенью для эстроген-индуцированной пролиферации клеток. Помимо центральной роли в регуляции клеточного цикла циклин D1 в качестве ли-

ганда связывается с эстрогеновыми рецепторами и активирует их [9].

Применение ингибиторов CDK4/6 (рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб) является одним из самых эффективных методов лечения метастатического РМЖ с положительным рецептором гормонов и отрицательным по ERBB2. Противоопухолевый механизм связан с ингибированием активности CDK4/6, что приводит к подавлению пролиферации опухолевой клетки. Проведенные исследования показали увеличение ВБП при добавлении ингибиторов CDK4/6 к ЭТ по сравнению с моноЭТ, при этом терапевтический эффект наблюдался у пациентов с метастазами в костях, висцеральных органах, а также в случаях рецептор-прогестерон-негативной опухоли [5, 11–23].

Однако «золотым стандартом» доказательства эффективности любого нового препарата остается ОВ [24]. В этом обзоре мы рассмотрим рандомизированные исследования, в которых были представлены данные по ОВ при использовании ингибиторов CDK4/6.

ОВ в 1-й линии лечения

ОВ – время от момента начала исследования (рандомизации, включения пациента, начала приема препарата и т.п.) до смерти от любой причины [25].

Задачу по достижению значимого улучшения ОВ в 1-й линии лечения ставили исследователи в 4 исследованиях: PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3, MONALEESA-7 [26–31]. Ингибиторы CDK4/6 комбинировали с нестероидными ингибиторами ароматазы (НСИА) в исследованиях PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3, с аналогами лютеинизирующего гормона – рилизинг-гормона (ЛПРГ)+НСИА/тамоксифен – в MONALEESA-7. Из всех проведенных 4 исследований данные по ОВ были представлены только в исследованиях MONALEESA-2, MONALEESA-7 и PALOMA-2 (табл. 1).

MONALEESA-2 – исследование III фазы, в котором участвовали пациентки в постменопаузе с положительным по рецепторам гормонов и отрицательным по ERBB2 метастатическим РМЖ [28, 29]. Пациенты ранее не получали ЭТ или химиотерапии по поводу метастатического РМЖ. Включены 668 пациентов из 29 стран (334 пациента были рандомизированы в группу приема рибоциклиб + летрозол, а 334 пациента – в группу приема только летрозола).

Основная цель исследования – оценка времени до прогрессирования заболевания. Другими ключевыми целями были оценка медианы ОВ (периода времени, когда 50% пациентов были еще живы) и любых побочных эффектов, возникших во время лечения. Медиана ОВ пациентов, получавших рибоциклиб в комбинации с летрозолом, составила 63,9 мес по сравнению с 51,4 мес у пациентов, полу-

Таблица 1. Данные по ОВ в 1-й линии лечения с использованием комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ
Table 1. Overall survival (OS) data for treatment line 1 with CDK4/6 inhibitor combined with adjuvant endocrinotherapy

Исследование	Статус менопаузы	Исследуемая терапия	Линия терапии	Конечные точки для вариантов терапии ингибитором CDK4/6+3Т vs плацебо+3Т		
				мВБП, мес, ОР (95% ДИ)	медиана времени до химиотерапии, ОР (95% ДИ)	мОВ, мес, ОР (95% ДИ)
Ингибитор CDK4/6±НСИА						
PALOMA-2 [26, 27]	Постменопауза	Палбоциклиб ± летрозол	1-я	27,6 vs 14,5 0,563 (0,461–0,687) p<0,0001	40,4 vs 29,9 0,735 (0,589–0,917) p<0,005	53,9 vs 51,2 0,956 (0,777–1,177) p=0,3378
MONALEESA-2 [28, 29]	Постменопауза	Рибоциклиб ± летрозол	1-я	25,3 vs 16,0 0,568 (0,457–0,704) p=9,63×10 ⁻⁶	50,6 vs 38,9 0,74 (0,61–0,91)	63,9 vs 51,4 0,76 (0,63–0,93) p=0,004
MONARCH-3 [30]	Постменопауза	Абемациклиб ± летрозол или анастрозол	1-я	28,2 vs 14,8 0,52 (0,415–0,665) p<0,0001	Значения медианы не опубликованы* 0,513 (0,380–0,691)	Нет данных*
MONALEESA-7 [31, 33]	Пременопауза. Перименопауза	Рибоциклиб ± 3Т + ГнРГ	1-я	27,5 vs 13,8 0,57 (0,436–0,743)	50,9 vs 36,8 0,694 (0,556–0,867)	58,7 vs 47,7 0,798 (0,615–1,035)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: мВБП – медиана ВБП, мВБП2 – медиана выживаемости от рандомизации до первого задокументированного прогрессирования заболевания во время последующей противоопухолевой терапии или до смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступило раньше, мОВ – медиана общей выживаемости, ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон.
*По состоянию на 07.10.2021 данные не опубликованы.

чавших лечение только летрозолом, разница – более 1 года (рис. 1) [28, 29]. Частота нежелательных явлений степени 3/4, представляющих особый интерес, в группах рибоциклиб + летрозол и летрозол + плацебо соответственно [6, 28, 29]:

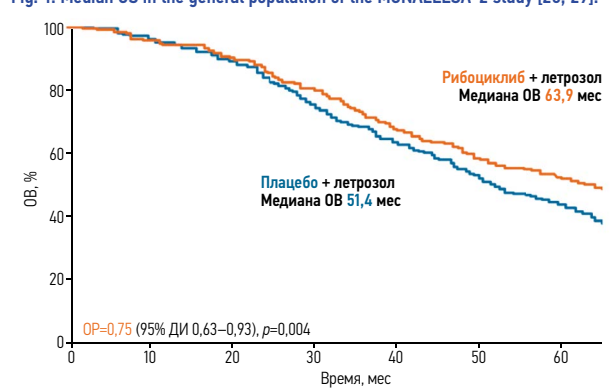
- нейтропения – 63,8 и 1,2%;
- гепатобилиарная токсичность – 14,4 и 4,8%;
- удлинённый интервал Q–T – 4,5 и 2,1%;
- интерстициальное заболевание легких/пневмонит – 0,6 и 0%.

Исследование MONALEESA-7 фазы III представляет собой единственное на сегодняшний день исследование ингибитора CDK4/6, в которое включали исключительно женщин в пре- или перименопаузе с гормон-рецептор-положительным (HR+), негативным к рецептору эпидермального фактора роста человека 2 (HER2-) распространенным РМЖ. В исследовании принимали участие пациентки из 188 центров в 30 странах [31, 33]. Ранее не получавшие ЭТ для лечения метастатической болезни 672 пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу рибоциклиба (n=335) или в группу плацебо (n=337). В группе рибоциклиба большинство пациентов получали НСИА (n=248), часть больных – тамоксифен (n=87). В группе плацебо НСИА назначены 247 пациенткам, а тамоксифен получали 90 пациенток. Все женщины, вне зависимости от вида ЭТ, получали гозерелин [31, 33]. Результаты предварительного определенного 2-го промежуточного анализа исследования MONALEESA-7 продемонстрировали значительное улучшение ОВ в группе рибоциклиба + ЭТ по сравнению с группой плацебо + ЭТ, при этом медиана ОВ не была достигнута в группе рибоциклиба + ЭТ в сравнении с 40,9 мес в группе плацебо + ЭТ (отношение рисков – ОР 0,71, 95% доверительный интервал – ДИ 0,54–0,95) [31, 33]. Несмотря на то что медиана ОВ в группе рибоциклиба + ЭТ не была достигнута, пороговое значение, установленное протоколом, достигнуто, это подтверждало превосходство рибоциклиба над плацебо в отношении ОВ. На основании этих данных и в соответствии со статистическим планом исследование было признано окончательным [31, 33]. Однако пациентки с HR+/HER2- распространенным РМЖ имеют длительный анамнез естественного развития этого заболевания, и исходы могут меняться с течением времени. Поэтому важно было регистрировать результаты долгосрочного последующего наблюдения в этой группе пациенток [32]. В связи с этим проведен поисковый анализ в исследовании MONALEESA-7, который, вероятно, является самым продолжительным на сегодняшний день (медиана 53,5 мес) клиническим исследованием ингибитора CDK4/6 у пациенток с распространенным РМЖ в перименопаузе. На момент окончания сбора данных умерла 141 (42%) пациентка в группе рибоциклиба и 167 (50%) пациенток в группе плацебо. Медиана ОВ составила 58,7 мес в сравнении с 48,0 мес в группах рибоциклиба и плацебо соответственно (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,96); рис. 2 [33].

Аналогично окончательному анализу ОВ также проведена оценка в подгруппах, определенных по варианту ЭТ [33]. Из пациенток, получавших НСИА, умерли 107 (43%) из 248 в группе рибоциклиба и 120 (49%) из 247 в группе плацебо. Медиана ОВ составила 58,7 мес в сравнении с 47,7 мес в группах рибоциклиба и плацебо соответственно (ОР 0,80, 95% ДИ 0,62–1,04); рис. 3 [33, 34]. Из пациенток, получавших тамоксифен, умерли 34 (39%) из 87 в группе рибоциклиба и 47 (52%) из 90 в группе плацебо. Медиана ОВ не подавалась оценке в группе рибоциклиба и составила 49,3 мес в группе плацебо (ОР 0,71, 95% ДИ 0,45–1,10); рис. 4 [33, 34].

В подгрупповом анализе также произведена оценка ОВ у пациенток с заболеванием de novo [без предшествующей (нео)адьювантной ЭТ/химиотерапии и без предшествующей ЭТ/химиотерапии при распространенном РМЖ, за исключением короткого периода, разрешенного протоколом]. Медиана ОВ не была достигнута в группе рибоциклиба и составила 49,6 мес в группе плацебо (ОР 0,53, 95% ДИ 0,36–0,79) [33, 34].

Рис. 1. Медиана ОВ в общей популяции исследования MONALEESA-2 [28, 29].
Fig. 1. Median OS in the general population of the MONALEESA-2 study [28, 29].



Профиль безопасности соответствовал таковому при других комбинациях с рибоциклибом в исследованиях III фазы.

На последнем конгрессе ASCO в июне 2022 г. был представлен окончательный анализ по ОВ III фазы исследования PALOMA-2 при медиане наблюдения 90 мес.

Медиана ОВ в группе палбоциклиба и летрозола составила 53,9 мес в сравнении с 51,2 мес в группе плацебо (ОР 0,76, 95% ДИ 0,61–0,96; $p=0,3378$), см. табл. 1 [27]. Таким образом, на основании проведенных исследований PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3, MONALEESA-7 можно отметить, что комбинация ингибиторов CDK4/6 с ЭТ имеет значимое преимущество во времени до прогрессирования по сравнению с моноЭТ в 1-й линии терапии метастатического HR+/HER2- РМЖ (см. табл. 1). При этом значимое преимущество в ОВ в группе пациенток в периоды пре-/пери- и постменопаузы достигнуто только в исследованиях MONALEESA-2, MONALEESA-7.

2-я линия терапии

Эффективность ингибиторов CDK4/6 в комбинации с ЭТ изучалась и во 2-й линии терапии (табл. 2) [16–18, 35–39].

Данные исследований PALOMA-3, MONALEESA-3, MONARCH-2, представленные в табл. 2, подтверждают увеличение медианы времени до прогрессирования при использовании комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ в группе пациенток с постменопаузой. При анализе данных ОВ во 2-й линии терапии статистическая значимость получена в исследованиях MONALEESA-3 и MONARCH-2 в группе пациенток в постменопаузе.

MONALEESA-3 представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, которое проводилось в 174 исследовательских центрах (30 стран). Пациентами были мужчины и женщины в постменопаузе (возраст ≥ 18 лет) с гистологически/цитологически подтвержденным HR+/HER2- распространенным РМЖ [7, 35, 36].

Ценность исследования MONALEESA-3 в том, что авторы изучали эффективность рибоциклиба с фулвестрантом или моноЭТ фулвестрантом у пациентов с различной историей предшествующей терапии.

В группу 1-й линии терапии вошли пациенты с впервые установленным диагнозом распространенного РМЖ (de novo) или те, у кого рецидив произошел позже 12 мес после завершения (нео)адьювантной ЭТ без лечения по поводу прогрессирующего или метастатического заболевания. Группа 2-й линии объединяла следующих пациентов:

- рецидив произошел в процессе терапии или в течение 12 мес после завершения (нео)адьювантной ЭТ без лечения, прогрессирующего или метастатического заболевания (ранний рецидив);
- рецидив возник позже 12 мес после завершения (нео)адьювантной ЭТ с последующим прогрессированием после 1-й линии ЭТ;

Рис. 2. Медиана ОВ в общей популяции.
Fig. 2. Median OS in the general population.

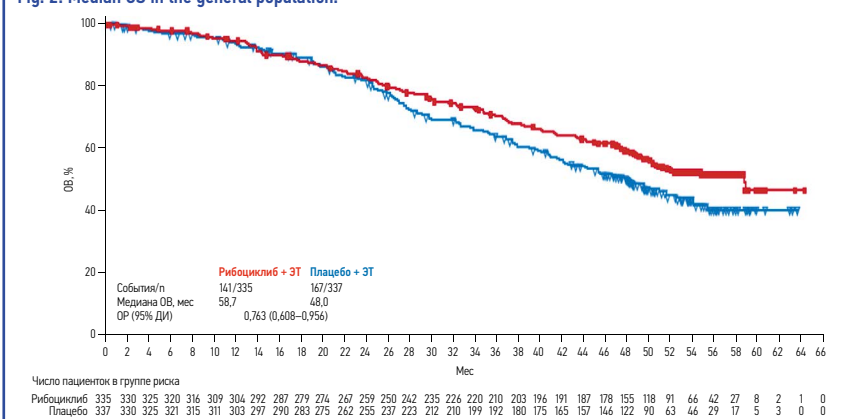


Рис. 3. Медиана ОВ в подгруппе пациенток рибоциклиб/плацебо + гозерилин + НСИА.
Fig. 3. Median OS in the patient subgroup treated with ribociclib/placebo + goserelin + nonsteroidal aromatase inhibitors.

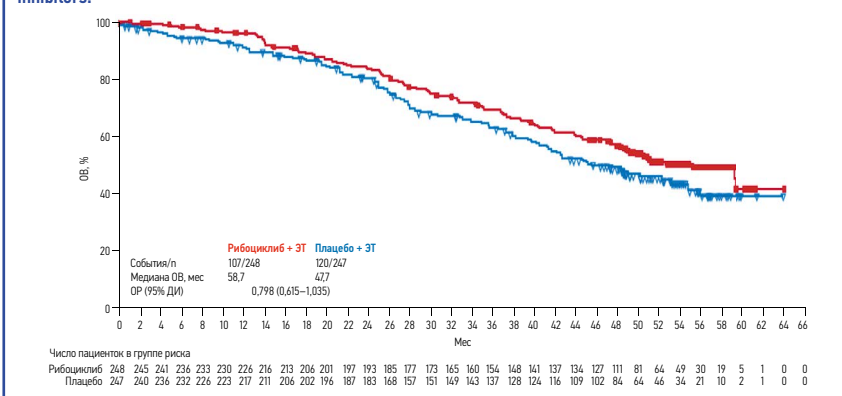
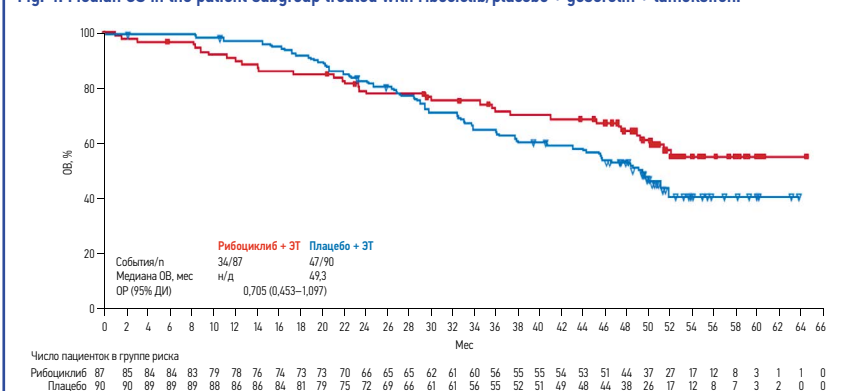


Рис. 4. Медиана ОВ в подгруппе пациенток рибоциклиб/плацебо + гозерилин + тамоксифен.
Fig. 4. Median OS in the patient subgroup treated with ribociclib/placebo + goserelin + tamoxifen.



- прогрессирование или метастатический РМЖ на момент постановки диагноза с прогрессированием после 1-й линии ЭТ без (нео)адъювантной терапии на ранних стадиях [36].

Пациенты, получавшие ранее химиотерапию для лечения метастатической болезни, фулвестрант или любой ингибитор CDK4/6, не могли быть включены в исследование. Рандомизированы 726 пациентов (484 в группу рибоциклиба, 242 в группу плацебо) в соотношении 2:1. Стратификация произведена по наличию/отсутствию метастазов в печень/легкие и предшествующей ЭТ. Группы сравнения получали либо комбинацию

фулвестранта 500 мг внутримышечно (1 и 15-й дни цикла 1, далее 1-й день каждого 28-дневного цикла) с рибоциклибом 600 мг/сут перорально (3 нед с последующим перерывом в течение 1 нед), либо фулвестрант с плацебо. Анализ эффективности проводился в популяции пациентов с назначенным лечением. Проведена оценка безопасности среди пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. ОВ была вторичной конечной точкой [35].

Первые данные по ОВ в общей популяции (1+2-я линии) были получены при медиане наблюдения 40 мес. В группе пациентов, получавших ри-

боциклиб с фулвестрантом, медиана ОВ не была достигнута по сравнению с группой плацебо + фулвестрант, где медиана ОВ составила 40,0 мес (ОР 0,72, 95% ДИ 0,57–0,92; $p=0,00455$) [35, 36].

Окончательно ОВ проанализирована в расширенном последующем наблюдении (медиана наблюдения 56,3 мес), показавшем самую длительную медиану ОВ в клиническом исследовании ингибитора CDK4/6 в комбинации с фулвестрантом. Медиана ОВ в общей популяции (1+2-я линии) составила 53,7 мес (рибоциклиб) в сравнении с 41,5 мес (плацебо); ОР 0,73, 95% ДИ 0,59–0,90 (рис. 5). Во 2-й линии лечения медиана ОВ составила 39,7 мес (рибоциклиб) в сравнении с 33,7 мес (плацебо); ОР 0,78, 95% ДИ 0,59–1,04 (рис. 6). Однако необходимо признать, что перекрестные сравнения исследований необходимо интерпретировать с осторожностью из-за различий в характеристиках популяции пациентов, в том числе по предшествующему лечению [36].

На последней конференции ESMO Breast Cancer в мае 2022 г. представлены обновленные результаты III фазы исследования MONALEESA-3. Но эти данные касались анализа ОВ в популяции пациентов, получавших исследуемую комбинацию в 1-й линии терапии. На момент среза данных (12 января 2022 г.) 1-ю линию терапии продолжали 16,5 и 8,6% пациентов в группах рибоциклиба и плацебо соответственно. При этом медиана наблюдения оказалась самой длинной в истории таких исследований, составив 70,8 мес. В группе пациентов, получавших рибоциклиб и фулвестрант в 1-й линии, по сравнению с получавшими плацебо и фулвестрант наблюдалось значимое преимущество в ОВ (медиана ОВ 67,6 мес против 51,8 мес соответственно, ОР 0,67, 95% ДИ 0,50–0,90). Показатель ОВ 5 лет составил 56,5% vs 42,1% для рибоциклиба и плацебо соответственно. Среди пациентов, прекративших лечение, 81,8 и 89,7% получали последующую противоопухолевую терапию. При этом ингибиторы CDK4/6 получали 16,7% vs 35,0% в группах рибоциклиба и плацебо. На сегодняшний день в истории клинических исследований III фазы, изучающих 1-ю линию ЭТ, данный исследовательский анализ показал самую продолжительную медиану ОВ – 67,6 мес с улучшением на 15,8 мес по сравнению с плацебо и относительным снижением риска смерти на 33% в группе рибоциклиба и фулвестранта. Эти впечатляющие результаты в популяции 1-й линии терапии еще больше поддерживают использование комбинации рибоциклиба с ЭТ у пациентов с HR-положительным, ERBB2-отрицательным метастатическим РМЖ [37].

В исследовании MONARCH-2 авторы изучали медиану ОВ у пациентов, получавших абемациклиб с фулвестрантом, но только во 2-й линии. В отличие от исследования MONALEESA-3 включа-

Таблица 2. Эффективность комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ во 2-й линии терапии
Table 2. Efficacy of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy in treatment line 2

Исследование	Статус менопаузы	Исследуемая терапия	Линия терапии	Конечные точки для вариантов терапии ингибитор CDK4/6+3T vs плацебо + 3T		
				мВБП, мес, ОР (95% ДИ)	медиана времени до химиотерапии, ОР (95% ДИ)	мОВ, мес, ОР (95% ДИ)
Ингибитор CDK4/6 ± фулвестрант						
PALOMA-3* [16, 17, 39]	Постменопауза. Перименопауза. Пременопауза	Палбоциклиб ± фулвестрант	≥2	9,5 vs 4,6 0,46 (0,36–0,59) p<0,0001	17,6 vs 8,8 0,58 (0,47–0,73) p<0,001	34,9 vs 28,0 0,81 (0,64–1,03) p=0,09* [17] 34,8 vs 28,0 0,81 (0,65–0,99) p=0,0221**[39]
MONALEESA-3 [18, 34, 36]	Постменопауза	Рибоциклиб ± фулвестрант	1+2-я (общая популяция)	20,5 vs 12,8 0,593 (0,480–0,732) p<0,001 [18]	НД vs 29,5 0,70 (0,55–0,88) [34]	НД vs 40,0 0,72 (0,57–0,92) p=0,00455 [34] 53,7 vs 41,5 0,726 (0,588–0,897) [36]
			2-я или ранний рецидив	14,6 vs 9,1 0,571 (0,443–0,737) [34]	Нет данных**	39,7 vs 33,7 0,780 (0,587–1,037) [34]
MONARCH-2* [38]	Постменопауза. Пременопауза*** + аналоги ЛГРГ. Перименопауза***	Абемациклиб ± фулвестрант	2-я	16,9 vs 9,3 0,536 (0,445–0,645)	50,2 vs 22,1 0,625 (0,501–0,779)	46,7 vs 37,3 0,757 (0,606–0,945) p=0,01

Примечание. НД – медиана не достигнута.

*В исследования PALOMA-3 и MONARCH-2 были включены пациенты с различным статусом менопаузы (пре-/пери-/постменопауза).

**По состоянию на 07.10.2021 данные не опубликованы.

***Значения мВБП и мОВ в исследовании MONARCH-2 для подгруппы пациентов в пре-/перименопаузе не были опубликованы; значения мОВ, мВБП, ОР и ДИ указаны для общей группы пациентов.

†Данные получены при двусторонней оценке гипотезы, входившей в статистический план исследования PALOMA-3.

††Данные получены при односторонней оценке гипотезы, не входившей в статистический план исследования PALOMA-3.

Рис. 5. MONALEESA-3, медиана ОВ в общей популяции [36].

Fig. 5. Median OS in the general population of the MONALEESA-3 study [36].

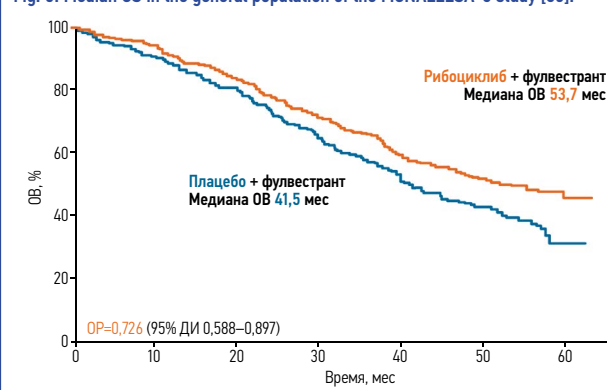
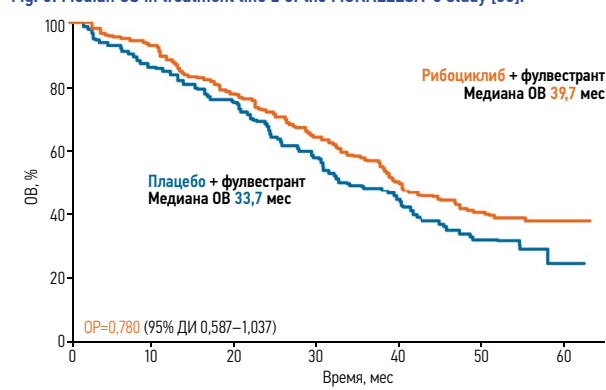


Рис. 6. MONALEESA-3, медиана ОВ во 2-й линии [36].

Fig. 6. Median OS in treatment line 2 of the MONALEESA-3 study [36].



ли пациентов как в постменопаузе, так и в пре-/перименопаузе. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 и получали абемациклиб или плацебо по 150 мг каждые 12 ч по непрерывной схеме в комбинации с фулвестрантом по 500 мг в соответствии с инструкцией. Стратификацию проводили в зависимости от висцеральных, только костных или других метастазов и чувствительности к предшествующей ЭТ (первичная или вторичная) [38].

Первичной конечной точкой была ВБП по оценке исследователя. ОВ была вторичной конечной точкой. Из 669 включенных женщин 446 были рандомизированы в группу абемациклиба и фулвестранта и 223 – в группу плацебо + фулвестрант. В исследование включали пациентов, у которых прогрессирование заболевания возникло в ходе либо неоадъювантной, либо адъювантной ЭТ или в течение 12 мес после окончания адъювантной ЭТ либо при получении ЭТ 1-й линии. Не включали больных, получавших более 1-й линии ЭТ или какую-либо предшествующую химиотерапию по поводу метастатической болезни. Другими критериями исключения были предшествующее лечение

фулвестрантом, эверолимусом или ингибиторами CDK4/6, наличие висцерального криза или метастазов в центральной нервной системе [38].

Медиана ОВ в общей популяции (пре-/пери- и постменопауза) составила 46,7 мес для абемациклиба с фулвестрантом и 37,3 мес для плацебо с фулвестрантом (ОР 0,757, 95% ДИ 0,606–0,945; $p=0,01$) [38].

Данные по ОВ, представленные в обновленном анализе PALOMA-3, стоит рассматривать с осторожностью, поскольку они требуют дальнейшего изучения [39]. Дело в том, что статистический план исследования PALOMA-3 включал оценку медианы ОВ с использованием метода Каплана-Мейера, а значимость – с использованием одностороннего логарифмического рангового теста со стратификацией по наличию или отсутствию чувствительности к предшествующей ЭТ и висцеральных метастазов при рандомизации в группе пациентов, получающих лечение. Все приведенные значения p являлись двусторонними [17]. Заранее заданный порог значимости представлял собой двустороннее значение p , равное 0,047, которое было скорректировано

но для запланированных промежуточных анализов [17]. Такой низкий заданный порог значимости говорит о том, что вероятность достижения значимости по ОВ была невысокой. Данное предположение подтвердилось при медиане наблюдения 44,8 мес. Медиана ОВ составила 34,9 мес (95% ДИ 28,8–40,0) в группе палбоциклиба и фулвестранта и 28,0 мес (95% ДИ 23,6–34,6) в группе плацебо и фулвестранта. Стратифицированный коэффициент риска смерти составил 0,81 (95% ДИ 0,64–1,03; $p=0,09$). На сегодняшний день мы нередко видим результаты, когда суррогатная конечная точка, такая как ВБП, статистически значима, а ОВ не достигает этого значения. Такие результаты можно наблюдать в исследованиях BOLERO-2 [40] и PALOMA-3 [17]. Однако в протоколе PALOMA-3 исследователи меняют порог значимости с двустороннего на односторонний для доказательства значимости результатов ОВ [39]. Возможен ли такой подход в клинических исследованиях? Ответ на этот вопрос приводят авторы руководства UCLA Statistical Methods and Data Analytics [41]. «Выбор одностороннего теста значимости после выполнения двустороннего теста, который не смог отклонить нулевую гипотезу, неуместен, независимо от того, насколько «близок» к значимости был двусторонний тест. Неправильное использование статистических тестов может привести к неверным результатам, которые невозможно воспроизвести и которые вызывают большие сомнения – высокая цена за звезду значимости в таблице результатов!» [41]. Несмотря на это, исследование PALOMA-3 является положительным, поскольку увеличение ВБП как первичная конечная точка было достигнуто [17].

Особый интерес представляют данные об эффективности комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ во 2-й линии, а именно анализ ОВ у пациенток в пре- и перименопаузе. Данную популяцию больных изучали в исследовании PALOMA-3 (108 женщин) и MONARCH-2 (114 женщин). В исследовании PALOMA-3 медиана ОВ оказалась одинаковой в группах сравнения терапии и составила 38,0 мес для палбоциклиба и фулвестранта и 38,0 мес в группе плацебо с фулвестрантом (ОР 1,07, 95% ДИ 0,61–1,86; $p=0,25$) [17]. В исследовании MONARCH-2 около 17% включенных в исследование пациенток (114 из 669 пациентов) находились в периоде пременопаузы или перименопаузы. Анализ медианы ОВ в этой подгруппе пациенток пока не опубликован. При этом доступна информация в отношении рисков (ОР 0,689, 95% ДИ 0,379–1,252) [38].

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что во 2-й линии лечения применение комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ достоверно увеличивает время до прогрессирования во всех исследуемых популяциях (см. табл. 2). Статистически достоверное увеличение медианы ОВ у женщин в постменопаузе продемонстрировано в исследованиях MONALEESA-3 и в общей популяции (пре-/пери- и постменопауза) в исследовании MONARCH-2, но за счет пациенток в постменопаузе. ОР в группе пациенток пре- и перименопаузы выходит за пределы 1 (единицы), что говорит о равной эффективности как комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ, так и моноЭТ в исследуемой популяции.

На сегодняшний день доступны результаты поискового анализа в исследованиях MONALEESA-2, 3 и 7. Оценку ОВ проводили в зависимости от клинических данных: возраста пациента (старше или моложе 40 лет), распространенности метастатического поражения (печень, кости), резистентности к ЭТ, редукции дозы препарата, внутреннего молекулярного подтипа.

В исследовании MONALEESA-7 представлен анализ ОВ в зависимости от возраста пациентки (старше или моложе 40 лет) [34]. У пациенток в возрасте до 40 лет медиана ОВ составила 51,3 мес в сравнении с 40,5 мес в группах рибоциклиба и плацебо соответственно (ОР 0,65; 95% ДИ 0,43–0,98). Аналогичная разница, но с более высокими показателями медианы ОВ наблюдалась у пациенток в возрасте ≥ 40 лет – 58,8 мес в сравнении с 51,7 мес в группах рибоциклиба и плацебо соответственно (ОР 0,81, 95% ДИ 0,62–1,07) [34].

Таблица 3. Эффективность рибоциклиба в зависимости от внутреннего подтипа люминального РМЖ
Table 3. Ribociclib efficacy depending on intrinsic subtype of luminal breast cancer

Подтип РМЖ	Рибоциклиб + ЭТ		Плацебо + ЭТ	
	ОВ, медиана, мес	95% ДИ	ОВ, медиана, мес	95% ДИ
Люминальный А	68,0	61,5–НД	54,6	48,3–66,2
Люминальный В	58,8	48,3–79,2	44,9	35,5–52,6
HER2E	40,3	33,4–49,0	29,4	23,9–42,0
Базальноподобный	19,4	10,7–33,2	21,2	12,8–НД

Примечание. НД – медиана не достигнута.

В исследованиях MONALEESA-7 и 3 дополнительно изучали ОВ у пациентов с метастатическим поражением висцеральных органов [42]. В исследовании MONALEESA-3 висцеральные метастазы были выявлены у 293 (60,5%) пациентов в группе рибоциклиба и у 147 (60,7%) в группе плацебо, а в исследовании MONALEESA-7 – у 150 (44,8%) и 142 (42,1%) пациентов соответственно. В MONALEESA-3 214 пациентов с висцеральными метастазами получали терапию 1-й линии (рибоциклиб, $n=137$; плацебо, $n=77$), в то время как 219 пациентов получали терапию 2-й линии или имели ранний рецидив (рибоциклиб, $n=151$; плацебо, $n=68$). Легкие и печень были наиболее частыми локализациями висцеральных метастазов у пациентов в MONALEESA-3 (49,8 и 44,8% соответственно) и MONALEESA-7 (51,4 и 58,2% соответственно). Медиана ОВ у пациентов с висцеральными метастазами в исследовании MONALEESA-3 составила 41 мес в группе рибоциклиба и 39,4 мес в группе плацебо. В исследовании MONALEESA-7 медиана ОВ в группе рибоциклиба не достигнута, в то время как в группе плацебо показатель составил 39,9 мес. Также в этих исследованиях изучали пациентов с метастазами в печень. В исследовании MONALEESA-3 медиана ОВ в группе рибоциклиба была более продолжительной и составила 36,1 мес по сравнению с 24,1 мес в группе плацебо (ОР 0,629, 95% ДИ 0,421–0,942). При этом в исследовании MONALEESA-7 в группе рибоциклиба медиана ОВ не была достигнута в отличие от группы плацебо – 33,6 мес (ОР 0,531, 95% ДИ 0,321–0,877). Никаких новых сигналов безопасности не наблюдалось [42].

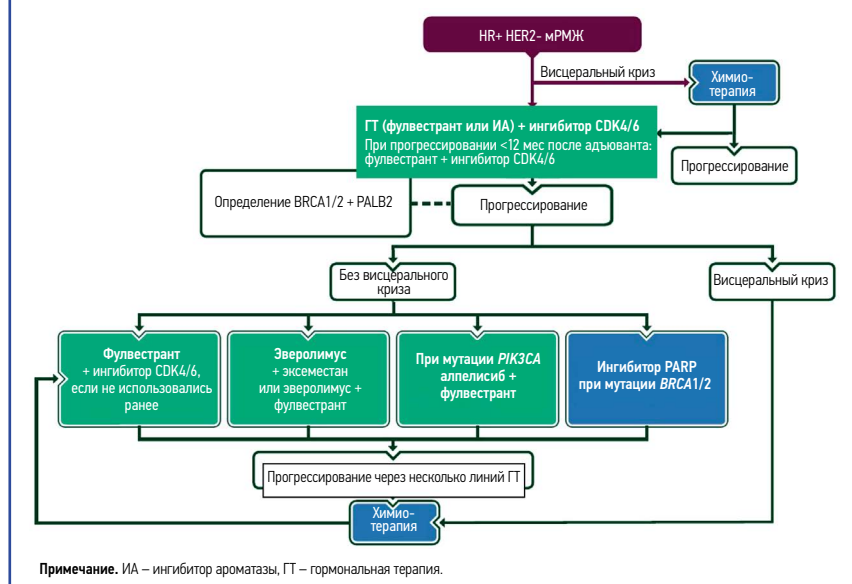
Также оценка ОВ была проанализирована у пациентов с метастатическим поражением костей скелета. Данные представлены в дополнительном анализе исследования MONALEESA-2. Медиана ОВ в группе рибоциклиба составила 72,6 мес, в группе плацебо – 56,4 мес (ОР 0,78, 95% ДИ 0,50–1,21) [43].

В исследовании MONALEESA-3 оценивали ОВ в популяции эндокринорезистентных пациентов [35, 36]. В целом 507 пациентов ранее получали ЭТ (342 в группе рибоциклиба и 165 в группе плацебо); 53 (15,5%) и 25 (15,2%) были расценены как резистентные к ЭТ в группах рибоциклиба и плацебо соответственно. Применение рибоциклиба в этих подгруппах ассоциировалось с более высоким показателем медианы ОВ – 35,6 мес (95% ДИ 28,6–42,2) в сравнении с 31,7 мес (95% ДИ 13,0–41,5) при использовании плацебо [35, 36].

Таким образом, результаты поискового анализа в исследованиях MONALEESA-2, 3 и 7 подтверждают эффективность рибоциклиба у пациенток вне зависимости от возраста (старше или моложе 40 лет), наличия или отсутствия висцеральных или костных метастазов или наличия эндокринорезистентности.

С развитием геномного профилирования большое количество данных указывало на внутреннюю гетерогенность люминального подтипа РМЖ. С помощью использования панели генов PAM50 кроме люминального А и В подтипа удалось идентифицировать базальноподобный и HER2E (обогащенный рецептором эпидермального фактора роста человека 2-го типа) люминальные подтипы [44]. Необходимо обратить внимание, что HER2E люминальный подтип **не относится (!) к Her-2/неу положительному РМЖ**. В связи с этим был проведен корре-

Рис. 7. Рекомендации ESMO по лечению HR+/HER2- метастатического РМЖ [45].
Fig. 7. ESMO guidelines for the treatment of HR+/HER2-mBC [45].



ляционный анализ ОВ в зависимости от внутреннего подтипа у пациентов с люминальным HER2- метастатическим РМЖ в исследованиях MONALEESA-2, 3 и 7 [44]. Распределение подтипов было следующим: люминальный А – 54,4%, люминальный В – 27,9%, HER2E – 14,7%, базальноподобный – 3,0% [44]. Эффективность комбинации рибосиклиба с ЭТ по сравнению с плацебо + ЭТ представлена в табл. 3 [44].

Как видно из табл. 3, ОВ была связана с подтипом рака как в группе рибосиклиба + ЭТ, так и в группе плацебо + ЭТ ($p < 0,0001$ для обеих групп) [44].

Объединенный анализ исследований MONALEESA-2, 3 и 7 оказался убедительным в отношении данных по ОВ при использовании комбинации рибосиклиба + ЭТ у пациентов с люминальным А, люминальным В и HER2E подтипами РМЖ. Эффективность рибосиклиба + ЭТ у пациентов, имеющих подтип опухоли HER2E, обуславливающий более неблагоприятный исход по сравнению с люми-

нальными А и В подтипами, также дополнительно изучали в III фазе исследования HARMONIA. Пациенты с базальноподобным подтипом (3% в каждой группе) оказались наименее чувствительными к терапии рибосиклибом, однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки в этой подгруппе. Дополнительной ценностью данного исследования является подтверждение прогностической значимости внутреннего подтипа на основе панели PAM50 относительно ОВ у пациентов, получавших рибосиклиб + ЭТ, и пациентов, получавших только ЭТ. Результаты этого анализа согласуются с результатами предшествующего анализа ВБП с использованием объединенного набора данных исследований MONALEESA.

Выводы

Появление нового класса препаратов – ингибиторов CDK4/6 позволило пересмотреть алгоритм лечения паци-

ентов с HR+/HER2- метастатическим РМЖ. На сегодня в 1-й и во 2-й линиях лечения предпочтительно использование комбинации ингибиторов CDK4/6 с ЭТ (рис. 7) [45].

Заключение

Доказанное преимущество ОВ в 1 и 2-й линиях лечения, а также данные подгруппового поискового анализа демонстрируют беспрецедентную эффективность рибосиклиба в комбинации с ЭТ. Представленные в обзоре результаты исследований подтверждают целесообразность применения комбинированной терапии в рутинной практике для лечения HR+/HER2- метастатического РМЖ независимо от возраста, менопаузального статуса пациентки, варианта ЭТ и распространенности болезни.

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. А.В. Снеговой – сбор данных литературы и их интерпретация, написание статьи; И.Б. Кононенко – разработка концепции и дизайн статьи, сбор данных литературы и их интерпретация, написание статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.V. Snegovoy – collection of literature data and their interpretation, writing an article; I.B. Kononenko – development of the concept and design of the article, collection of literature data and their interpretation, writing the article.

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

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

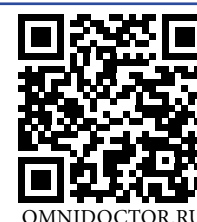
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Messina C, Catrini C, Buzzatti G, et al. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2- negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;172(1):9-21. DOI:10.1007/s10549-018-4901-0
- Ayyagari R, Tang D, Patterson-Lomba O, et al. Progression-free survival with endocrine-based therapies following progression on non-steroidal aromatase inhibitor among postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(9):1645-52. DOI:10.1080/03007995.2018.1479246
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904-15. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30292-4
- Yap YS, Tseng LM, Blackwell KL, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal Asian women with hormone receptor-positive (HR plus), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): a subgroup analysis from MONALEESA-2. Abstract presented at: ESMO (European Society for Medical Oncology) Asia 2016 Congress; December 18, 2016; Singapore, Republic of Singapore. Presidential Symposium.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-48. DOI:10.1056/NEJMoa1609709
- Shohdy KS, Lasheen S, Kassem L, Abdel-Rahman O. Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8(11):337-47. DOI:10.1177/2042098617722516
- Guo Q, Lin X, Ye L, et al. Comparative efficacy of CDK4/6 inhibitors plus aromatase inhibitors versus fulvestrant for the first-line treatment of hormone receptor-positive advanced breast cancer: a network meta-analysis. *Target Oncol.* 2019;14(2):139-48. DOI:10.1007/S11523-019-00633-9
- Malumbres M, Barbacid M. Cellcycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(3):153-66. DOI:10.1038/nrc2602
- Bertoli C, Skotheim JM, de Bruin RAM. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(8):518-28. DOI:10.1038/nrm3629
- Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):17. DOI:10.1186/s13058-015-0661-5
- Palbociclib (IBRANCE). US FDA. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/palbociclib-ibrance>. Accessed: 08.05.2022.

12. US FDA. FDA expands ribociclib indication in HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-ribociclib-indication-hr-positive-her2-negative-advanced-or-metastatic-breast-cancer>. Accessed: 08.05.2022.
13. US FDA. FDA approves abemaciclib for HR-positive, HER2-negative breast cancer. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-hr-positive-her2-negative-breast-cancer>. Accessed: 08.05.2022.
14. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71159-3
15. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36. DOI:10.1056/NEJMoa1607303
16. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-39. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00613-0
17. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926-36. DOI:10.1056/NEJMoa1810527
18. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465-72. DOI:10.1200/JCO.2018.78.9909
19. Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5218-24. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0754
20. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-84. DOI:10.1200/JCO.2017.73.7585
21. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-46. DOI:10.1200/JCO.2017.75.6155
22. Di Leo A, O'Shaughnessy J, Sledge GW, et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. *NPJ Breast Cancer*. 2018;4(1):41. DOI:10.1038/s41523-018-0094-2
23. Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):250-60. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30804-6
24. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. *Cancer J*. 2009;15(5):395-400. DOI:10.1097/PP0.0b013e3181be231d
25. Flaherty KT, Hennis M, Lee SJ, et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):297-304. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70007-5
26. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):719-29. DOI:10.1007/s10549-018-05125-4
27. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2-ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol*. 2022;40 (Suppl. 17):LBA1003. DOI:10.1200/JCO.2022.40.17
28. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML)-2 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol*. 2021;32(5):S1283-346. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.019
29. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival (OS) results from the Phase III MONALEESA-2 (ML)-2 trial of postmenopausal patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB); Presentation # LBA17_PR Sept 19, 2021.
30. Johnston S, O'Shaughnessy J, Martin M, et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7:80. DOI:10.1038/s41523-021-00289-7
31. 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 ± ribociclib (RIB). Poster Spotlight Session Abstracts. 2021:PD2-04-PD2-04. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-04
32. Nabieva N, Fasching PA. Endocrine Treatment for Breast Cancer Patients Revisited – History, Standard of Care, and Possibilities of Improvement. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5643. DOI:10.3390/cancers13225643
33. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307-16. DOI:10.1056/NEJMoa1903765
34. Lu YS, El-Sagheer N, Hurvitz S, et al. Overall survival results by age subgroup from the phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer treated with endocrine therapy ± ribociclib. Presented at: 2021 ESMO Breast Cancer Virtual Congress; May 5-8, 2021. Abstract 93M0.
35. Slamon DJ, Neven P, Chia SKL, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:514-24. DOI:10.1056/NEJMoa1911149
36. 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. DOI:10.1016/j.annonc.2021.05.353
37. Neven P, Fasching PA, Chia S, et al. LBA4 Updated overall survival (OS) results from the first-line (1L) population in the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (PTS) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL). *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl. 3):S194. DOI:10.1016/j.annonc.2022.03.280
38. Sledge GW Jr, 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
39. Cristofanilli M, Rugo HS, Im S-A, et al. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3. *J Clin Oncol*. 2021;39(15):1000. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1000
40. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2357-62. DOI:10.1093/annonc/mdl456
41. FAQ: What are the differences between one-tailed and two-tailed tests? Available at: <https://stats.oarc.ucla.edu/other/mult-pkg/faq/general/faq-what-are-the-differences-between-one-tailed-and-two-tailed-tests>. Accessed: 08.05.2022.
42. Yardley DA, Nusch A, Yap YS, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):1054. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054
43. O'Shaughnessy J. Overall survival subgroup analysis by metastatic site from the phase 3 MONALEESA-2 study of first-line ribociclib + letrozole in postmenopausal patients with advanced HR+/HER2- breast cancer. Presentation # GS2-01 – Oral Home SABCS 2021. Accessed: 12.12.2021.
44. Carey L. Correlative analysis of overall survival by intrinsic subtype across the MONALEESA-2, -3, and -7 studies of ribociclib + endocrine therapy in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer, Presentation # GS2-00 – Oral. Available at: <https://www.sabcs.org/> Accessed: 08.05.2022.
45. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475-1495. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.019

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Миостеатоз и его влияние на результаты лечения больных с опухолями желудочно-кишечного тракта: систематический обзор и метаанализ

В.К. Лядов^{✉1-3}, Т.С. Дикова¹, А.Ю. Зацепина⁴, Д.В. Иващенко^{1,5}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия

Аннотация

Обоснование. Опухоли органов желудочно-кишечного тракта включают широкий спектр новообразований с высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом. За последнее десятилетие показано, что саркопения и саркопеническое ожирение оказывают негативное прогностическое влияние на течение заболевания у пациентов с различными злокачественными опухолями. Однако роль миостеатоза у пациентов с опухолями органов пищеварения остается спорной.

Цель. Обобщить данные клинических исследований за последние 10 лет, посвященных оценке влияния миостеатоза на результаты лечения больных с опухолями ЖКТ.

Материалы и методы. Проведен систематический анализ литературы за 2011–2021 гг. в базах данных PubMed, Cochrane Library и ClinicalTrials.gov. Риск систематической ошибки отобранных исследований оценивался при помощи шкалы Newcastle-Ottawa Scale. Также проведен мета-анализ данных, посвященных влиянию миостеатоза на показатели выживаемости.

Результаты. Включено 34 исследования с участием 15 295 пациентов. В результате метаанализа продемонстрировано, что наличие миостеатоза существенно снижает общую 5-летнюю выживаемость пациентов (отношение шансов 0,506, 95% доверительный интервал 0,431–0,595; $p < 0,05$). Не установлено значимого влияния миостеатоза на 5-летнюю выживаемость без прогрессирования (отношение шансов 0,658, 95% доверительный интервал 0,389–1,112; $p < 0,05$). Миостеатоз статистически значимо связан с возникновением серьезных послеоперационных осложнений в 6 исследованиях. Только в 3 исследованиях показано, что наличие миостеатоза является неблагоприятным фактором развития послеоперационного летального исхода.

Заключение. Метаанализ продемонстрировал, что пациенты с миостеатозом имеют худшие показатели отдаленной выживаемости после проведения противоопухолевого лечения по поводу опухолей желудочно-кишечного тракта. Дальнейшее изучение данной проблемы требует стандартизации подходов к диагностике миостеатоза.

Ключевые слова: миостеатоз, послеоперационные осложнения, выживаемость, летальность, опухоли органов пищеварения

Для цитирования: Лядов В.К., Дикова Т.С., Зацепина А.Ю., Иващенко Д.В. Миостеатоз и его влияние на результаты лечения больных с опухолями желудочно-кишечного тракта: систематический обзор и метаанализ. Современная Онкология. 2022;24(2):234–241.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201710

Информация об авторах / Information about the authors

Лядов Владимир Константинович – д-р мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд.-нием онкологии №4 ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: vlyadov@gmail.com; SPIN-код: 5385-7889; ORCID: 0000-0002-7281-3591

Дикова Татьяна Сергеевна – ординатор каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. И.А. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dikovatatyanasergeevna@gmail.com; SPIN-код: 7597-3600

Зацепина Алина Юрьевна – ординатор ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: zatsepina.alina@gmail.com

Иващенко Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, доц. каф. детской психиатрии и психотерапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, доц. каф. психиатрии, психиатрии-наркологии и психотерапии ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dvi1991@yandex.ru; SPIN-код: 9435-7794

Vladimir K. Lyadov – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: vlyadov@gmail.com; SPIN code: 5385-7889; ORCID: 0000-0002-7281-3591

Tatyana S. Dikova – Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dikovatatyanasergeevna@gmail.com; SPIN code: 7597-3600

Alina Yu. Zatsepina – Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: zatsepina.alina@gmail.com

Dmitrii V. Ivashchenko – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza State Institute for Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dvi1991@yandex.ru; SPIN code: 9435-7794

Sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteatoses as factors of poor prognosis in gastrointestinal tract tumors: systematic review

Vladimir K. Lyadov^{✉1-3}, Tatyana S. Dikova¹, Alina Yu. Zatsepina⁴, Dmitrii V. Ivashchenko^{1,5}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

³City Clinical Oncology Hospital №1, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵Penza Institute for Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

Abstract

Background. Gastrointestinal (GI) tract cancer includes a broad spectrum of tumors with generally high prevalence and poor prognosis. Over the past decade sarcopenia (skeletal muscle depletion), myosteatoses, sarcopenic obesity were all shown to have a negative prognostic impact in patients with various malignancies. However, the role of myosteatoses in patients with GI tumors remains controversial.

Aim. To summarize recent literature regarding the impact of myosteatoses on the surgical treatment of patients with GI malignancies.

Materials and methods. PubMed, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov databases were searched for relevant original studies published between Jan. 2011 and Dec. 2021. The risk of bias of the included studies was assessed using Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Results. 34 studies comprising 15 295 patients were included. Patients with myosteatoses had significantly poorer overall survival (hazard ratio 0,506, 95% confidence interval 0,431–0,595; $p < 0,05$). There was no significant influence of myosteatoses on recurrence-free survival (hazard ratio 0,658, 95% confidence interval 0,389–1,112; $p < 0,05$). Myosteatoses was significantly associated with the occurrence of major postoperative complications in 6 studies. However, only 3 studies supported the impact of myosteatoses on mortality.

Conclusion. This meta-analysis demonstrates that patients with preoperative myosteatoses have poor long-term survival following treatment for GI malignancy. Therefore, myosteatoses might be used as a prognostic tool. However, more studies with standardized definitions and cut-offs are required.

Keywords: myosteatoses, postoperative complications, survival, mortality, gastrointestinal tract cancer

For citation: Lyadov VK, Dikova TS, Zatsepina AY, Ivashchenko DV. Sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteatoses as factors of poor prognosis in gastrointestinal tract tumors: systematic review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):234–241. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201710

Введение

Опухоли органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – желудка, поджелудочной железы, печени, толстой кишки – занимают ведущие позиции по уровню заболеваемости в мире. В Российской Федерации на долю новообразований органов пищеварения в структуре общей заболеваемости приходится более 20%, тогда как их вклад в структуру онкологической смертности превышает 30% [1, 2]. В связи с этим в настоящее время активно проводится поиск новых прогностических и предиктивных факторов, которые могли бы индивидуализировать тактику ведения больных с опухолями ЖКТ.

Ряд крупных исследований демонстрирует, что различные параметры состава тела имеют прогностическое значение, а снижение показателей мышечной массы ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у онкологических больных [3]. Одним из важных факторов негативного прогноза является саркопения, определяемая как прогрессирующая генерализованная потеря массы, силы и функции скелетной мускулатуры [4]. Показано, что наличие саркопии коррелирует с низкой общей выживаемостью (ОВ), токсичностью химиотерапии и развитием послеоперационных осложнений у пациентов с различными типами рака [5]. Основным методом диагностики саркопии и других изменений состава тела пациентов в онкологии – компьютерная томография (КТ), которая является неотъемлемым компонентом стадирования и мониторинга прогрессирования заболевания [6].

Помимо саркопии изучается прогностическое значение такого феномена, как миостеатоз. В норме мышечная ткань содержит лишь небольшой процент жира, в то время как ее избыточная инфильтрация меж- и внутримышечным жиром считается патологическим процессом и носит название «миостеатоз». Предыдущие исследования показали, что у пациентов с одинаковой мышечной массой, но различной степенью инфильтрации жировой тканью мышц снижена мышечная сила, и это приводит к функциональ-

ным нарушениям [7]. «Золотым стандартом» для анализа структуры мышечной ткани является биопсия, однако КТ также позволяет проводить детальный анализ состава мышечной ткани на основании различий рентгенологической плотности скелетных мышц в единицах Хаунсфилда (Hounsfield Units – HU) [8]. Данная методика позволяет выделить группу пациентов с низкой плотностью мышц, т.е. с наличием миостеатоза.

Наш систематический обзор и метаанализ представляет собой всесторонний обзор литературы, посвященной оценке плотности мышц у взрослых пациентов с опухолями ЖКТ, и исследует влияние миостеатоза на ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП), риск развития послеоперационных осложнений, летальность.

Материалы и методы

Мы провели систематический обзор литературы в соответствии с международными рекомендациями (PRISMA) [9].

Критерии включения и исключения

Статьи отбирались согласно нижеприведенным критериям включения и исключения.

Критерии включения составлены согласно алгоритму PICOS: участники/популяция (P), интервенция (I), группа сравнения (C), основной клинический исход (O), дизайн исследования (S). Так, P – пациенты в возрасте 18 лет и старше с опухолью ЖКТ (I–IV стадии), имеющие миостеатоз; I – пациенты, проходившие оперативное лечение, лекарственную терапию и/или лучевую терапию в зависимости от типа и стадии заболевания; C – пациенты с опухолью ЖКТ без миостеатоза; O – послеоперационные осложнения, летальность, ОВ и ВБП; S – рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные исследования, когортные исследования. Критериями исключения стали отсутствие оценки связи между миостеатозом и результатами лечения, возраст

до 18 лет, опухоли прочих (не ЖКТ) локализаций, ретро-спективный и обзорный характер исследований.

Поисковый алгоритм и процесс сбора данных

Для поиска использовались базы данных PubMed и Cochrane Library за время с января 2011 по декабрь 2021 г. Поисковый алгоритм для PubMed: (myosteatois) AND (gastrointestinal OR liver OR colon OR colorectal OR esophagus OR oesophagus OR pancreas OR pancreatic OR hepatic OR gastric OR stomach) AND (cancer OR tumor OR tumour). Поисковый алгоритм для CochraneLibrary: myosteatois AND cancer. Также использован ручной поиск в списках литературы.

Отбор исследований производился двумя независимыми авторами (Д.Т.С. и З.А.Ю.). На I этапе два независимых автора проверили все названия и аннотации статей, полученных с помощью электронного поиска, с целью исключить не относящиеся к теме исследования работы. На II этапе все отобранные статьи полностью рассмотрены двумя авторами, чтобы определить, соответствуют ли они критериям включения. В случае наличия противоречий окончательное решение принималось коллегиально с помощью третьего автора (Л.В.К.).

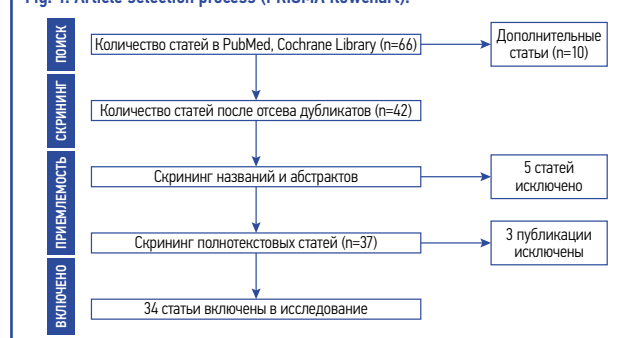
Статистический анализ

Статистический анализ проводился для оценки влияния миостеатоза на ОВ и ВБП. Метаанализ проведен при помощи свободно распространяемого программного обеспечения OpenMetaAnalyst [10]. При расчетах применялся метод сравнения абсолютных значений 5-летних показателей ОВ и ВБП у пациентов при наличии и без миостеатоза.

Риск систематической ошибки

Риск систематической ошибки отобранных исследований оценивался независимо двумя авторами (Д.Т.С. и Н.Р.А.) при помощи шкалы Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [11]. Оценка исследований проводилась по следующим категориям: отбор пациентов, сопоставимость групп, анализ исходов. За каждый из пунктов присваивался балл, при этом максимальное число баллов составляло 9. Исследованиям с 5 и ме-

Рис. 1. Процесс отбора статей (блок-схема PRISMA).
Fig. 1. Article selection process (PRISMA flowchart).



нее баллами присваивался статус «исследование с высоким риском систематической ошибки», 6–7 баллами – «со средним риском», 8 и более – «с низким риском».

Результаты

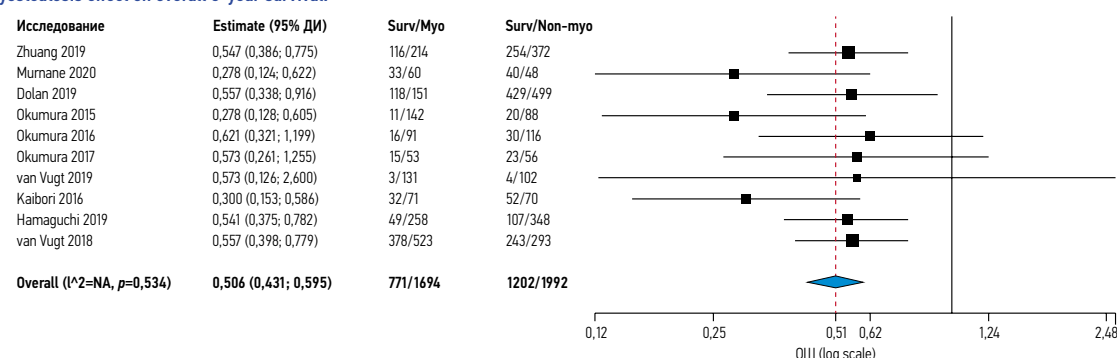
Результаты поиска

Рис. 1 демонстрирует проведенный поиск в базах данных PubMed и CochraneLibrary, по результатам которого отобрано 66 исследований, еще 10 работ найдено путем дополнительного поиска в источниках литературы. После отсева дубликатов для дальнейшего анализа доступно 42 статьи. После скрининга названий и абстракттов исключено 5 статей. Наконец после просмотра полнотекстовых статей в итоговый систематический обзор включено 34 исследования, соответствующих критериям включения [12–45].

Характеристика исследований

Информация об исследованиях представлена в табл. 1. Всего в систематический обзор включены 15 295 пациентов из 34 исследований, опубликованных в 2015–2020 гг. Число пациентов в публикациях составляло от 47 до 3262, доля пациентов с миостеатозом колебалась от 11 до 85% (см. табл. 1). Включено 5 проспективных и 28 ретроспективных исследований, также представлен 1 post hoc анализ двух

Рис. 2. Влияние миостеатоза на общую 5-летнюю выживаемость.
Fig. 2. Myosteatois effect on overall 5-year survival.



Примечание. Здесь и далее на рис. 3: Surv – Survived, число выживших пациентов в группе; Myo – пациенты с миостеатозом; Non-my – пациенты без миостеатоза. Результаты представлены в виде ОШ с 95% ДИ.

Рис. 3. Влияние миостеатоза на безрецидивную 5-летнюю выживаемость.
Fig. 3. The effect of myosteatois on relapse-free 5-year survival.

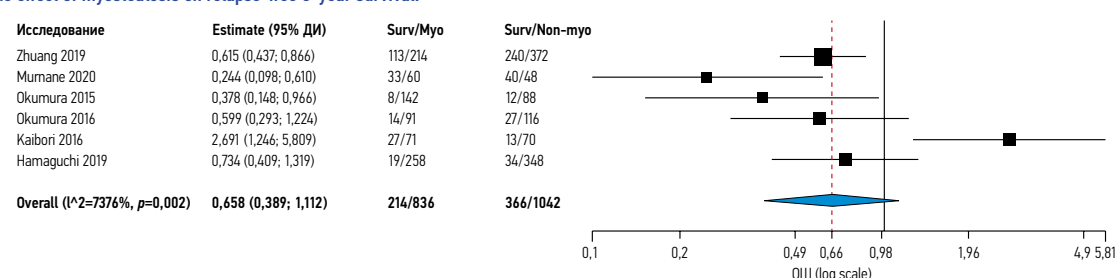


Таблица 1. Характеристика исследований
Table 1. Research characteristics

Автор, год	Страна	Дизайн*	Локализация, стадии	Лечение**	Число пациентов	Метод определения миостеатоза	Миостеатоз, %
C. Gabiatti [12], 2019	Бразилия	Р	Пищевод, II–III	ХЛТ	123	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	58,5
M. Srpac [13], 2020	Словения	П	Пищевод, I–IVB	Хирургия	139	КТ (L3): <30,9 HU (муж), <24,8 HU (жен)	51,8
C. Zhuang [14], 2019	Китай	Р	Желудок, I–III	Хирургия	973	КТ (L3): <38,5 HU (муж), <28,6 HU (жен)	43,4
L. Murnane [15], 2020	Австралия	Р	Пищевод, желудок, I–III	Хирургия	108	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	56
C. Stretch [16], 2018	Канада	Р	ПЖ***, I–III	Хирургия	123	КТ (L3): <30 HU	25,2
K. Rollins [17], 2016	Англия	Р	ПЖ, III–IV	ХТ – 43%; Паллиативное 57%	228	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	55
P. van Dijk [18], 2018	Нидерланды	П	ПЖ, I–IV	Хирургия	47	КТ (L3): <27 HU (муж), <17,5 HU (жен), МРТ, интенсивность сигнала мышц >0,33 (муж) и >0,36 (жен)	Нет данных
T. Sueda [19], 2018	Япония	Р	Толстая кишка, I–III	Хирургия	211	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	52,1
R. Aro [20], 2020	Финляндия	Р	Толстая кишка, I–III	Хирургия	348	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	31,2
J. Hopkins [21], 2019	Канада	Р	Толстая кишка, I–III	Хирургия	968	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	61,1
L. Pozzuto [22], 2021	Бразилия	Р	Толстая кишка, I–III	Хирургия	227	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	22
L. Carcamo [23], 2021	Чили	Р	Толстая кишка, I–III	Хирургия	359	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	22,3
S. Blauwhoff-Buskermolen [24], 2016	Нидерланды	П	Толстая кишка, IV	ХТ	67	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	64,2
N. Charette [25], 2019	Бельгия	Post hoc анализ	Толстая кишка, IV	ХТ	217	КТ (L3): <22,5 HU	64,2
R. Dolan [26], 2019	Англия	Р	Толстая кишка, I–III	Хирургия	650	КТ (L3): <35,5 HU (муж), <32,5 HU (жен)	52,5
C. Kroenke [27], 2018	США	П	Толстая кишка, I–III	Хирургия	3262	КТ (L3): <35,5 HU (муж), <32,5 HU (жен)	29,6
S. Okumura [28], 2015	Япония	Р	ПЖ, I–IV	Хирургия	230	КТ (L3): внутримышечное содержание жировой ткани >–0,343 (муж), >–0,256 (жен)	38,2
S. Okumura [29], 2016	Япония	Р	Внепеченочные желчные протоки, I–IV	Хирургия	207	КТ (L3): внутримышечное содержание жировой ткани >–0,341 (муж), >–0,096 (жен)	43,9
S. Okumura и др. [30], 2017	Япония	Р	Внутрипеченочная холангиокарцинома I–IV	Хирургия	109	КТ (L3): <38,3 HU (муж), <31 HU (жен)	48,6
S. McSorley [31], 2018	Англия	Р	Толстая кишка, I–III	Хирургия	322	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	57,8
L. van Rijssen [32], 2017	Нидерланды	Р	ПЖ, I–III	Хирургия	166	КТ (L3): <36,3 HU (муж), <36 HU (жен)	48,8
J. Chakedis [33], 2018	США	Р	Холангиокарцинома I–IV	Хирургия	117	КТ (L3): <38 HU	Нет данных
J. van Vugt [34], 2019	Нидерланды	Р	Холангиокарцинома I–IV	Хирургия ХТ	233	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	56,3
N. Fujiwara [35], 2015	Япония	Р	ГЦР, 0–IV	Хирургия ХТ	1257	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	85
M. Kaibori [36], 2016	Япония	Р	ГЦР, I–IV	Хирургия ХТ	141	КТ (L3): внутримышечное содержание жировой ткани >–0,44 (муж), >–0,31 (жен)	50,3
Y. Hamaguchi [37], 2019	Япония	Р	ГЦК, I–IV	Хирургия ХТ	606	КТ (L3): внутримышечное содержание жировой ткани >–0,358 (муж), >–0,229 (жен)	43
D. Tamandl [38], 2016	Австрия	Р	Пищевод, I–III	Хирургия	200	КТ (L3): <40 HU	Нет данных
N. Hayashi [39], 2016	Япония	Р	Желудок, IV	ХТ	53	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	58,5
H. Park [40], 2018	Корея	Р	Желудок, IV	Хирургия	136	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	11
S. Dohzono [41], 2019	Япония	Р	Желудок, IV	ХТ	78	КТ (L3): <33 HU (муж), <18 HU (жен)	Нет данных

Таблица 1. Характеристика исследований. Окончание
Table 1. Research characteristics. Ending

Автор, год	Страна	Дизайн*	Локализация, стадии	Лечение**	Число пациентов	Метод определения миостеатоза	Миостеатоз, %
W. Dijksterhuis [42], 2019	Нидерланды	Р	Желудок, IV	ХТ	88	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	Нет данных
G. Malietzis [43], 2016	Англия	Р	Толстая кишка, IV	Хирургия	805	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	77,6
H. van Baar [44], 2018	Нидерланды	Р	Толстая кишка, I–III	Хирургия ХТ	1681	КТ (L3): <36,4 HU (муж), <31,1 HU при ИМТ<25 и <29,3 HU при ИМТ>25 (жен)	27
J. van Vugt [45], 2018	Нидерланды	П	Толстая кишка, I–III	Хирургия ХТ ЛТ	816	КТ (L3): <41 HU (ИМТ<25 кг/м ²), <33 HU (ИМТ≥25 кг/м ²)	64,1

*П – проспективное исследование, Р – ретроспективное исследование, ГЦР – гепатоцеллюлярный рак; **ХТ – химиотерапия, ХЛТ – химиолучевая терапия, ЛТ – лучевая терапия; ***ПЖ – рак поджелудочной железы и/или периапулярной области, ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома.

Табл. 2. Результаты
Table 2. Results

Автор, год	Осложнения операции, %	Летальность, %	ОВ (мес), медиана	ВБП (мес), медиана	Риск предвзятости (NOS)
C. Gabiatti [12], 2019			15,3 против 9,8 ($p=0,005$)	11 против 4 (ОШ 0,53, 95% ДИ 0,34–0,83; $p=0,005$)	Низкий
M. Srpcic [13], 2020	44,4% против 49,3% без миостеатоза; $p=0,57$	Внутрибольничная: 9,7% против 3% без миостеатоза; $p=0,107$	57 против 19 ($p=0,044$)		Низкий
C. Zhuang [14], 2019	Тяжелые (III–V по Clavien–Dindo): 10,9% против 2,9% без миостеатоза (ОШ 3,522; 95% ДИ 1,944–6,38; $p<0,001$)		5-л.: 45,7% против 63,0% без миостеатоза (ОР 1,379, 95% ДИ 1,143–1,664; $p=0,001$)	5-л.: 51,7% против 64,8% без миостеатоза (ОР 1,297, 95% ДИ 1,060–1,588; $p=0,12$)	Низкий
L. Murnane [15], 2020	Тяжелые (III–V по Clavien–Dindo): 26,2% против 8,5% без миостеатоза (ОШ 4,33; 95% ДИ 1,26–14,9; $p=0,02$)		5-л.: 54,1% против 83% без миостеатоза ($p=0,004$)	5-л.: 55,2% против 83% без миостеатоза ($p=0,007$)	Низкий
C. Stretch [16], 2018	Миостеатоз – предиктор тяжелых осложнений (III–V по Clavien–Dindo); $p=0,035$		26 против 15,9 без миостеатоза, (ОР 1,6; $p=0,06$)	Отсутствие корреляции ($p=0,79$)	Низкий
K. Rollins [17], 2015			Миостеатоз – предиктор низкой ОВ (ОР 1,36, 95% ДИ 0,92–2,00; $p=0,120$)		Низкий
P. Van Dijk [18], 2018			КТ: 10,8 мес против 15,9 мес без миостеатоза, $p=0,046$ МРТ: 9,8 мес против 18,2 мес без миостеатоза; $p=0,038$		Средний
T. Sueda [19], 2018			Миостеатоз – предиктор низкой ОВ (ОР 2,94, 95% ДИ 1,32–7,17; $p<0,01$)	Миостеатоз – предиктор низкой ВБП (ОР 2,72, 95% ДИ 1,41–5,53; $p<0,01$)	Низкий
R. Aro [20], 2020	Все осложнения: 23,1% против 30,3% без миостеатоза; $p=0,17$; тяжелые (III–V по Clavien–Dindo): 11,1% против 16,0% без миостеатоза; $p=0,23$		Миостеатоз – предиктор низкой 5-летней ОВ (ОР 1,6, 95% ДИ 1,04–2,56; $p=0,034$)		Низкий
J. Hopkins [21], 2019			Миостеатоз – предиктор низкой ОВ (ОР 1,54, 95% ДИ 1,19–1,98; $p=0,01$)	$p=0,404$	Низкий
L. Pozzuto [22], 2021			Миостеатоз – предиктор низкой ОВ при раке ободочной (ОР 5,76, 95% ДИ 1,31–25,40; $p=0,021$), но не прямой кишки (ОР 0,76, 95% ДИ 0,33–1,77; $p=0,529$)	Миостеатоз – предиктор низкой ВБП при раке ободочной (ОР 2,70, 95% ДИ 1,07–6,82; $p=0,035$), но не прямой кишки (ОР 1,02, 95% ДИ 0,52–2,03; $p=0,944$)	Низкий
L. Carcamo [23], 2021			Отсутствие корреляции (ОР 1,58, 95% ДИ 0,96–2,62)	Миостеатоз – предиктор низкой ВБП (ОР 1,67, 95% ДИ 1,06–2,61)	Средний
S. Blauwhoff-Buskermolen [24], 2016			Отсутствие корреляции (ОР 1,36, 95% ДИ 0,74–2,50)		Средний
N. Charette [25], 2019			Миостеатоз – предиктор низкой ОВ (ОР 1,80, 95% ДИ 1,24–2,61; $p=0,002$)		Низкий

Табл. 2. Результаты. Окончание Table 2. Results. Ending					
Автор, год	Осложнения операции, %	Летальность, %	ОВ (мес), медиана	ВБП (мес), медиана	Риск предвзятости (NOS)
R. Dolan [26], 2019			Отсутствие корреляции (ОР 1,42, 95% ДИ 0,98–2,05; $p=0,061$)		Средний
C. Kroenke [27], 2018		Миостеатоз – предиктор летальности от рака (ОР 1,57; 95% ДИ 1,13–2,20)	Миостеатоз – предиктор низкой ОВ (ОР 1,63, 95% ДИ 1,30–2,05)		Низкий
S. Okumura [28], 2015	Тяжелые (III–V по Clavien–Dindo): 7,8% против 4,6% при отсутствии миостеатоза; $p=0,339$		Миостеатоз – предиктор низкой ОВ, многофакторный анализ (ОР 2,53, 95% ДИ 1,658–3,922; $p<0,001$)	Миостеатоз – предиктор низкой безрецидивной выживаемости, многофакторный анализ (ОР 1,64, 95% ДИ 1,174–2,318; $p=0,004$)	Низкий
S. Okumura [29], 2016	Тяжелые (III–V по Clavien–Dindo): 42% против 25% при отсутствии миостеатоза; $p=0,011$	30-дневная: 1,1% против 0,9% при отсутствии миостеатоза; $p=0,863$	Миостеатоз – предиктор низкой ОВ, ОР 1,725, 95% ДИ 1,159–2,590; $p=0,007$	Миостеатоз – предиктор низкой ВБП (ОР 1,492, 95% ДИ 1,032–2,166; $p=0,034$)	Низкий
S. Okumura [30], 2017	Тяжелые (III–V по Clavien–Dindo): 18,9% против 12,5% без миостеатоза; $p=0,360$	30-дневная: 1,9% против 1,8% при отсутствии миостеатоза; $p=0,969$	Миостеатоз – предиктор низкой ОВ (ОР 3,88, 95% ДИ 1,99–7,78; $p<0,001$)	Нет достоверных различий, (ОР 1,31, 95% ДИ 0,84–2,04; $p=0,235$)	Низкий
S. McSorley [31], 2018			ОР 2,11, 95% ДИ 1,14–3,92; $p=0,017$; многофакторный анализ (нет корреляции): $p=0,293$	ОР 2,29, 95% ДИ 1,38–3,81; $p=0,001$ Многофакторный анализ (нет корреляции): $p=0,250$	Низкий
L. van Rijssen [32], 2017	Тяжелые (III–V по Clavien–Dindo): 58% против 36,5% без миостеатоза; $p=0,005$; многофакторный анализ: ОР 1,93, 95% ДИ 1,01–3,77; $p=0,049$		Миостеатоз – предиктор низкой ОВ (ОР 1,95, 95% ДИ 1,16–3,29; $p=0,01$)		Низкий
J. Chakedis [33], 2018			Миостеатоз – предиктор низкой ОВ (ОР 2,96, 95% ДИ 1,21–7,21; $p=0,017$)		Низкий
van Vugt [34], 2019			Миостеатоз – предиктор низкой ОВ (ОР 1,78, 95% ДИ 1,03–3,07; $p=0,040$)		Низкий
N. Fujiwara [35], 2015			Миостеатоз – предиктор низкой 5-л. ОВ (ОР 1,34, 95% ДИ 1,05–171; $p=0,02$)		Низкий
M. Kaibori [36], 2016			Миостеатоз – предиктор низкой ОВ (ОР 3,03±0,301; $p=0,0002$)	Миостеатоз – предиктор низкой ВБП (ОР 1,965±0,217; $p=0,0019$)	Средний
Y. Hamaguchi [37], 2019			Миостеатоз – предиктор низкой ОВ (ОР 1,774, 95% ДИ 1,375–2,302, $p<0,001$)	Миостеатоз – предиктор низкой ВБП (ОР 1,234, 95% ДИ 1,001–1,493; $p=0,049$)	Низкий
D. Tamandl [38], 2016			Миостеатоз – предиктор низкой ОВ (ОР 1,912, 95% ДИ 1,115–3,279; 0,019)		Средний
N. Hayashi [39], 2016			Миостеатоз – предиктор низкой ОВ (ОР 2,72, 95% ДИ 1,32–5,60; $p<0,01$)		Средний
H. Park [40], 2018			Нет корреляции, многофакторный анализ (ОР 1; $p=0,33$)	Нет корреляции, многофакторный анализ (ОР 1; $p=0,22$)	Низкий
S. Dohzono [41], 2019			Миостеатоз (паравerteбральные мышцы) – предиктор низкой ОВ (ОР 2,23, 95% ДИ 1,24–3,99; $p=0,007$)		Средний
W. Dijksterhuis [42], 2019			Нет корреляции, многофакторный анализ (ОР 1,40, 0,85–2,31; $p=0,193$)	Нет корреляции, многофакторный анализ (ОР 1,05, 95% ДИ 0,64–1,73; $p=0,835$)	Низкий
G. Malietzis [43], 2016	Тяжелые (III–V по Clavien–Dindo): 13,1% против 16,7% без миостеатоза; $p=0,226$	30-дневная летальность: 1,3% против 1,1% без миостеатоза; $p=0,839$	Нет корреляции (ОР 1,42, 95% ДИ 1,09–2,50; $p=0,069$)	Нет корреляции (ОР 1,14, 95% ДИ 0,67–1,93; $p=0,622$)	Низкий
H. van Baar [44], 2018		Летальность (ОР 1,91; 95% ДИ 1,53–2,38)		Миостеатоз – предиктор низкой ВБП (ОР 1,68, 95% ДИ 1,14–2,47)	Низкий
van Vugt [45], 2018	Тяжелые (III–V по Clavien–Dindo): 20% против 11,8% без миостеатоза (ОР 1,87, 95% ДИ 1,01–3,46; $p=0,045$)	90-дневная летальность (3,4% против 1,0% без миостеатоза; $p=0,038$)	Нет корреляции (ОР 0,91, 95% ДИ 0,65–1,29; $p=0,6$)		Низкий

нерандомизированных исследований II фазы. В 11 исследованиях представлена «азиатская», в остальных – «западная» популяция пациентов.

Методы оценки миостеатоза

В большинстве исследований миостеатоз определяли как плотность поясничных мышц на уровне L_{III} <41 HU для пациентов с индексом массы тела (ИМТ) <25 кг/м² и <33 HU для ИМТ ≥25 кг/м². Также в 12 исследованиях использовались различные пороговые значения для женщин и мужчин. В 4 работах для оценки миостеатоза измерялось внутримышечное содержание жировой ткани. P. Van Dijk и соавт. [18] изучали возможность определения миостеатоза с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) по динамике интенсивности сигнала от мышц и показали, что точность данной методики сопоставима с результатами оценки по данным КТ.

Послеоперационные осложнения и летальность

В 11 из 34 исследований сообщалось о влиянии миостеатоза на частоту развития послеоперационных осложнений, которые оценивались в соответствии с классификацией Dindo–Clavien. Наличие миостеатоза оказалось достоверно связанным с возникновением серьезных послеоперационных осложнений в 6 исследованиях из 11.

В 8 из 34 исследований сообщалось о показателях послеоперационной летальности, при этом в 3 публикациях авторам удалось выявить связь между наличием миостеатоза и летальным исходом.

Отдаленная выживаемость

При статистическом анализе влияния миостеатоза на ОВ применялась модель фиксированных эффектов, поскольку гетерогенность исследований, выраженная переменной I², являлась статистически незначимой ($p=0,534$). В результате метаанализа продемонстрировано (рис. 2), что наличие миостеатоза практически в 2 раза снижает 5-летнюю ОВ пациентов: отношение шансов – ОШ 0,506 (95% доверительный интервал – ДИ 0,431–0,595; $p<0,05$). Для оценки влияния миостеатоза на ВБП применялась модель случайных эффектов, так как гетерогенность исследований I² составляла 73,76% ($p=0,002$). В результате метаанализа не выявлено статистически значимого влияния миостеатоза на 5-летнюю ВБП (ОШ 0,658, 95% ДИ 0,389–1,112; $p<0,05$); рис. 3.

Риск систематической ошибки

В табл. 2 указаны результаты оценки риска предвзятости исследований, включенных в обзор, по шкале NOS. В 27 исследованиях риск предвзятости оценен как низкий, в трех исследованиях – как средний.

Обсуждение

Накопление внутримышечного жира (миостеатоз) представляет собой изменение мышечной архитектуры, связанное со значительным снижением функциональной активности мышц. Патогенез миостеатоза до сих пор не до конца изучен. Предполагается, что внутримышечные адипциты, секретируя адипокины, индуцируют воспаление в мышечных клетках и приводят к развитию инсулинорезистентности. В работах G. Malietzis и соавт. показано, что снижение плотности мышц у больных колоректальным раком ассоциируется с высоким индексом соотношения нейтрофилов к лимфоцитам – маркером системного воспаления, а также и высоким уровнем плотности хемокиновых рецепторов 7-го типа – показателей локального воспаления [46, 47].

Избыточное развитие межмышечной жировой ткани может препятствовать притоку крови к мышцам и таким образом снижать их чувствительность к инсулину и нарушать нормальное функционирование мышечной ткани [48]. Данные процессы усугубляются в условиях усиления катаболических процессов на фоне онкологического заболевания и проведения химиотерапии.

Данные проведенного нами обзора и метаанализа подтверждают выводы ранее проведенных исследований на примере пациентов с такими в целом неблагоприятными по прогнозу опухолями, как новообразования органов пищеварения. Так, масштабное исследование G. Aleixo и соавт. включило более 21 тыс. онкологических пациентов из 40 исследований [49]. Общая частота встречаемости миостеатоза составила 48% (11–85%). При этом наличие миостеатоза приводило к повышению риска смерти на 75% (относительный риск – ОР 1,75; 95% ДИ 1,60–1,92; $p<0,00001$). Близкие результаты получены С. Lee и соавт. [50], которые провели метаанализ 10 исследований, включающих 8572 пациента с колоректальным раком. Многофакторный анализ показал, что риск смерти у пациентов с миостеатозом повышен на 55% (ОР 1,55, 95% ДИ 1,23–1,96; $p<0,00001$). Нами также показано, что при опухолях органов пищеварения миостеатоз может рассматриваться как независимый предиктор низкой ОВ.

Потенциальным ограничением для применения этого маркера в клинической практике является отсутствие единых диагностических критериев, что подтверждается, в частности, высоким показателем гетерогенности, который обнаружен при метаанализе. На наш взгляд, данная неоднородность может быть причиной противоречивых результатов исследований в отношении влияния миостеатоза на число послеоперационных осложнений и летальность. Несмотря на методологические трудности, мы считаем оценку состава тела с помощью КТ важным инструментом, применение которого в практике клинического онколога будет постепенно расширяться по мере накопления результатов исследований и выработки единого взгляда на данную проблему онкологическим сообществом.

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,

Гранты

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №20-75-10158) «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела».

Funding source. This study was supported by Russian Science Foundation (grant No. 20-75-10158) "Pharmacogenetic and pharmacokinetic approaches to chemotherapy of gastrointestinal tumors based on body composition analysis". During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49. DOI:10.3322/caac.21660
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: Herzen Moscow Scientific and Research Oncological Institute, 2019 (in Russian)].
- Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(2):90–9. DOI:10.1038/nrclinonc.2012.209
- Hanaoka M, Yasuno M, Ishiguro M. Morphologic change of the psoas muscle as a surrogate marker of sarcopenia and predictor of complications after colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(6):847–56. DOI:10.1007/s00384-017-2773-0
- Pamoukdjian F, Bouillet L, Lévy V, et al. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr*. 2018;37(4):1101–13.
- Williams GR, Rier HN, McDonald A, Shachar SS. Sarcopenia and aging in cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(3):374–77. DOI:10.1016/j.jgo.2018.10.009
- Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2005;60(3):324–33. DOI:10.1093/gerona/60.3.324
- Aubrey J, Esfandiari N, Baracos VE, et al. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;210(3):489–97. DOI:10.1111/apha.12224
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264–9. DOI:10.7326/0003-6819-151-4-200908180-00135
- OpenMeta [Analyst]. Available at: <http://www.ccbm.brown.edu/openmeta>. Accessed: 06.02.2022.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-randomised Studies in Meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute: University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada; 2001. Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford. Accessed: 06.02.2022.
- Gabiatti CTB, Martins MCL, Miyazaki DL, et al. Myosteatosis in a systemic inflammation-dependent manner predicts favorable survival outcomes in locally advanced esophageal cancer. *Cancer Med*. 2019;8(16):6967–76. DOI:10.1002/cam4.2593
- Srpac M, Jordan T, Popuri K, Sok M. Sarcopenia and myosteatosis at presentation adversely affect survival after esophagectomy for esophageal cancer. *Radiol Oncol*. 2020;54(2):237–46. DOI:10.2478/raon-2020-0016
- Zhuang CL, Shen X, Huang YY, et al. Myosteatosis predicts prognosis after radical gastrectomy for gastric cancer: a propensity score-matched analysis from a large-scale cohort. *Surgery*. 2019;166:297–304. DOI:10.1016/j.surg.2019.03.020
- Murnane LC, Forsyth AK, Koukounaras J, et al. Myosteatosis predicts higher complications and reduced overall survival following radical oesophageal and gastric cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(9):2295–303. DOI:10.1016/j.ejso.2021.02.008
- Stretch C, Aubin JM, Mickiewicz B, et al. Sarcopenia and myosteatosis are accompanied by distinct biological profiles in patients with pancreatic and periampullary adenocarcinomas. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196235. DOI:10.1371/journal.pone.0196235
- Rollins KE, Tewari N, Ackner A, et al. The impact of sarcopenia and myosteatosis on outcomes of unresectable pancreatic cancer or distal cholangiocarcinoma. *Clin Nutr*. 2016;35:1103–9.
- Van Dijk DPJ, Bakers FCH, Sanduleanu S, et al. Myosteatosis predicts survival after surgery for periampullary cancer: a novel method using MRI. *HPB (Oxford)*. 2018;20(8):715–20.
- Sueda T, Takahashi H, Nishimura J, et al. Impact of Low Muscularity and Myosteatosis on Long-term Outcome After Curative Colorectal Cancer Surgery: A Propensity Score-Matched Analysis. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(3):v364–74.
- Aro R, Mäkräinen-Uhlback E, Ämmälä N, et al. The impact of sarcopenia and myosteatosis on postoperative outcomes and 5-year survival in curatively operated colorectal cancer patients – A retrospective register study. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(9):1656–62. DOI:10.1016/j.ejso.2020.03.206
- Hopkins JJ, Reif RL, Bigam DL, et al. The impact of muscle and adipose tissue on long-term survival in patients with stage I to III colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2019;62:549–60. DOI:10.1097/DCR.0000000000001352
- Pozzuto L, Silveira MN, Mendes MCS, et al. Myosteatosis Differentially Affects the Prognosis of Non-Metastatic Colon and Rectal Cancer Patients: An Exploratory Study. *Front Oncol*. 2021;11:762444. DOI:10.3389/fonc.2021.762444
- Carcamo L, Penailillo E, Bellolio F, et al. Computed tomography-measured body composition parameters do not influence survival in non-metastatic colorectal cancer. *ANZ J Surg*. 2021;91(5):E298–306. DOI:10.1111/ans.16708
- Blauwhoff-Buskermolen S, Versteeg IS, Van der Schuerenmae D, et al. Loss of muscle mass during chemotherapy is predictive for poor survival of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:1339–44.
- Charette N, Vanputte C, Amey L, et al. Prognostic value of adipose tissue and muscle mass in advanced colorectal cancer: a post hoc analysis of two non-randomized phase II trials. *BMC Cancer*. 2019;19:134. DOI:10.1186/s12885-019-5319-8
- Dolan RD, Almasaudi AS, Dieu LB. The relationship between computed tomography-derived body composition, systemic inflammatory response, and survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10:111–22. DOI:10.1002/jcsm.12357
- Kroenke CH, Prado CM, Meyerhardt JA, et al. Muscle radiodensity and mortality in patients with colorectal cancer. *Cancer*. 2018;124:3008–15. DOI:10.1002/cncr.31405
- Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, et al. Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer. *Surgery*. 2015;157(6):1088–98.
- Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, et al. Preoperative visceral adiposity and muscularity predict poor outcomes after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2019;8:92–109. DOI:10.1159/000488779
- Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, et al. Impact of skeletal muscle mass, muscle quality, and visceral adiposity on outcomes following resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:1037–45. DOI:10.1245/s10434-016-5668-3
- McSorley ST, Black DH, Horgan PG, et al. The relationship between tumour stage, systemic inflammation, body composition and survival in patients with colorectal cancer. *Clin Nutr*. 2018;37:1279–85. DOI:10.1016/j.clnu.2017.05.017
- Van Rijssen LB, van Huijgevoort NC, Coelen RJ, et al. Skeletal muscle quality is associated with worse survival after pancreatoduodenectomy for periampullary, nonpancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:272–280. DOI:10.1245/s10434-016-5495-6
- Chakedis J, Spolverato G, Beal EW, et al. Pre-operative sarcopenia identifies patients at risk for poor survival after resection of biliary tract cancers. *J Gastrointest Surg*. 2018;22:1697–708. DOI:10.1007/s11605-018-3802-1
- Van Vugt JLA, Gaspersz MP, Vugts J, et al. Low skeletal muscle density is associated with early death in patients with perihilar cholangiocarcinoma regardless of subsequent treatment. *Dig Surg*. 2019;36:144–152. DOI:10.1159/000486867
- Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2015;63:131–40. DOI:10.1016/j.jhep.2015.02.031
- Kaibori M, Ishizaki M, Iida H, et al. Effect of intramuscular adipose tissue content on prognosis in patients undergoing hepatocellular carcinoma resection. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(7):1315–23.
- Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, et al. Preoperative visceral adiposity and muscularity predict poor outcomes after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2019;8:92–109. DOI:10.1159/000488779.37
- Tamandl D, Paireder M, Asari R, et al. Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long-term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. *Eur Radiol*. 2016;26:1359–67. DOI:10.1007/s00330-015-3963-1
- Hayashi N, Ando Y, Gyawali B, et al. Low skeletal muscle density is associated with poor survival in patients who receive chemotherapy for metastatic gastric. *Cancer Oncol Rep*. 2016;35(3):1727–31.
- Park HS, Kim HS, Beom SH, et al. Marked Loss of Muscle, Visceral Fat, or Subcutaneous Fat After Gastrectomy Predicts Poor Survival in Advanced Gastric Cancer: Single-Center Study from the CLASSIC Trial. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(11):3222–30. DOI:10.1245/s10434-018-6624-1
- Dohzono S, Sasaoka R, Takamatsu K, et al. Prognostic value of paravertebral muscle density in patients with spinal metastases from gastrointestinal cancer. *Support Care Cancer*. 2019;27(4):1207–13.
- Dijksterhuis WPM, Pruijt MJ, van der Woude SO, et al. Association between body composition, survival, and toxicity in advanced esophagogastric cancer patients receiving palliative chemotherapy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(1):199–206. DOI:10.1002/jcsm.12371
- Maliotzis G, Currie AC, Athanasiou T, et al. Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2016;103:572–80. DOI:10.1002/bjs.10075
- Van Baar H, Beijer S, Bours MJL, et al. Low radiographic muscle density is associated with lower overall and disease-free survival in early-stage colorectal cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144:2139–47. DOI:10.1007/s00432-018-2736-z
- van Vugt JLA, Coebergh van den Braak RJJ, Lalmahomed ZS, et al. Impact of low skeletal muscle mass and density on short and long-term outcome after resection of stage I–III colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:1354–60. DOI:10.1016/j.ejso.2018.05.029
- Maliotzis G, Johns N, Al-Hassani HO, et al. Low muscularity and myosteatosis is related to the host systemic inflammatory response in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2016;263(2):320–5.
- Maliotzis G, Lee GH, Bernardo D, et al. The prognostic significance and relationship with body composition of CCR7-positive cells in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2015;112(1):86–92.
- Miljkovic I, Kuipers AL, Cvejkus R, et al. Myosteatosis increases with aging and is associated with incident diabetes in African ancestry men. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(2):476–82.
- Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, et al. Myosteatosis and prognosis in cancer: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;145:102839.
- Lee CM, Kang J. Prognostic Impact of Myosteatosis in Patients With Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(5):1270–82. DOI:10.1002/jcsm.12575

Статья поступила в редакцию /
The article received: 26.01.2022

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Современные представления о нейроэндокринном раке предстательной железы: клинический случай и обзор литературы

Г.А. Чиж^{✉1}, Ю.А. Тютрина², С.А. Проценко¹, Э.С. Дзелялов³, Д.Х. Латипова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Рак предстательной железы (РПЖ) является неоднородной группой заболеваний, которые различаются по своей биологической природе, клиническому течению и прогнозу. Особенным вариантом среди них является нейроэндокринный РПЖ (НЭРПЖ) – редкое и прогностически неблагоприятное заболевание. Большинство больных с различными вариантами НЭРПЖ умирают в течение 2 лет после постановки данного диагноза, несмотря на проводимое лечение. Отличительными особенностями НЭРПЖ являются характер метастазирования в виде тенденции к поражению внутренних органов и внерегионарных лимфатических узлов, литическому поражению костей; высокие темпы (до 6 мес) клинического и радиологического прогрессирования заболевания на фоне андрогендепривационной терапии; экспрессии серологических маркеров и их высокое содержание в периферической крови. Причины агрессивного течения НЭРПЖ заключаются в молекулярно-генетических событиях, а именно реализации андрогеннезависимых механизмов пролиферации опухолевых клеток. Данные механизмы сводятся к AURKA-опосредованной нейроэндокринной дифференцировке опухолевых клеток, ранней утрате функции онкосупрессоров p53 и Rb1 и низкой экспрессии андрогеновых рецепторов. В каждом десятом случае данные изменения являются ответом аденокарциномы предстательной железы на проводимую андрогендепривационную терапию. Описанный клинический случай демонстрирует различия биологического поведения данных вариантов рака и их чувствительности к различным вариантам лекарственного лечения, а также иллюстрирует возможные сложности дифференциальной диагностики аденокарциномы предстательной железы с различными вариантами нейроэндокринного рака, в особенности с аденокарциномой с очагами нейроэндокринной дифференцировки. Сложность ведения пациентов с НЭРПЖ усугубляется недостаточной освещенностью данной проблемы: существующие данные о ведении пациентов, страдающих различными вариантами НЭРПЖ, ограничены описаниями клинических случаев, литературных обзоров и немногочисленными клиническими исследованиями I–II фазы. Все это делает необходимым тщательное изучение и описание каждого случая НЭРПЖ.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак предстательной железы, нейроэндокринная трансдифференцировка, аденокарцинома предстательной железы

Для цитирования: Чиж Г.А., Тютрина Ю.А., Проценко С.А., Дзелялов Э.С., Латипова Д.Х. Современные представления о нейроэндокринном раке предстательной железы: клинический случай и обзор литературы. Современная Онкология. 2022;24(2):242–249.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201242

Введение

Проблема нейроэндокринного рака предстательной железы (НЭРПЖ) является малоизученной. Существующие данные о ведении пациентов, страдающих различными вариантами НЭРПЖ, ограничены описаниями клинических случаев, литературных обзоров и немногочисленными клиническими исследованиями I–II фазы. Еще в меньшей степени данный вопрос освещен в русскоязычной научной литературе.

Актуальность данной проблемы объясняется следующим:

- Рак предстательной железы (РПЖ) способен утрачивать чувствительность к стандартной применяемой при РПЖ андрогендепривационной терапии (АДТ), приобретая при этом фенотипические черты нейроэндокринного рака. В мировой литературе это явление имеет название «терапевтически обусловленный нейроэндокринный РПЖ» (t-NEPC) [2, 4, 5], когда резистентность к АДТ при РПЖ приобретает путем постепенного приобретения злокачественной опухоли предстательной железы (ПЖ) элементов нейроэндокринной дифференцировки. В русскоязычной литературе данные о молеку-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чиж Григорий Алексеевич – ординатор 2-го года ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», резидент Высшей школы онкологии. E-mail: ya.grisha234@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4979-3246

Тютрина Юлия Александровна – ординатор 2-го года каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, резидент Высшей школы онкологии. ORCID: 0000-0003-4279-9933

Проценко Светлана Анатольевна – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, зав. отд.-нием химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». ORCID: 0000-0001-6822-9467

Дзелялов Эрнест Серверович – врач-онколог (химиотерапевт) онкологического отд.-ния Клиники высоких медицинских технологий им. Н.П. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0002-2571-243X

Латипова Дилором Хамидовна – ст. научн. сотр. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отд.-ния химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», доц. каф. онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. ORCID: 0000-0002-8906-0370

[✉]Grigoriy A. Chizh – Medical Resident, Petrov National Medicine Research Center of Oncology. E-mail: ya.grisha234@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4979-3246

Yuliya A. Tyutrina – Medical Resident, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: 0000-0003-4279-9933

Svetlana A. Protsenko – D. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medicine Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-6822-9467

Ernest S. Dzhelelov – oncologist, Saint Petersburg State University. ORCID: 0000-0002-2571-243X

Dilorom H. Latipova – oncologist, Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: 0000-0002-8906-0370

Current concepts of neuroendocrine cancer of the prostate: a clinical case and review of the literature

Grigoriy A. Chizh^{✉1}, Yuliya A. Tyutrina², Svetlana A. Protsenko¹, Ernest S. Dzhelialov³, Dilorom H. Latipova^{1,2}

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

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

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Prostate cancer (PC) is a heterogeneous group of diseases that differ in their biological nature, clinical manifestations, and prognosis. A special variant among them is a neuroendocrine prostate cancer (NEPC). NEPC is a rare disease with unfavorable prognosis. The majority of patients with different NEPC variants die within 2 years after the diagnosis, despite the performed treatment. The distinctive features of NEPC are the patterns of metastasis in the form of a tendency to involve internal organs and extra regional lymph nodes, lytic bone lesions; high rates (up to 6 months) of clinical and radiological disease progression against the background of androgen-deprivation therapy; expression of serological markers and their high content in peripheral blood. The reasons of the aggressive behavior of NEPC consists in molecular and genetic events in cells, leading to realization of androgen-independent mechanisms of proliferation as a result of the AURKA-mediated neuroendocrine differentiation of tumor cells, early loss of function of p53 and Rb1 oncosuppressors, and low expression of androgen receptors. In every tenth case of NEPC, these molecular changes are response of prostatic adenocarcinoma to androgen-deprivation therapy. The described clinical case demonstrates the differences of biological behavior of these cancer variants and their sensitivity to various variants of drug treatment. Our case also illustrates possible difficulties of differential diagnostics of prostatic adenocarcinoma with various variants of neuroendocrine cancer, especially with adenocarcinoma with foci of neuroendocrine differentiation. The complexity of management of patients with NEPC are exacerbated by insufficient coverage of this problem: the existing data on the management of patients suffering from various variants of NEPC are limited by descriptions of clinical cases, literature reviews and few phases I–II clinical studies. All this makes it necessary to thoroughly study and describe each case of NEPC.

Keywords: neuroendocrine prostate cancer, neuroendocrine transdifferentiation, prostate adenocarcinoma

For citation: Chizh GA, Tyutrina YuA, Protsenko SA, Dzhelialov ES, Latipova DH. Current concepts of neuroendocrine cancer of the prostate: a clinical case and review of the literature. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):242–249. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201242

лярном механизме данного процесса, клиническом проявлении t-NEPC являются недостаточно освещенными.

- Различия биологического поведения аденокарциномы ПЖ (АПЖ) и различных вариантов НЭРПЖ: молекулярных событий, паттернов метастазирования, темпов клинического и радиологического прогрессирования заболевания. Это порождает различие чувствительности данных вариантов злокачественных новообразований к различным режимам химиотерапии и необходимость более дифференцированного подхода при определении тактики лекарственного лечения таких пациентов [2].
- Неблагоприятный прогноз: большинство больных с различными вариантами НЭРПЖ, как правило, умирают в течение 2 лет после постановки данного диагноза, несмотря на проводимое лечение [1–3]. Это свидетельствует о неудовлетворительных результатах лечения таких больных и необходимости поиска новых терапевтических опций.

Цель исследования – отразить особенности классификации, биологического поведения и клинического течения НЭРПЖ, существующие на сегодняшний день терапевтические возможности в отношении пациентов с этим заболеванием и продемонстрировать клинический случай успешного ведения пациента с метастатическим НЭРПЖ на базе химиотерапевтического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова».

Методом работы стал всесторонний анализ существующих на сегодняшний день данных, посвященных проблеме НЭРПЖ. При поиске соответствующих материалов мы пользовались базами данных Web of Science, MedLine, EMBASE, а также немногочисленными русскоязычными материалами, зарегистрированными в базах данных РИНЦ и Cyber Leninka.

Литературный обзор

Подходы к классификации НЭРПЖ. В отношении взглядов на классификацию НЭРПЖ в мире наблюдается некоторая гетерогенность. В 2013 г. на заседании Prostate Cancer Foundation (PCF) [2] доработана существующая на тот момент классификация НЭРПЖ [6–8]:

- АПЖ с фокусами/очагами нейроэндокринной дифференцировки;
- АПЖ с нейроэндокринной дифференцировкой и присутствием клеток Панета;
- карциноидная опухоль;
- мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома;
- крупноклеточная нейроэндокринная карцинома;
- смешанный вариант нейроэндокринной карциномы/ацинарная аденокарцинома.

В 2015 г. Всемирная организация здравоохранения сузила эту классификацию до 4 вариантов [8, 9]:

- АПЖ с фокусами/очагами нейроэндокринной дифференцировки;
- высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль;
- мелкоклеточная карцинома ПЖ;
- крупноклеточный НЭРПЖ.

Перечисленные подтипы нейроэндокринных опухолей обладают своими уникальными морфологическими чертами и некоторыми различиями клинического течения. Между тем в их происхождении и биологии есть много общего.

Молекулярные и генетические аспекты патогенеза различных вариантов НЭРПЖ. Как и нейроэндокринные опухоли иных локализаций, источником данных новообразований в ПЖ считаются клетки диффузной нейроэндокринной системы (APUD-системы). Нейроэндокринные клетки являются нормальным компонентом ткани ПЖ [10] с тенденцией к наибольшему скоплению в области крупных протоков [5, 11]. Их функция сводится к паракринной регуляции деятельности отдельных элементов тканей ПЖ [9], но более точно судить об их роли в ПЖ пока не представляется возможным. Гораздо больше известно о молекулярно-генетических особенностях формирования нейроэндокринных образований ПЖ, их патогенетическом, предиктивном и прогностическом значениях.

1. AR-экспрессия. В ряде исследований [7, 12, 13] продемонстрировано, что НЭРПЖ в сравнении с АПЖ характеризуется более низкой экспрессией андрогеновых рецепторов. Относительные значения такой экспрессии характеризуются показателями 12,8% против 61,2% ($p < 0,001$) соответственно [7]. Данные изменения являются предиктивным маркером,

свидетельствующим о неэффективности АДТ в большинстве случаев НЭРПЖ. Особенно это важно в контексте имеющих данных об обратной корреляции экспрессии AR и выраженности нейроэндокринной дифференцировки [12].

2. t-NEPC как причина кастрат-резистентного РПЖ. На фоне проводимой АДТ в сочетании или без антиандрогенных препаратов (в частности, абиратерона) АПЖ способна (в 10,5–17% случаях [13, 14]) претерпевать фенотипические изменения, заключающиеся в нейроэндокринной трансдифференцировке [4, 12]. В мировой литературе это явление имеет названия «вызванный терапией НЭРПЖ» (t-NEPC), «нейроэндокринная трансдифференцировка». Это явление рассматривается большинством исследователей как один из наиболее значимых механизмов устойчивости и адаптации АПЖ к проводимой АДТ.

Кроме того, у пациентов с фенотипом мелкоклеточного рака (МКР), возникшего на фоне АДТ, прогноз хуже в сравнении с группой МКР, возникшего de novo [14]: продемонстрировано различие в общей выживаемости (ОВ) у таких пациентов (рис. 1).

3. AURKA-опосредованная нейроэндокринная трансдифференцировка. Нейроэндокринная трансдифференцировка как один из путей формирования кастрат-резистентного варианта РПЖ – КРПЖ (по сути, НЭРПЖ), имеет важное патогенетическое значение у пациентов, получающих АДТ в течение длительного времени [5].

Одним из ключевых молекулярных инструментов данного процесса является MARK-активируемая AURORA – киназа A (AURKA) [16].

AURKA участвует в формировании митотического веретена, разделении центросом и осуществлении перехода G2-M во время клеточного цикла. Также она обладает протоонкогенным потенциалом [15] в силу нескольких причин:

- активация экспрессии белков SOX2 и SMAD5 (рис. 2) с последующей реализацией программы эпителиально-мезенхимального перехода – важного молекулярного механизма, приводящего к опухолевой прогрессии, лекарственной устойчивости и метастазированию опухолевых клеток [16];
- стабилизация и поддержание активности онкогена N-мус. AURKA предотвращает деградацию N-мус, тем самым поддерживая его протоонкогенный эффект – экспрессию циклинов и циклинзависимых киназ, осуществляющих продвижение клетки по клеточному циклу (рис. 3).

Выраженная экспрессия (в том числе в результате амплификации генов) протоонкогенов AURKA и N-мус обнаружена в нейроэндокринных карциномах ПЖ (в особенности в мелкоклеточном варианте), в то время как в аденокарциноме и нормальных простатических клетках экспрессии данных протоонкогенов не обнаружено [13, 17].

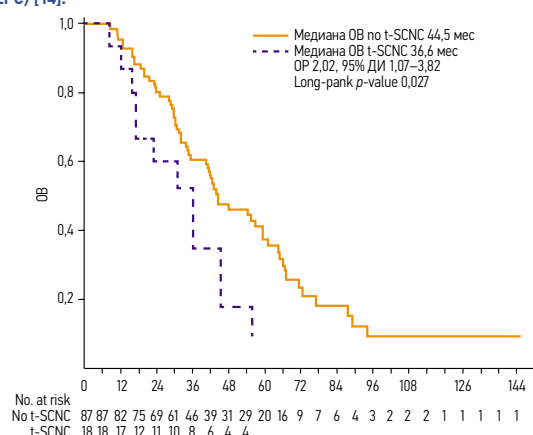
Таким образом, именно **эпителиально-мезенхимальный переход**, «катализируемый» AURKA в нейроэндокринном раке, является одним из ведущих механизмов метастазирования опухоли, что и объясняет агрессивное течение опухолевого заболевания при нейроэндокринном фенотипе. Однако это не единственные молекулярные механизмы, имеющие важное значение в образовании НЭРПЖ.

4. Утрата Rb1 и p53. Наиболее значимой в прогностическом отношении для пациентов с НЭРПЖ и ключевой в патогенетическом отношении сегодня считается утрата клетками карциномы ПЖ белка Rb1 [15].

При нейроэндокринном раке простаты и кастрат-резистентной аденокарциноме частота альтерации функции Rb1 прослеживается в 76,6 и 48,5% ($p < 0,002$) соответственно [25]. Существует корреляция альтерации гена Rb1 с неблагоприятным прогнозом: пациенты с альтерацией гена pRb имели более короткий период времени до прогрессирования заболевания на фоне АДТ и сравнительно низкую выживаемость (рис. 4) [12].

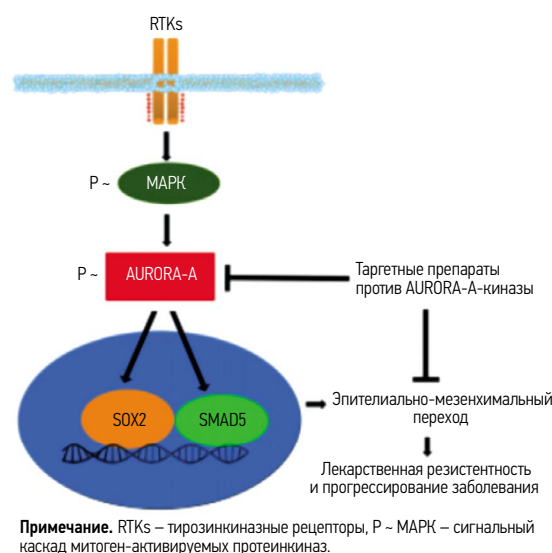
Альтерация функции белка p53 в отсутствие утраты Rb1 не несет столь выраженного отрицательного прогностического значения по сравнению с утратой Rb1. Встречаемость альтерации p53 в НЭРПЖ и при гормонорезистентной АПЖ

Рис. 1. ОВ пациентов с мелкоклеточным НЭРПЖ [14].
Fig. 1. The data of OS in patients with small cell neuroendocrine prostate cancer (NEPC) [14].



Примечание. ОВ t-SCNC – ОВ в группе пациентов с мелкоклеточным РПЖ, ассоциированным с гормонотерапией, ОВ по t-SCNC – ОВ в группе пациентов с первичным мелкоклеточным РПЖ, не получавших лекарственное лечение в виде АДТ.

Рис. 2. Схематическая иллюстрация протоонкогенного эффекта AURKA – серин/треониновой киназы, одним из аспектов которого является реализация программы эпителиально-мезенхимального перехода [16].
Fig. 2. Schematic representation of the proto-oncogenic effect of serine/threonine protein kinase (AURKA), which shows the epithelial-mesenchymal transition [16].



составляет 68,1 и 50,5% соответственно [13, 25]. Однако совместная альтерация Rb1 и p53 является чрезвычайно неблагоприятным прогностическим маркером и наиболее часто прослеживается именно в НЭРПЖ [12, 13] (см. рис. 4).

Особенности биологического поведения и клинического течения НЭРПЖ

Ключевыми особенностями этой группы являются [18–25]:

- тенденция к особому метастатическому поведению: по сравнению с аденокарциномой прослеживается более высокая частота висцеральных метастазов (65%) [25], литическое поражение костей (72%) [25];
- метастатическое поражение лимфатических узлов в 47% случаев [25];
- образование крупных (5 см и более) метастатических конгломератов в лимфатических узлах [24];
- низкий уровень простат-специфического антигена – ПСА (≤ 10 нг/мл) при очевидном прогрессировании опухолевого процесса;
- короткий (до 6 мес) временной интервал до формирования КРПЖ;

Рис. 3. Иллюстрация протоонкогенной роли AURKA, выражающейся в стабилизации протоонкогена N-мус, который в свою очередь выступает как транскрипционный фактор экспрессии генов *CDK2*, *CDK4*, *CCND1* и *CCNE1*, обуславливающий прохождение клетки по клеточному циклу [17].
Fig. 3. The illustration of the proto-oncogenic role of AURKA, expressed in stabilization of N-myc proto-oncogene, which acts as the transcription factor of *CDK2*, *CDK4*, *CCND1* and *CCNE1* genes expression, which determines the course of the cell through the cell cycle [17].

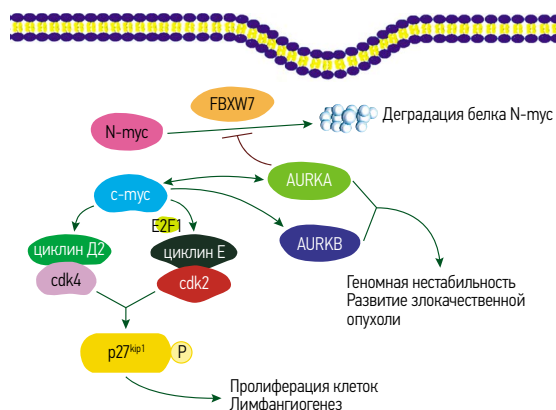
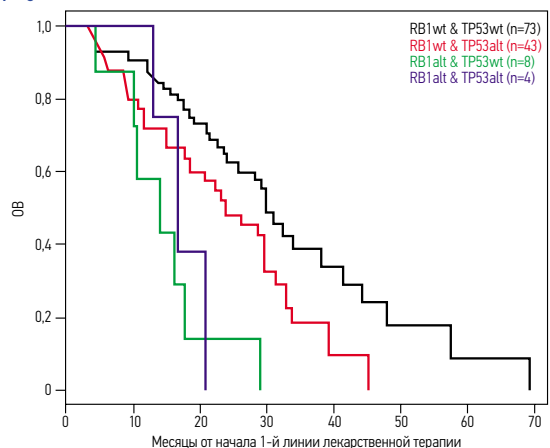


Рис. 4. ОВ в зависимости от характера молекулярно-генетических нарушений при НЭРПЖ. Сочетанная альтерация Rb1 и TP53 отражена как наиболее неблагоприятная в прогностическом отношении [12].
Fig. 4. OS depending on the nature of molecular genetic disorders in case of NEPC. The alteration in Rb1 and TP53 is the most adverse effects in terms of prognosis [12].

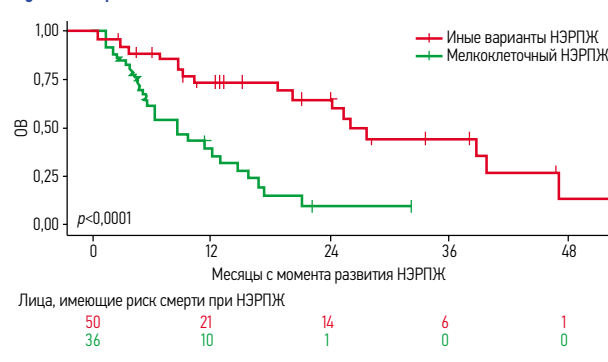


- экспрессия нейроэндокринных маркеров, которые можно обнаружить в сыворотке плазмы крови: нейрон-специфическая енолаза (НСЕ), серотонин, хромогранин А (ХГА) без или в сочетании с иными биохимическими отклонениями (повышение уровня лактатдегидрогеназы плазмы крови выше 2 верхних границ нормы, гиперкальциемия [18], раково-эмбрионального антигена выше 2 верхних границ нормы).

Во многих опубликованных обзорах и описаниях клинических случаев бросается в глаза тенденция формирования НЭРПЖ у пациентов старшей возрастной группы. Наиболее частые описания возникновения подобных новообразований относятся к возрастной группе 59–72 года [25].

Отдельного внимания заслуживают имеющиеся на сегодняшний день данные об исходах для различных групп пациентов, имеющих тот или иной вариант злокачественных новообразований ПЖ. Наихудшие результаты наблюдаются среди пациентов с мелкоклеточным фенотипом нейроэндокринной карциномы. Даже при условии получения лекарственной противоопухолевой терапии отдаленные результаты у данной группы скромны: медиана ОВ при условии получения плати-

Рис. 5. ОВ пациентов с различными вариантами НЭРПЖ [25].
Fig. 5. OS of patients with different variants of NEPCs [25].



носодержащей терапии составляет 16 мес [24], по ретроспективным данным – 11–12 мес [25]. Несколько выше ОВ при смешанных вариантах РПЖ [25] (рис. 5).

Подходы к лечению

Поскольку современные знания об оптимальном лечении НЭРПЖ являются неполными, руководящие принципы большинства медицинских обществ не дают конкретных рекомендаций по лечению этой подгруппы больных. Наилучший режим лечения пациентов, у которых РПЖ имеет фенотип нейроэндокринной дифференцировки, но не является чистым МКР (например, как агрессивный вариант РПЖ), пока не установлен. Какие существуют лекарственные режимы для таких пациентов? Существующие на сегодняшний день исследования представлены в табл. 1 [43].

Цисплатин и этопозид. Поскольку комбинация цисплатина с этопозидом (режим EP) оказалась эффективной при лечении МКР легкого, этот же режим изучен при малодифференцированных нейроэндокринных опухолях [26–29]. Данный режим является одним из возможных в отношении НЭРПЖ и одним из предлагаемых российскими и зарубежными рекомендациями, несмотря на то, что данные об эффективности при конкретном варианте новообразования ПЖ ограничены.

Цисплатин + этопозид + доксорубин. В попытке повысить эффективность традиционной схемы цисплатин/этопозид при РПЖ С. Papandreou и соавт. изучена комбинация цисплатин/этопозид и доксорубин в исследовании II фазы у 38 пациентов (67% – чистый, 33% – смешанный) [23]. В этом исследовании соотношение пользы и риска комбинации из 3 препаратов считалось неблагоприятным, и поэтому добавление доксорубина к цисплатину/этопозиду не рекомендуется для клинической практики [23, 43].

Карбоплатин + таксаны. У мужчин с метастатическим РПЖ таксаны (доцетаксел или кабацитаксел) являются одним из стандартных вариантов лекарственного лечения [31, 32]. Однако достаточно ли его в случае НЭРПЖ? А. Aparicio и соавт. пытались ответить на этот вопрос, для чего изучили комбинацию карбоплатин/доцетаксел во II фазе исследования на выборке из 120 пациентов. В исследование включались пациенты, страдающие метастатическим КРРПЖ, у которых прослеживался 1 или более признаков, характерный для НЭРПЖ [35]. Пациенты получали лекарственное лечение по схеме карбоплатин + доцетаксел, а затем, при прогрессировании, предлагалось продолжение лечения по схеме этопозид/цисплатин в качестве 2-й линии химиотерапии [35]. В среднем проводили 4 цикла карбоплатина/доцетаксела. Объективный ответ – у 34%, и, учитывая изначально запланированную частоту объективного ответа (ЧОО), которая, по мнению исследователей, свидетельствовала бы об эффективности лечения, в 30%, режим доцетаксел + карбоплатин признан эффективным вариантом лечения у пациентов с НЭРПЖ. Медиана беспрогрессивной выживаемости на режиме карбоплатин/доцетаксел составила 5,1 мес, в то время как медиана ОВ – 16 мес.

Таблица 1. Наиболее крупные исследования, проведенные в отношении лекарственной терапии при НЭРПЖ на 2020 г. [43]
Table 1. The largest studies concerning the drug therapy in case of NEPCs in 2020 [43]

Исследование/ авторы	C. Papandreou и соавт.	Y. Loriot и соавт.	GETUG-P01	S. Culine и соавт.	A. Aparicio и соавт.	P. Corn и соавт.
Дизайн	II фаза, однорукавное исследование	II фаза, однорукавное исследование	II фаза, однорукавное исследование	II фаза, однорукавное исследование	II фаза, однорукавное исследование	II фаза, рандомизированное
Схема лечения	Этопозид + цисплатин + доксорубин	Этопозид + карбоплатин	Этопозид + карбоплатин	Цисплатин + доцетаксел	Карбоплатин + доцетаксел (с переходом на EP при прогрессировании)	Карбоплатин + кабазитаксел vs кабазитаксел
Вариант опухоли	Мелкоклеточный РПЖ	КРРПЖ после терапии доцетакселом	КРРПЖ с висцеральными метастазами ± рост НСЕ/ХГА	КРРПЖ с ростом НСЕ/ХГА	Агрессивные варианты РПЖ	Агрессивные варианты РПЖ
Размер выборки	38	40	60	41	121	160
Эффект	36% – ПСА-ответ 61% ЧОО по RECIST 1.1 84% в отношении противоболевого эффекта мБРВ – 5,8 мес МОВ – 10,5 мес	23% – ПСА-ответ 9% ЧОО по RECIST 1.1 51% в отношении противоболевого эффекта мБРВ – 2,9 мес МОВ – 19 мес	48% – ПСА-ответ 9% ЧОО по RECIST 1.1 0% в отношении противоболевого эффекта мБРВ – 2,9 мес МОВ – 9,6 мес	42% – ПСА-ответ 43% ЧОО по RECIST 1.1 45% в отношении противоболевого эффекта мБРВ – 5,1 мес МОВ – 9,6 мес	47% – ПСА-ответ 41% ЧОО по RECIST 1.1 45% в отношении противоболевого эффекта мБРВ – 5,1 мес МОВ – 16 мес	62% vs 41% – ПСА-ответ 57% vs 21% ЧОО по RECIST 1.1 45% в отношении противоболевого эффекта мБРВ – 7,3 мес vs 4,5 мес МОВ – 18,3 мес vs 17,5 м*
Частота НЯ 3–4-й степени, %	Нейтропения – 100 ИО – 66 ТП – 66 Тошнота – 34 Анемия – 26 Рвота – 21	Нейтропения – 38 (2 – ФН) 25 – анемия	Нейтропения – 66 (7 – ФН) ТП – 33 Анемия – 27	Нейтропения – 91 (17 – ФН) ТП – 14 Анемия – 17 Слабость – 15	НЯ 3–4-й степени не зарегистрированы в исследовании	Тошнота – 27 Слабость 23
НЯ со смертельным исходом	3 (сепсис)	–	1 (ФН)	1 (сепсис)	1 (сепсис, на фоне 2-й линии лечения)	1 (ТЭО в группе кабазитаксела)

*Наибольшее преимущество схемы карбоплатин + кабазитаксел получено у пациентов с НЭРПЖ (объяснения в тексте).

Примечание. мБРВ – медиана БРВ, МОВ – медиана ОВ, ИО – инфекционные осложнения, ФН – фебрильная нейтропения, EP – цисплатин + этопозид, ТП – тромбоцитопения, ТЭО – тромбозомболические осложнения.

Карбоплатин + кабазитаксел. Основываясь на этих результатах, P. Corn и соавт. провели рандомизированное исследование II фазы, где оценивали эффективность кабазитаксела по сравнению с сочетанным режимом кабазитаксел + карбоплатин у пациентов с метастатическим КРРПЖ, стратифицированных по наличию агрессивного варианта рака простаты (около 55% в каждой группе) [36]. Комбинация на основе платины продемонстрировала более высокую эффективность, особенно в подгруппе агрессивного варианта рака простаты. В чем она выражалась? Медиана беспрогрессивной выживаемости была выше в комбинации по сравнению с группой, где применяли только кабазитаксел (7,3 мес против 4,5 мес), причем предварительный анализ подгрупп показал, что комбинация платины благоприятствовала только тем, у кого был именно нейроэндокринный вариант РПЖ (отношение рисков – ОР 0,58; 95% доверительный интервал – ДИ 0,37–0,89). Медиана ОВ была одинаковой в 2 группах (ОР 0,89, 95% ДИ 0,63–1,25, $p=0,50$), без анализа подгрупп.

Карбоплатин + этопозид. Данный химиотерапевтический режим был многообещающим, однако в исследовании II фазы GETUG-P01 исследователи не смогли достичь заранее выбранной ЧОО (40%). ЧОО составила всего 9%, а сам режим характеризовался выраженной гематологической токсичностью 3–4-й степени. Медиана ОВ составляла 9,6 мес. В силу низкой ЧОО и выраженной гематологической токсичности режим карбоплатин + этопозид признан исследователями как неподходящий для пациентов с метастатическим НЭРПЖ [43, 44].

Иммунотерапия при НЭРПЖ. Точная распространенность опухолей с высоким уровнем MSI/dMMR у пациентов с НЭРПЖ на сегодняшний день неизвестна, и клиническую значимость назначения PD-L1-ингибиторов для данных пациентов еще только предстоит понять. Что известно сегодня?

R. Aggarwal и соавт. сообщили [37], что наличие соматических мутаций в генах *MMR*, *MLH1*, *MSH2*, *MLH3* и *MSH6* было почти полностью взаимоисключающим (у 7 из 8 па-

циентов) с наличием смешанной или чистой мелкоклеточной гистологии в популяции, однако другие исследователи сообщают о противоположных результатах. L. Guedes и соавт. обнаружили относительно высокие показатели потери MSH2 в первичных опухолях с нейроэндокринной дифференцировкой (2/43, 5%), в то время как 3 из 32 пациентов с высоким уровнем MSI/MMR-дефицита (9%) в серии случаев W. Abida и соавт. имели гистологию нейроэндокринной/мелкоклеточной опухоли [12]. На основании этих данных тестирование на MSI/dMMR следует поощрять у пациентов с агрессивным вариантом рака простаты, а пембролизумаб следует предлагать в качестве 2-й или более поздней линии терапии у этих пациентов при наличии MSI или dMMR, поскольку у отдельных пациентов может быть получена клиническая польза от данного варианта лечения [39].

Благоприятные результаты рандомизированного двойного слепого исследования III фазы пациентов с МКР легкого, получавших добавление анти-PD-L1-антитела атезолизумаба к стандартной химиотерапии (карбоплатин/этопозид) [30], являются причиной экстраполяции предположения, что пациенты с нейроэндокринными опухолями также могут извлечь выгоду из ингибирования контрольных точек с химиотерапией на основе платины или без нее, однако данная гипотеза выглядит сомнительной в силу результатов, представленных ранее в GETUG-P01, об отсутствии значимой эффективности режима карбоплатин + этопозид. Возможность назначения комбинированной иммунохимиотерапии у пациентов с НЭРПЖ еще только предстоит выяснить.

В настоящее время известно о ряде исследований, в которых преследуют цель оценить эффективность различных иммунотерапевтических агентов у пациентов с НЭРПЖ (табл. 2).

Перспективы

В настоящее время исследуются целевые агенты против путей, которые были вовлечены в нейроэндокринную трансдифференцировку и/или прогрессирование нейро-

Таблица 2. Проводимые на 2020 г. исследования, посвященные иммунотерапии при НЭРПЖ [42]
Table 2. The studies concerning NEPC immunotherapy in 2020 [42]

Номер исследования	Дизайн	Выборка (число пациентов)	Варианты опухоли	Терапия	ПКТ	ВКТ	Статус исследования (на начало 2021 г.)
NCT03582475	Фаза Ib	30	Местно-распространенный и метастатический МКР уротелия или ПЖ	Пембролизумаб + платиносодержащая химиотерапия	ДОО, ЧОО, ОБ, ВБП	Безопасность	Набор пациентов открыт
NCT03910669	Фаза Ib/2	40	Метастатический КРРПЖ с мелкоклеточным фенотипом	Пембролизумаб + талабостата мезилат (ингибитор дипептидил-пептидазы)	ЧОО	ВБП, ОБ, ДОО, безопасность	Набор пациентов открыт
NCT02834013	Фаза II, не рандомизированное	818	Редкие опухоли, в том числе лечение-ассоциированный МКР ПЖ	Ипилимумаб + ниволумаб vs ниволумаб	ЧОО	ВБП, ОБ, безопасность	Набор пациентов открыт
NCT03866382	Фаза II	186	Редкие метастатические опухоли мочевого пузыря, в том числе МКР ПЖ	Ипилимумаб + ниволумаб + кабозантиниб	ЧОО	ВБП, ОБ, ДОО, безопасность	Набор пациентов открыт
NCT03179410	Фаза II	18	Метастатический НЭРПЖ	Авелумаб	ЧОО	ВБП, ОБ, безопасность	Набор пациентов открыт
NCT03551782	Фаза I	98	Метастатический КРРПЖ, включая лечение-ассоциированный МКР ПЖ	Цетрелимаб + апалутамид	Безопасность и ПСА-ответ	ЦОК-ответ	Набор пациентов открыт

Примечание. ДОО – длительность объективного ответа, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ЦОК – циркулирующие опухолевые клетки, ПКТ – первичная конечная точка, ВКТ – вторичная конечная точка

эндокринного рака, и появляются частично многообещающие данные. Ровалпитузумаб – моноклональное антитело, нацеленное на дельта-подобный лиганд 3 (DLL3), белок, также экспрессируемый в нейроэндокринных типах рака простаты [40]. В последние годы ведутся исследования по изучению его эффективности при МКР легкого [41] и других запущенных опухолях, включая рак предстательной железы.

AURORA-киназы являются заманчивой терапевтической мишенью для различных локализаций рака, в том числе НЭРПЖ. На сегодняшний день имеются данные о нескольких проведенных ранее и проводимых в настоящее время исследованиях, посвященных оценке эффективности и безопасности применения ингибиторов AURKA [44].

Однако среди всех исследуемых препаратов еще не существует лекарства, которое могло бы применяться у таких пациентов: препараты пока либо не демонстрируют значимой эффективности, либо характеризуются чрезвычайно неблагоприятным токсическим профилем [44].

Наши возможности в отношении лекарственной терапии пациентов с НЭРПЖ на сегодняшний день ограничены. Однако имеющихся данных может быть достаточно для принятия решения, наиболее благоприятного для пациента с НЭРПЖ. Мы представляем случай пациента с крайне редким вариантом РПЖ: аденокарциномы с нейроэндокринной дифференцировкой.

Клинический случай

Пациент Б., 62 года, обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» с жалобами на учащенное мочеиспускание, отек и умеренную болезненность верхней трети бедра левой нижней конечности, болезненность в области тыла левой стопы. Уровень PSA (за 2 мес до первичного обращения) был 3,32 нг/мл. В связи с имеющимися жалобами назначено дообследование.

- По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) – новообразование левой доли ПЖ 45×44×36 мм. Слева,

вдоль подвздошных сосудов – конгломерат лимфатических узлов, 70×44 мм с муфтообразным окружением подвздошных сосудов.

- По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки: в S10 легкого очаг 9 мм.
- КТ органов брюшной полости – единичные гиподенсные очаги в печени до 7 мм. Забрюшинные лимфоузлы ниже почечной артерии до 13×13 мм, ниже уровня бифуркации аорты – до 30×27 мм.
- Остеосцинтиграфия: гиперфиксация радиофармпрепарата в заднем отрезке VIII ребра справа, Th_{IV} позвонка без костной деструкции, крестце (S_{II}–S_{III}), лонной кости справа, костях черепа.
- Морфологическая верификация: ацинарная АПЖ с нейроэндокринной дифференцировкой. Оценка по шкале Глисона 8–9 (4+4). Фокальное окрашивание ХГА, выраженное окрашивание опухолевых клеток синаптофизином. Ki – 67–90%. При первичном обращении установлен диагноз: АПЖ с нейроэндокринной дифференцировкой cT4N1M1 (hcr, oss).

Начата лекарственная терапия абиратероном 1000 мг в сочетании с преднизолоном 10 мг/сут длительно на фоне АДТ препаратом гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней подкожно.

После 2 мес терапии абиратероном отмечалось прогрессирование в виде увеличения размера и количества метастатических очагов в печени, размеров абдоминальных и тазовых лимфатических узлов, появление метастатических очагов в поджелудочной железе, правом надпочечнике, парааортальных лимфатических узлах и развитие гидронефроза 2-й степени слева (рис. 6, 7).

В рамках обследования также производилась оценка уровня серотонина в крови: 97 нг/мл. ХГА в сыворотке – 153 нг/мл, НСЕ – 1485 мкг/л. Уровень ПСА не оценивался.

Учитывая клиническое течение данного заболевания (быстрое – до 6 мес – прогрессирование на фоне проведения АДТ, характер метастазирования в виде множественных висцеральных очагов и очагов в нергистонарных лимфати-

Рис. 6. МРТ через 2 мес от начала лечения. Отмечается увеличение размера конгломерата подвздошных лимфоузлов слева (левый верхний и нижний слайд), экстракапсулярное распространение опухоли ПЖ без вовлечения прямой кишки и мочевого пузыря (правый верхний слайд).

Fig. 6. Magnetic resonance imaging scans after 2 months of being on the treatment. There is the appearance of the enlargement of the of the left iliac lymph nodes conglomerate (upper left and lower slide), extracapsular spread in prostate without involving the rectum and bladder (upper right slide).

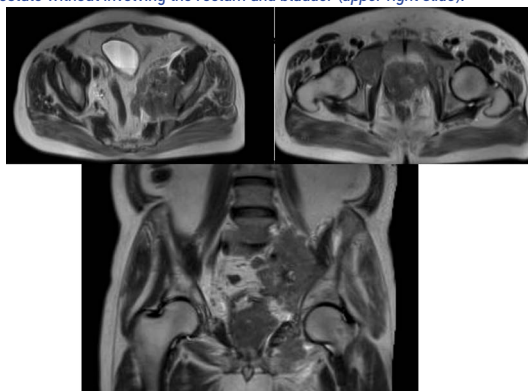
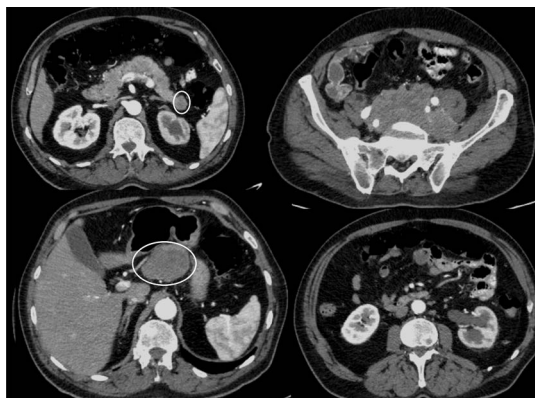


Рис. 7. КТ органов брюшной полости после 2 мес лечения. Отмечается появление опухолевого очага в хвосте поджелудочной железы (левый верхний слайд), поражение парагастральных лимфоузлов (левый нижний слайд), увеличение размеров конгломерата подвздошных лимфоузлов со сдавлением левого мочеточника (правый верхний слайд), формирование гидронефроза слева с расширением чашечно-лоханочной системы (правый нижний слайд).

Fig. 7. CT of the abdomen after 2 months of treatment. There is the appearance of a tumor lesion of the tail of the pancreas (upper left slide), the involvement of the para-gastric lymph nodes (lower left slide), the enlargement of the iliac lymph nodes conglomerate associated with the compression of the left ureter (upper right slide), the development of left hydronephrosis with the enlargement of calices-pelvis system (lower right slide).



ческих узлах, высокое содержание нейроэндокринных маркеров в сыворотке крови), начата химиотерапия по схеме DP – доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин AUC 5 [35].

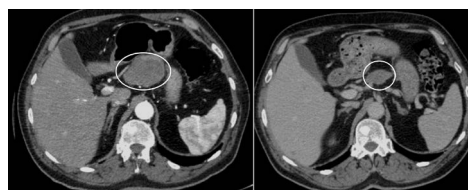
Учитывая наличие осложнения заболевания в виде гидронефроза с постепенным ростом креатинина сыворотки крови, установлена нефростомы. Учитывая высокий риск синдрома лизиса опухоли, проводилась лекарственная терапия аллопурином по 600 мг/сут.

Пациент получил химиотерапию в объеме 4 циклов, переносимых с рядом ожидаемых, но от этого не менее нежелательных явлений (НЯ). После 1-го цикла химиотерапии по схеме доцетаксел + карбоплатин отмечалось появление диареи 2-й, нейтропении 3-й степени, лейкопении 3-й степени, повышение АСТ 3-й степени, в связи с чем редуцирована доза доцетаксела на 25% при последующих введениях. После 2-го цикла химиотерапии по схеме доцетаксел + карбоплатин отмечалась анемия 2-й степени, сохранявшаяся в течение последующих 2 циклов лечения.

После 4-го цикла проведено контрольное обследование:

- по данным МРТ малого таза отмечается частичный регресс поражения ПЖ;

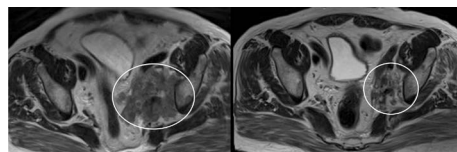
Рис. 8. Динамика опухолевого процесса в парагастральных лимфатических узлах. Fig. 8. Tumor dynamics in the para-gastric lymph nodes.



Чашечно-лоханочная система обеих почек не расширена. Единичные простые кисты в почках до 6 мм. Уменьшились абдоминальные лимфоузлы: парааортальный – до 16 мм в диаметре (ранее 31×25 мм). Уменьшение размеров конгломерата парагастральных лимфоузлов вдоль малой кривизны желудка до 41×21 мм (срез 321, ранее 53×52 мм), который инфильтрует паренхиму поджелудочной железы и подрастает к общей печеночной и селезеночной артериям, селезеночной вене (рис. 8). Уменьшились внеорганные узлы в клетчатке апоневроза, желудочно-ободочной связке, паранефральной клетчатке слева – 8 мм (срез 421, ранее 22 мм).

Рис. 9. Отмечается выраженное уменьшение в размерах опухолево-измененных подвздошных лимфоузлов.

Fig. 9. There is a significant decrease of the tumor conglomerate mass of the iliac lymph nodes.



- отмечается уменьшение размеров пораженных лимфатических узлов общей подвздошной группы до 25×18×30 мм (ранее – 70×117×63 мм), с вовлечением сосудов, однако без гемодинамически значимого сдавления;
 - сохраняется поражение костных структур с выраженным регрессом мягкотканых компонентов (сохраняется вдоль левой лонной кости до 30×21 мм, ранее – 65×48 мм).
- На рис. 9 отражены наиболее наглядные и клинически значимые изменения опухолевого процесса.

Последующие 4 цикла полихимиотерапии пациент перенес с явлениями тошноты, астении и анемии 2-й степени, а также эпизодом нейтропении 4-й степени после 7-го цикла.

К настоящему моменту проведено 8 циклов лекарственной противопухоловой терапии 2-й линии по схеме доцетаксел + карбоплатин, эффект химиотерапии расценен как частичный регресс, выразившийся в уменьшении объема опухолевого поражения ПЖ, лимфатических узлов и костей, уменьшении размеров некоторых метастазов в печени, уменьшении размеров абдоминальных лимфоузлов, метастазов в правом надпочечнике, в поджелудочной железе.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациента составляет уже 9 мес, что на 4 мес больше, чем медиана, полученная в исследовании, продемонстрировавшем эффективность данного режима химиотерапии [35].

Заключение

Главный вывод работы заключается в том, что подход к лечению пациентов с НЭРПЖ должен отличаться от подхода к пациенту с аденокарциномой. Молекулярные особенности НЭРПЖ в виде утраты экспрессии андрогеновых рецепторов являются причиной неэффективности гормонотерапии. Нарушение функции pRb1 белка, экспрессия AURORA-киназы являются пусковыми факторами агрессивного течения НЭРПЖ: тенденции к висцеральному метастазированию, быстрому прогрессированию на фоне АДТ, необходимости проведения полихимиотерапии. Наиболее эффективными режимами химиотерапии для лечения НЭРПЖ являются доцетаксел + карбоплатин и карбоплатин + кабазитаксел [35, 43], однако прогноз для таких пациентов по-прежнему неблагоприятный: медиана ОВ не превышает 1,5–2 лет.

Что касается представленного клинического случая, по результатам консультации патоморфолога и гистологического исследования изначально создавалось впечатление, что данного пациента следует вести по всем стандартам лечения пациентов с метастатической нелеченой аденокарциномой ПЖ, поскольку в нашем случае отмечалось преобладание фенотипа аденокарциномы в опухолевой ткани. Именно поэтому лечение пациента начато с гормонотерапии.

Вопреки преобладанию фенотипа аденокарциномы, опухоль продемонстрировала клиническую картину нейроэндокринного рака [25]: быстрое прогрессирование опухолевого процесса на фоне АДТ, нетипичный для аденокарциномы характер метастазирования, высокая экспрес-

сия нейроэндокринных маркеров в крови и пр. Учитывая столь стремительный характер прогрессирования, единственно возможным вариантом лечения в данном случае была химиотерапия.

Главный вывод данного клинического случая заключается в том, что АПЖ с фокусами нейроэндокринной дифференцировки должна расцениваться как нейроэндокринная карцинома и вестись в соответствии с существующими рекомендациями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology*. 1995;46(5):617-30.
- Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Ефремов Г.Д., и др. Нейроэндокринная дифференцировка рака предстательной железы, что нового? *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;3:22-30 [Sivkov AV, Keshishev NG, Efremov GD, et al. Neuroendokrinnaia differentsirovka raka predstatel'noi zhelezy, chto novogo? *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2015;3:22-30 (in Russian)].
- Beltran H, Demichelis F. Therapy considerations in neuroendocrine prostate cancer: what next? *Endocr Relat Cancer*. 2021;28(8):T67-78. DOI:10.1530/ERC-21-0140
- Deng X, Liu H, Huang J, et al. Ionizing radiation induces prostate cancer neuroendocrine differentiation through interplay of CREB and ATF2: Implications for disease progression. *Cancer Res*. 2008;68:9663-70. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-2229
- Patel GK, Chugh N, Tripathi M. Neuroendocrine Differentiation of Prostate Cancer – An Intriguing Example of Tumor Evolution at Play. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10):1405.
- Zhang Q, Han Y, Zhang Y, et al. Treatment-Emergent Neuroendocrine Prostate Cancer: A Clinicopathological and Immunohistochemical Analysis of 94 Cases. *Front Oncol*. 2021;10:571308. DOI:10.3389/fonc.2020.571308
- Epstein JI, Amin MB, Beltran H, et al. Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(6):756-67.
- Beltran H, Tomlins S, Aparicio A, et al. Aggressive variants of castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20(11):2846-50. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-3309
- Аббасова Д.В. Нейроэндокринные опухоли редких локализаций. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2020 [Abbasova DV. Neuroendokrinnye opukholi redkikh lokalizatsii. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2020 (in Russian)].
- Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review of morphologic aspects. *Urology*. 1998;51(5A Suppl.):121-4. DOI:10.1016/s0090-4295(98)00064-8
- Chughtai B, Forde J, Thomas D, et al. Benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16031.
- Abida W, Cyrta J, Heller G, et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(23):11428-36.
- Beltran H, Rickman DS, Park K, et al. Molecular Characterization of Neuroendocrine Prostate Cancer and Identification of New Drug Targets. *Cancer Discov*. 2011;1(6):487-95. DOI:10.1158/2159-8290.CD-11-0130
- Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, et al. Clinical and Genomic Characterization of Treatment-Emergent Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer: A Multi-institutional Prospective Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2492-503.
- Zhou H, Kuang J, Zhong L, et al. Tumour amplified kinase STK15/BTAK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation. *Nat Genet*. 1998;20:189-93.
- D'Assoro AB, Haddad T, Galanis E. Aurora-A Kinase as a Promising Therapeutic Target in Cancer. *Front Oncol*. 2016;5:295.
- Terry S, Beltran H. The Many Faces of Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer Progression. Published online 2014 Mar 25. Prepublished online 2014 Mar 3.
- Wu CH, Lan YJ, Wang CH, Wu MS. Hypercalcemia in prostate cancer with positive neuron-specific enolase stain. *Ren Fail*. 2004;26(3):325-7.
- Hindson DA, Knight LL, Ocker JM. Small-cell carcinoma of prostate. Transient complete remission with chemotherapy. *Urology*. 1985;26:182-4.
- Bhandari R, Vengaloor TT, Giri S, et al. Small Cell Carcinoma of the Prostate: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*. 2020;12(2):e7074.
- Furtado P, Lima MV, Nogueira C, et al. Review of small cell carcinomas of the prostate. *Prostate Cancer*. 2011;2011:543272.
- Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, et al. Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. *J Urol*. 1992;147:935-7.
- Papandreou CN, Daliani DD, Thall PF, et al. Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide, and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol*. 2002;20:3072-80.
- Hager S, Ackermann CJ, Joergers M, et al. Anti-tumour activity of platinum compounds in advanced prostate cancer – a systematic literature review. *Ann Oncol*. 2016;27(6):975-84. DOI:10.1093/annonc/mdw156
- Conteduca V, Oromendia C, Eng K, et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2019;121:7-18. DOI:10.1016/j.ejca.2019.08.011
- Krook JE, Jett JR, Little C. A Phase I-II Study of Sequential Infusion VP-16 and Cisplatin Therapy in Advanced Lung Cancer. *Am J Clin Oncol*. 1989;12:114-7. DOI:10.1097/0000421-198904000-00005
- Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991;68:227-32.
- Caubet M, Dobi E, Pozet A, et al. Carboplatin-etoposide combination chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: A retrospective study. *Mol Clin Oncol*. 2015;6:1208-12. DOI:10.3892/mco.2015.628
- Fjallskog ML, Granberg DP, Welin SL, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2001;92:1101-7.
- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2220-9.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1513-20.
- Tannock IF, De Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1502-12.
- Smyth J, Smith I, Sessa C, et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. The Early Clinical Trials Group of the EORTC. *Eur J Cancer*. 1994;30:1058-60. DOI:10.1016/0959-8049(94)90455-3.
- Hesketh PJ, Crowley JJ, Burris HA, et al. Evaluation of docetaxel in previously untreated extensive-stage small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group phase II trial. *Cancer J Sci Am*. 1999;5:237-41. PMID: 10439170.
- Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platinum-Based Chemotherapy for Variant Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:3621-30. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-3791
- Corn PG, Heath E, Zurita A, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: A randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:1432-43.
- Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, et al. Clinical and Genomic Characterization of Treatment-Emergent Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer: A Multi-institutional Prospective Study. *J Clin Oncol*. 2018;36:2492-503.
- Guedes LB, Antonarakis ES, Schweizer MT, et al. MSH2 Loss in Primary Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(22):6863-74.
- Wagner DG, Gatalica Z, Lynch HT, et al. Neuroendocrine-Type Prostatic Adenocarcinoma with Microsatellite Instability in a Patient With Lynch Syndrome. *Int J Surg Pathol*. 2010;18:550-3.
- Puca L, Gayvert K, Sailer V, et al. Delta-like protein 3 expression and therapeutic targeting in neuroendocrine prostate cancer. *Sci Transl Med*. 2019;11:eaa0891.
- Rudin CM, Pietanza MC, Bauer TM, et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):42-51. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30565-4
- Spetsieris N, Boukvala M, Patsakis G, et al. Neuroendocrine and Aggressive-Variant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3792.
- Fléchon A, Pouessel D, Ferlay C, et al. Phase II study of carboplatin and etoposide in patients with anaplastic progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with or without neuroendocrine differentiation: results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial. *Ann Oncology*. 2011;22(11):2476481.
- Walia G, Pienta KJ, Simons JW, Soule HR. The 19th annual Prostate Cancer Foundation scientific retreat. *Cancer Res*. 2013;73(16):4988-91. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-4576
- Tang A, Keu Gao K, Chu L, et al. Aurora kinases: novel therapy targets in cancers. *Oncotarget*. 2017;8(14):23937-54. DOI:10.18632/oncotarget.14893

Статья поступила в редакцию /
The article received: 09.09.2021

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Страница Кокрейновской библиотеки

The Cochrane Library page

Современная
Онкология



<https://doi.org/10.26442/18151434.2022.2.201725>

Безопасны и эффективны ли пероральные лекарства, разжижающие кровь, у людей, проходящих лечение онкологических заболеваний (рака)?

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Пероральные антикоагулянты у людей с злокачественным новообразованием без терапевтических или профилактических показаний для антикоагуляции». Оригинальная публикация: Lara A Kahale, Charbel F Matar, Ibrahim G Tsolakian, Maram B Hakoum, Maddalena Barba, Victor ED Yosucio, Irene Terrenato, Francesca Sperati, Holger Schünemann, Elie A Akl. Oral anticoagulation in people with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 10. Art. No.: CD006466. DOI: 10.1002/14651858.CD006466.pub7

Are oral blood thinners safe and effective for people being treated for cancer?

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Lara A Kahale, Charbel F Matar, Ibrahim G Tsolakian, Maram B Hakoum, Maddalena Barba, Victor ED Yosucio, Irene Terrenato, Francesca Sperati, Holger Schünemann, Elie A Akl. Oral anticoagulation in people with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 10. Art. No.: CD006466. DOI: 10.1002/14651858.CD006466.pub7

Ключевые сообщения

- Целесообразно назначать прямые пероральные антикоагулянты (тип лекарств, разжижающих кровь) людям, проходящим лечение от злокачественного новообразования (ЗНО), особенно если у них повышен риск образования тромбов, поскольку польза от уменьшения тромбозов, по-видимому, перевешивает риск серьезного кровотечения.
- Для другого типа лекарств, разжижающих кровь, антагонистов витамина К (варфарин) риск серьезного кровотечения может перевесить пользу от снижения образования тромбов в ногах и легких.
- Необходимы дальнейшие исследования эффектов средств, разжижающих кровь, у людей с различными типами и стадиями ЗНО.

Что такое «разжижители» крови?

Разжижающие кровь средства – это лекарства, которые помогают предотвратить свертывание крови. Люди с высоким риском образования тромбов могут принимать лекарства для разжижения крови, чтобы снизить вероятность развития таких серьезных заболеваний, как инфаркты и инсульты.

Почему разжижающее кровь лечение может быть полезным для людей с ЗНО?

Люди с ЗНО, проходящие системное лечение (включая любые лекарства, которые разносятся по организму с током крови, выявляя, повреждая или уничтожая раковые клетки, химиотерапию, радиотерапию, иммунотерапию и таргетную терапию), подвержены повышенному риску образования тромбов. Хотя средства для разжижения крови могут снизить риск образования тромбов, они также могут повысить риск серьезных и смертельных кровотечений. Поэтому важно понимать пользу и

вред применения средств для разжижения крови у этих людей, чтобы они и их врачи могли принимать обоснованные решения.

Что мы хотели выяснить?

Мы хотели выяснить, лучше ли профилактическое пероральное (через рот) введение препаратов для разжижения крови, чем отсутствие профилактического лечения у людей, проходящих лечение от ЗНО. Мы сосредоточили внимание на людях с ЗНО, которые не были госпитализированы по поводу лечения ЗНО.

Нас интересовало влияние разжижающих кровь лекарств на:

- смерть;
- образование тромбов в венах (венозная тромбоэмболия). Венозная тромбоэмболия включает тромбоз глубоких вен (ТГВ), когда тромб оседает в голени, бедре или тазу, и легочную эмболию, когда тромб оседает в легких;
- большие и малые кровотечения.

Что мы сделали?

Мы провели поиск исследований, в которых изучали пользу и вред лекарств, разжижающих кровь, для людей, проходящих лечение от ЗНО, у которых не было признаков, симптомов или состояний, указывающих на необходимость разжижения крови.

Мы сравнили и обобщили результаты этих исследований, а также оценили нашу уверенность в доказательствах, основываясь на таких факторах, как методы и размер исследований.

Что мы обнаружили?

- Мы нашли 10 исследований, в которых приняли участие 2934 человека с онкологическими заболеваниями.

Самое большое исследование включало 841 человека, а самое малое – 24 человека. В исследованиях использовали два типа разжижающих кровь средств:

- антагонист витамина К, варфарин; или
- прямые [ER1] пероральные антикоагулянты (в частности, апиксабан и ривароксабан).

Основные результаты

По сравнению с отсутствием профилактического лечения варфарин, антагонист витамина К:

- вероятно, несколько снижает частоту смертей на 6 и 12-м месяце (соответственно на 22 и 29 смертей меньше на 1000 человек);
- может мало влиять или совсем не влиять на образование тромбов, но у нас нет определенности в отношении этих результатов;
- вероятно, увеличивает частоту больших и малых кровотечений на сроке 12 мес (на 107 больших кровотечений больше и на 167 малых кровотечений больше на 1000 человек).

По сравнению с отсутствием профилактического лечения прямые пероральные антикоагулянты:

- возможно, снижают частоту смертей на сроке от 3 до 6 мес (на 11 смертей меньше на 1000 человек);
- возможно, незначительно уменьшают образование тромбов в легких и ногах (на 24 меньше в легких и на 19 меньше в ногах на 1000 человек);
- вероятно, не увеличивают частоту больших кровотечений (на 9 больших кровотечений больше на 1000 человек);
- могут увеличить частоту малых кровотечений (на 55 малых кровотечений больше на 1000 человек).

Это говорит о том, что:

- при использовании антагониста витамина К риск серьезного кровотечения может перевесить пользу от снижения риска образования тромбов в ногах и легких;
- при использовании прямых пероральных антикоагулянтов польза от снижения риска образования тромбов в ногах и легких перевешивает риск серьезного кровотечения.

Каковы ограничения этих доказательств?

Мы умеренно уверены в доказательствах в отношении смерти, больших и малых кровотечений. В восьми исследованиях использованные методы могли повлиять на результаты.

Мы не уверены в данных о наличии тромбов у людей, принимавших антагонисты витамина К, поскольку эти данные получены только в одном исследовании. В этом исследовании лекарство давали в фиксированной, а не в изменяемой дозе, что не является лучшей практикой в настоящее время.

Насколько актуальны эти доказательства?

Этот обзор – обновление нашего предыдущего обзора. Доказательства актуальны по состоянию на июнь 2021 г.

Примечание редактора: это живой систематический обзор. Живые систематические обзоры предлагают новый подход к обновлениям обзоров, при котором обзор постоянно обновляется с внедрением соответствующих новых доказательств по мере их появления. Пожалуйста, обратитесь к разделу «Что нового» в Кокрейнской базе данных систематических обзоров, чтобы узнать текущий статус этого обзора.

Перевод: Зиганшин Айрат Усманович.

Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна.

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: cochraneurussia@gmail.com

Источник: Lara A Kahale, Charbel F Matar, Ibrahim G Tsolakian, Maram B Hakoum, Maddalena Barba, Victor ED Yosucio, Irene Terrenato, Francesca Sperati, Holger Schünemann, Elie A Akl. Oral anticoagulation in people with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 10. Art. No.: CD006466. DOI: 10.1002/14651858.CD006466.pub7

Ссылка на полную версию: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006466.pub7/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



Лекарства, разжижающие кровь, для стартового лечения тромбозов у онкологических больных

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Антикоагуляция при стартовом лечении венозной тромбоэмболии у онкологических больных». Оригинальная публикация: Lara A Kahale, Charbel F Matar, Maram B Hakoum, Ibrahim G Tsolakian, Victor ED Yosuco, Irene Terrenato, Francesca Sperati, Maddalena Barba, Holger Schünemann, Elie A Akl. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 12. Art. No.: CD006649. DOI: 10.1002/14651858.CD006649.pub8

Blood thinners for the initial treatment of blood clots in people with cancer

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Lara A Kahale, Charbel F Matar, Maram B Hakoum, Ibrahim G Tsolakian, Victor ED Yosuco, Irene Terrenato, Francesca Sperati, Maddalena Barba, Holger Schünemann, Elie A Akl. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 12. Art. No.: CD006649. DOI:10.1002/14651858.CD006649.pub8

Актуальность

Онкологические больные имеют повышенный риск образования тромбов. Лекарство, разжижающее кровь (антикоагулянт), которое вводят в первые несколько дней после выявления тромба, может представлять собой нефракционированный гепарин (вводят через вену), низкомолекулярный гепарин (вводят под кожу 1 или 2 раза в день; дальтепарин и тинзапарин – два различных типа низкомолекулярного гепарина) или фондапаринукс (вводят под кожу 1 раз в день). Эти лекарства могут иметь различные профили эффективности и безопасности.

Характеристика исследований

Мы провели поиск в научных базах данных на предмет клинических испытаний, сравнивающих различные антикоагулянты у людей с раком с подтвержденным диагнозом тромбоза (образованием тромбов) в конечностях или в легких. Мы включили испытания с участием взрослых и детей либо с солидными опухолями, либо с онкологическими заболеваниями крови, независимо от вида лечения онкологического заболевания. В испытаниях рассматривали такие исходы, как смерть, повторное образование тромбов и кровотечения. Доказательства актуальны по состоянию на август 2021 г.

Основные результаты

Всего мы выявили 15 исследований. Данные из пяти исследований позволяют предположить, что низкомолекулярные гепарины могут сократить частоту смертей в течение 3 мес по сравнению с нефракционированным гепарином, а также незначительно сократить частоту повторных тромбозов. Мы не нашли данных о сравнении влияния этих двух лекарств на исходы кровотечений. Кроме того, мы обнаружили, что фондапаринукс может увеличить частоту смертей в течение 3 мес, практически не повлияв на частоту

повторных тромбозов и больших кровотечений, а также, вероятно, увеличить частоту малых кровотечений. Кроме того, согласно имеющимся данным, дальтепарин, один из видов низкомолекулярных гепаринов, может немного сократить частоту смертей, может снизить частоту повторных тромбозов, может немного увеличить риск больших кровотечений и уменьшить риск малых кровотечений.

Определенность доказательств

Мы оценили определенность доказательств для низкомолекулярных гепаринов в сравнении с нефракционированным гепарином как низкую по всем оцениваемым исходам, для фондапаринукса в сравнении с гепарином – как низкую, за исключением малых кровотечений (средняя определенность), и для тинзапарина в сравнении с дальтепарином – как низкую.

Перевод: Зиганшин Айрат Усманович.

Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна.

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: cochraneurussia@gmail.com

Источник: Lara A Kahale, Charbel F Matar, Maram B Hakoum, Ibrahim G Tsolakian, Victor ED Yosuco, Irene Terrenato, Francesca Sperati, Maddalena Barba, Holger Schünemann, Elie A Akl. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 12. Art. No.: CD006649. DOI: 10.1002/14651858.CD006649.pub8

Ссылка на полную версию: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006649.pub8/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



Польза капецитабина при гормон-рецептор-положительном по сравнению с гормон-рецептор-отрицательным раком молочной железы

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Сравнение капецитабина при гормон-рецептор-положительном и гормон-рецептор-отрицательном раке молочной железы». Оригинальная публикация: Siao-Nge Hoon, Peter K H Lau, Alison M White, Max K Bulsara, Patricia D Banks, Andrew D Redfern. Capecitabine for hormone receptor-positive versus hormone receptor-negative breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 5. Art. No.: CD011220. DOI: 10.1002/14651858.CD011220.pub2

Benefits of capecitabine in hormone receptor-positive compared to hormone receptor-negative breast cancer

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Siao-Nge Hoon, Peter K H Lau, Alison M White, Max K Bulsara, Patricia D Banks, Andrew D Redfern. Capecitabine for hormone receptor-positive versus hormone receptor-negative breast cancer. Version published: 26 May 2021. DOI: 10.1002/14651858.CD011220.pub2

Какова цель этого обзора?

Целью этого Кокрейновского обзора было установить, является ли капецитабин более полезным при гормон-рецептор-положительном или гормон-рецептор-отрицательном раке молочной железы, и выяснить, существуют ли различия в зависимости от стадии распространения рака. Чтобы ответить на этот вопрос, мы собрали и проанализировали все подходящие исследования.

Что изучено в этом обзоре?

Капецитабин – это лекарство против рака молочной железы в таблетированной форме, которое вызывает относительно небольшое число побочных эффектов у большинства людей и может контролировать случаи распространенного рака молочной железы, иногда в течение длительного периода времени. Некоторые испытания, направленные на предотвращение рецидива после лечения рака молочной железы на ранней стадии, также предполагают умеренную пользу добавления капецитабина. Мы сравнили использование капецитабина при раке молочной железы в качестве паллиативного лечения (неизлечимое метастатическое или распространенное заболевание) как неоадъювантное лечение (перед хирургическим вмешательством при раке молочной железы на ранних стадиях) и как адъювантное лечение (после хирургического вмешательства при раке молочной железы на ранней стадии). Мы нашли в общей сложности 26 исследований, среди которых 12 исследований проведено при метастазировании, 6 – в условиях неоадъювантной терапии, а 8 – в условиях адъювантной терапии. Мы обнаружили, что дополнительное лечение капецитабином проводилось разными способами в разных испытаниях. Их можно классифицировать как монотерапию, когда лечение только капецитабином сравнивали с другим лечением (часто с другим одним лекарственным препаратом); замещение, когда капецитабин использовали вместо другого лекарства в рамках комбинированной лекарственной терапии; и дополнение, когда капецитабин добавляли к стандартному лечению с использованием одного или более лекарственных средств.

Ключевая информация

В условиях распространенного заболевания наблюдали умеренное увеличение промежутка времени до прогрессирования рака (на какой промежуток времени рост опухоли останавливается) при добавлении капецитабина в терапию гормон-рецептор-положительного, но не гормон-рецептор-отрицательного рака молочной железы, хотя ни в одной из групп не наблюдали положительного влияния на выживаемость. Однако в разбивке по способу добавления капецитабина к режиму лечения добавление капецитабина к другому виду химиотерапии было наиболее эффективным, продемонстрировав как более длительное время до прогрессирования в обеих группах,

так и улучшение выживаемости при гормон-рецептор-положительном раке.

В условиях неоадъювантной терапии схемы химиотерапии, включавшие капецитабин, не показали различий по сравнению со схемами, не содержащими капецитабин: не отмечено значительного влияния на частоту полного патологического ответа (доля пациентов, у которых с помощью лечения все следы рака молочной железы устранены к моменту хирургической операции), на выживаемость без признаков заболевания (число людей, у которых не развивается рак в течение определенного времени после хирургической операции) или на общую выживаемость, независимо от подгруппы по типу гормональных рецепторов.

В условиях адъювантной терапии наблюдали небольшую пользу в отношении общей выживаемости при схемах химиотерапии, содержащих капецитабин, по сравнению со схемами, не содержащими капецитабин, при рассмотрении всех пациентов в совокупности. При трижды негативном и гормон-рецептор-отрицательном раке молочной железы снижение частоты рецидива рака и смертей от рака молочной железы было существенным для схем химиотерапии, содержащих капецитабин, по сравнению со схемами, не содержащими капецитабин. Напротив, в случае гормон-рецептор-положительного рака молочной железы капецитабин не оказывал существенного влияния ни на частоту рецидива рака, ни на частоту смертей от рака.

Общие побочные эффекты от приема капецитабина были ожидаемыми, при этом чаще всего наблюдались диарея и ладонно-подошвенный синдром (покраснение, чувство стянутости и дискомфорт или боль в ступнях и ладонях).

Насколько актуален этот обзор?

Авторы обзора провели поиск исследований, опубликованных до июня 2019 года.

Перевод: Евдокимова Юлия Леонидовна.

Редактирование: Нурхаметова Дилара Фархадовна.

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 по адресу: cochraneurussia@gmail.com

Источник:

Siao-Nge Hoon, Peter K H Lau, Alison M White, Max K Bulsara, Patricia D Banks, Andrew D Redfern. Capecitabine for hormone receptor-positive versus hormone receptor-negative breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 5. Art. No.: CD011220. DOI: 10.1002/14651858.CD011220.pub2

Ссылка на полную версию: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011220.pub2/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd

Опыт лечения первично-рефрактерной лимфомы Ходжкина (клинический случай)

Е.Е. Гущина[✉], М.А. Вернюк, А.М. Червонцева, И.В. Черкашина, Л.С. Хайруллина, В.В. Лунин, А.А. Феденко
Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние десятилетия в терапии классической лимфомы Ходжкина, у 10–30% пациентов отмечается рефрактерное течение или рецидив заболевания. Эффективность терапии 2-й и последующих линий составляет около 50%. Настоящим прорывом в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм классической лимфомы Ходжкина стало появление таргетных препаратов. Включение новых препаратов в стандартные режимы терапии спасения значительно улучшает их эффективность. Представлен клинический опыт лечения пациента с прогрессированием классической лимфомы Ходжкина после терапии первой линии, применением брентуксимаб ведотина в комбинации с бендамустинем в качестве терапии спасения с достижением полной ремиссии, последующим выполнением высокодозной консолидации с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: рецидивирующая/рефрактерная лимфома Ходжкина, брентуксимаб ведотин, терапия спасения

Для цитирования: Гущина Е.Е., Вернюк М.А., Червонцева А.М., Черкашина И.В., Хайруллина Л.С., Лунин В.В., Феденко А.А. Опыт лечения первично-рефрактерной лимфомы Ходжкина (клинический случай). Современная Онкология. 2022;24(2):254–258. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201518

CASE REPORT

Own experience in the treatment of primary refractory Hodgkin's lymphoma. Case report

Elizaveta E. Gushchina[✉], Maria A. Vernyuk, Alevtina M. Chervontseva, Irina V. Cherkashina, Liliya S. Khayrullina, Vladimir V. Lunin, Alexander A. Fedenko

Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

Despite significant progress made in recent decades in the treatment of classical Hodgkin's lymphoma, in 10–30% of patients develop a refractory course or relapse of the disease. The effectiveness of therapy of the second and subsequent lines is about 50%. A significant breakthrough in the treatment of recurrent/refractory forms of classical Hodgkin's lymphoma has been the introduction of targeted drugs. The inclusion of new drugs in previously standard rescue therapy regimens significantly improves the effectiveness of the therapy. A clinical case of treating a patient with the progression of classical Hodgkin's lymphoma after first-line therapy, the use of brentuximab vedotin in combination with bendamustine as a rescue therapy with the achievement of complete remission, followed by high-dose consolidation with autologous hematopoietic stem cell transplantation is presented.

Keywords: relapsed/refractory Hodgkin lymphoma, brentuximab vedotin, salvage therapy

For citation: Gushchina EE, Vernyuk MA, Chervontseva AM, Cherkashina IV, Khairullina LS, Lunin VV, Fedenko AA. Own experience in the treatment of primary refractory Hodgkin's lymphoma. Case report. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):254–258. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201518

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гущина Елизавета Евгеньевна – врач-гематолог отд-ния высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: vdht.mnioi@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5625-3635

Вернюк Мария Андреевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-1497-2436

Червонцева Алевтина Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-8498-6289

Черкашина Ирина Васильевна – врач-гематолог отд-ния высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-7096-4700

Хайруллина Лилия Сабуровна – врач-гематолог отд-ния высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-8520-0711

Лунин Владимир Владимирович – врач гематолог-трансфузиолог отд-ния высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-8689-1227

Феденко Александр Александрович – д-р мед. наук, рук. отд. лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-4927-5585

[✉]Elizaveta E. Gushchina – hematologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: vdht.mnioi@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5625-3635

Maria A. Vernyuk – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-1497-2436

Alevtina M. Chervontseva – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-8498-6289

Irina V. Cherkashina – hematologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-7096-4700

Liliya S. Khayrullina – hematologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8520-0711

Vladimir V. Lunin – hematologist, transfusiologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8689-1227

Alexander A. Fedenko – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-4927-5585

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) является одним из наиболее распространенных вариантов лимфом и относится к потенциально излечимым с применением стандартных программ комбинированной терапии лимфом [1–3]. Традиционно для стратификации групп риска рецидива/прогрессирования используют прогностические критерии Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG) и Европейской организации по изучению и терапии опухолей (EORTC), с учетом которых выделяют прогностически благоприятную группу пациентов с 5-летней общей выживаемостью (ОВ) до 98% и риском рецидивирования менее 5%, группу промежуточного прогноза с ОВ до 94% и риском рецидивирования 10–15% и группу неблагоприятного прогноза с ОВ 80–87% и риском рецидивирования 15–30% [1, 4–8]. Однако с введением промежуточной оценки эффективности терапии методом позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), классические прогностические факторы практически утратили свою значимость (за исключением экстраординарного поражения) [2, 4]. В проспективном исследовании М. Hutchings и соавт. было показано, что уровень метаболической активности резидуальной опухолевой массы при ранней промежуточной ПЭТ-2 после 2 курсов химиотерапии (ХТ) является значимым предиктором рецидива/прогрессирования у конкретного пациента независимо от имеющихся общепринятых прогностических факторов [2].

Однако несмотря на значительные успехи в последние десятилетия в лечении кЛХ, связанные с применением рискадаптированной терапии со снижением токсичности, рефрактерное течение или рецидив заболевания развивается у 10–30% пациентов [1, 4, 9, 10]. С применением стандартной ХТ 2-й линии с последующей высокодозной ХТ с трансплантацией аутологических гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) возможно достижение ремиссии у примерно половины пациентов данной когорты. Установлена зависимость между продолжительностью противоопухолевого ответа после индукционного лечения и эффективностью терапии спасения. Наихудший прогноз, в частности, имеет первично-рефрактерное заболевание, при раннем рецидиве прогноз менее благоприятный, чем при позднем [2, 11]. Вопрос выбора режима терапии спасения остается открытым. Проводятся попытки сравнительного анализа эффективности различных программ ХТ 2-й линии, однако нет единого мнения о превосходстве тех или иных схем [10, 12–17]. В мультицентровом ретроспективном исследовании R. Shotton и соавт. не было выявлено преимуществ какой-либо программы среди изученных (ESHAP, GDP/GEM-P, IGEV, IVE – см. табл. 1) [11]. По данным обобщенного метаанализа, проведенного L. Castagna и соавт., частота достижения полных ремиссий при использовании стандартных схем ХТ колебалась от 17 до 73%. Значительная вариабельность результатов может быть обусловлена не только отличиями в эффективности схем ХТ, но и разной чувствительностью методов контроля. Так, более высокий показатель эффек-

тивности схемы BeGEV (бендамустин, гемцитабин, винорелбин) может быть связан с внедрением метода ПЭТ-КТ с оценкой не только размеров резидуальной опухоли, но и ее метаболической активности (см. табл. 1) [4, 5, 14, 15].

ВДХТ с аутоТГСК – хорошо зарекомендовавший себя стандарт лечения пациентов с химиочувствительной рецидивирующей/рефрактерной кЛХ, признанный как зарубежным, так и отечественным гематологическими сообществами. Показано, что вероятность достижения длительной ремиссии зависит от полноты противоопухолевого ответа перед выполнением ВДХТ с аутоТГСК [10, 12–14]. Так, исследование С. Moskowitz и соавт. показало, что пациенты с ПЭТ-негативным статусом на момент выполнения ВДХТ с аутоТГСК достигают бессобытийной выживаемости более 80% по сравнению с 29% у ПЭТ-положительных пациентов [17]. Изучается ряд новых стратегий для улучшения результатов ВДХТ и уменьшения токсичности лечения, таких как добавление таргетных препаратов к терапии спасения и применение их в качестве консолидирующей терапии после ВДХТ с аутоТГСК [21].

Настоящим прорывом в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм кЛХ стало внедрение таргетных препаратов, таких как конъюгат моноклонального антитела и противоопухолевого агента монометилауристатина Е – брентуксимаб ведотин (Bv), ингибиторов контрольных точек – ниволумаба и пембролизумаба, а также других новых агентов как в монотерапии, так и в комбинациях с другими схемами (табл. 2). По данным А. Mina и соавт. и ряда других исследований, добавление новых препаратов к стандартным программам ХТ значительно улучшает эффективность терапии спасения. Наряду с многообещающими результатами при оценке эффективности данные комбинации обладают более благоприятным профилем токсичности, что позволяет рассматривать их в перспективе в качестве терапии спасения и включения в программы лечения на более ранних этапах [1, 4, 34, 35]. Национальной всеобщей онкологической сетью США (NCCN) в качестве терапии 2-й линии, кроме традиционных режимов, рекомендованы следующие схемы: Bv в монорежиме или в комбинации с бендамустином (BvB) или ниволумабом, пембролизумаб в монорежиме (у больных – не кандидатов на аутоТГСК) или в комбинации с GVD (гемцитабин, винорелбин, пегилированный липосомальный доксорубин); а в 3-й и последующих линиях – ниволумаб и пембролизумаб (с осторожностью в случае планируемой аллогенной ТГСК в связи с риском развития реакции «трансплантат против хозяина» и других иммунных осложнений).

Клиническое наблюдение

В июле 2017 г. в клинику МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» обратился пациент 28 лет с жалобами на фебрильную лихорадку до 39°C, прогрессирующее снижение массы тела на 10 кг, увеличение надключичных лимфоузлов и ночную потливость. За полгода

Таблица 1. Эффективность стандартных схем терапии спасения
Table 1. Efficacy of standard salvage therapy regimens

Схемы ХТ	Автор, год, исследование	Число пациентов, n	Частота общего ответа, %	Полная ремиссия, %
ICE	С. Moskowitz и соавт., 2001 [13]	65	88	26
DHAP	A. Josting и соавт., 2010 [5]	279	70	24
ESHAP	J. Labrador и соавт., 2014 [18]	82	67	50
GDP	T. Baetz и соавт., 2003 [19]	23	69	17
GVD	N. Bartlett и соавт., 2007 [14]	91	70	19
IGEV	A. Santoro и соавт., 2007 [15]	91	81	53
BeGEV*	A. Santoro и соавт., 2020 [20]	59	83	73

Примечание. *Оценка эффекта методом ПЭТ-КТ.

Здесь и далее в табл. 2: ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид; DHAP – дексаметазон, цитарабин, цисплатин; ESHAP – этопозид, цитарабин, цисплатин, метилпреднизолон; GDP – гемцитабин, дексаметазон, цисплатин; GVD – гемцитабин, винорелбин, пегилированный липосомальный доксорубин; IGEV – ифосфамид, гемцитабин, винорелбин; BeGEV – бендамустин, гемцитабин, винорелбин.

Таблица 2. Показатели эффективности брентуксимаб ведотина, ниволумаба, пембролизумаба, а также других новых агентов в монотерапии и в комбинациях с другими схемами
Table 2. Efficacy rates of brentuximab vedotin, nivolumab, pembrolizumab, and other new agents alone and in combination with other regimens

Схемы ХТ	Автор, год, исследование	Число пациентов, n	Частота общего ответа, %	Полная ремиссия
Bv	R. Chen и соавт., 2015 [22]	37	68	35
Bv+augICE 7	A. Moskowitz и соавт., 2015 [23]	46	–	76
Bv+бендамустин (BvB)	A. LaCasce и соавт., 2020 [24]	55	92	73
Bv+ESHAP	R. Garcia-Sanz и соавт., 2019 [25]	66	91	70
Bv+IGEV	K. Abuelgasim и соавт., 2019 [26]	28	96	71
Ниволумаб	P. Armand и соавт., 2018 [27]	243	69	16
Bv+ниволумаб	A. Herrera и соавт., 2018 [28]	62	82	61
Пембролизумаб	R. Chen и соавт., 2017 [29]	210	69	22
Пембролизумаб + GVD	A. Moskowitz и соавт., 2021 [30]	39	100	95
Эверолимус	P. Johnston и соавт., 2018 [31]	57	45	8,8
Эверолимус + панобиностат	Y. Oki и соавт., 2013 [32]	30	43	15
PI3K-ингибитор + JAK1-ингибитор	T. Phillips и соавт., 2018 [33]	39	67	–

до обращения появились интенсивные боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Пациент наблюдался у невролога и уролога, проводилась антибактериальная и симптоматическая терапия. В июне 2017 г. было выполнено комплексное обследование, при котором выявлена генерализованная лимфаденопатия. Выполнена биопсия надключичного лимфоузла, при морфологическом и иммуногистохимическом исследовании установлен диагноз лимфомы Ходжкина, нодулярный склероз 1-го типа [крупные одно- и многоядерные клетки CD45 негативны, в них выявляется положительная реакция с CD15, CD30 (мембранное, цитоплазматическое и пятнистое в зоне аппарата Гольджи окрашивание), PAX5 (слабая ядерная реакция)]; CD20-, CD3-, EBV-негативны. Основная масса мелких лимфоидных клеток CD3 положительна, в умеренном количестве сохранены CD20-положительные В-лимфоидные клетки. На ПЭТ-КТ перед началом лечения выявлены генерализованная лимфаденопатия по обе стороны диафрагмы (SUV_{max} до 13), вовлечение селезенки и множественные очаги повышенного накопления радиофармпрепарата в костях без структурных изменений по КТ (рис. 1). С учетом распространенной стадии заболевания больной отнесен к группе неблагоприятного прогноза.

С июля по октябрь 2017 г. пациенту было проведено 6 циклов ХТ по программе BEACOPP-14. Частичная ремиссия по данным КТ была достигнута после 2 циклов (ПЭТ-КТ не выполнялась по техническим причинам). На ПЭТ-КТ после 6 циклов определялась резидуальная активность в паратрахеальных лимфоузлах SUV_{max} до 3,4 (рис. 2). В ноябре – декабре 2017 г. в рамках комбинированного лечения была проведена лучевая терапия на средостение и правую надключичную область.

При плановом контроле ПЭТ-КТ через 3 мес после окончания лучевой терапии была выявлена прогрессия заболевания в виде множественного поражения лимфоузлов с максимальным накоплением SUV_{max} до 11, многоочаговым поражением ткани легких, костей и диффузным поражением селезенки (рис. 3). Клинических симптомов не отмечалось. Прогрессирование заболевания было подтверждено морфологически по данным биопсии шейного лимфоузла.

В качестве терапии спасения с июня по ноябрь 2018 г. пациенту проведено 6 циклов Bv в комбинации с бендамустином (BvB). После 3 циклов был достигнут полный метаболический ответ (1 балл по шкале Deauville). Переносимость терапии была относительно удовлетворительной, отмечалась лейкопения 2-й степени без инфекционных осложнений. После 4-го цикла выполнены мобилизация циклофосфамидом и заготовка периферических гемопоэтических стволовых клеток ($5,3 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг массы тела).

При ПЭТ-контроле в ноябре 2018 г. (после 6 циклов BvB) сохранялась полная ремиссия. Далее выполнена ВДХТ по программе SEAM с последующей аутоТГСК с восстановлением количества лейкоцитов до $1,0 \times 10^9/\text{л}$ на +15-й день и тромбоцитов более $25 \times 10^9/\text{л}$ на +12-й день.

В связи с высоким риском рецидива после выполнения ВДХТ с аутоТГСК планировалось продолжить консолидирующую терапию Bv в монорежиме до 16 введений. В декабре 2018 г. проведено первое введение Bv. Накануне следующего введения отмечен подъем температуры до $38,5^\circ\text{C}$ без озноба и катаральных явлений. На КТ органов грудной клетки выявлены очагово-инфильтративные изменения в средней и нижней долях обоих легких, двусторонний гидроторакс (рис. 4).

Стартовая эмпирическая антибиотическая терапия – без эффекта. Был выполнен бронхоальвеолярный лаваж. При исследовании бронхоальвеолярного смыва выявлена ДНК вирусов Эпштейна–Барр и простого герпеса 1, 2-го типов, получен рост *Burkholderia cepacia* и *Enterococcus faecalis*. Кроме этого, были обнаружены серологические маркеры инвазивного кандидоза (повышенный уровень маннана и антиманнанных антител). Проводилась антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия с неоднократной коррекцией комбинаций препаратов. Инфекционное осложнение было купировано. От продолжения дальнейшей терапии Bv решено было воздержаться.

С декабря 2018 г. пациент находится под динамическим наблюдением. По данным контрольного обследования спустя 38 мес после аутоТГСК сохраняется полная ремиссия заболевания.

Заключение

Добавление новых таргетных препаратов к стандартным программам терапии спасения значительно повышает ее эффективность. Включение Bv в комбинации с бендамустином уже во 2-ю линию терапии ведет к преодолению первичной резистентности заболевания, делает возможным выполнение высокодозной консолидации и, соответственно, сохранение длительного противоопухолевого эффекта. Целесообразно дальнейшее внедрение более раннего применения новых препаратов в терапию рецидивов и рефрактерных форм КЛХ.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Рис. 1. ПЭТ-КТ в дебюте заболевания (поражение правых надключичных, множественных внутригрудных, забрюшинных, подвздошных, паховых лимфоузлов, селезенки, проксимальных диафизов плечевых костей, левой боковой массы крестца, крыла правой подвздошной, нижней ветви левой лонной кости, шеек бедренных костей).

Fig. 1. PET-CT in the debut of the disease (the right supraclavicular, multiple intrathoracic, retroperitoneal, iliac, inguinal lymph nodes metastasis; lesions in the spleen, in the proximal diaphysis of the humerus, in the left lateral mass of the sacrum, in the right iliac wing, in the left inferior pubic ramus and in the femoral necks).



Рис. 2. ПЭТ-КТ после индукционной ХТ (резидуальная активность в паратрахеальных лимфоузлах).

Fig. 2. PET-CT after induction chemotherapy (residual paratracheal lymph nodes).

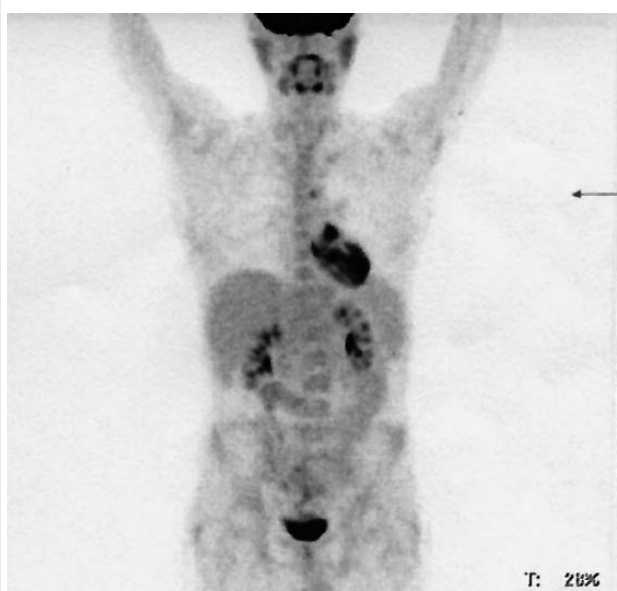


Рис. 3. Прогрессирование заболевания по результатам ПЭТ-КТ (поражение левых шейных, единичных внутригрудных, единичных забрюшинных лимфоузлов, множественные очаги в легких и селезенке, в ости правой лопатки, в позвонках (Th_{IV}, Th_V-Th_{XII}, L_I, L_{III}, L_V), в VI и VIII ребрах справа, костях таза, в проксимальном диафизе левой бедренной кости).

Fig. 3. PET-CT results showing disease progression (the left cervical, a single intrathoracic, a single retroperitoneal lymph nodes metastasis, multiple lesions in the lungs and spleen, in the right scapula, in the vertebrae (Th_{IV}, Th_V-Th_{XII}, L_I, L_{III}, L_V), in the right VI and VIII ribs, in the pelvic bones, in the proximal diaphysis of the left femur).

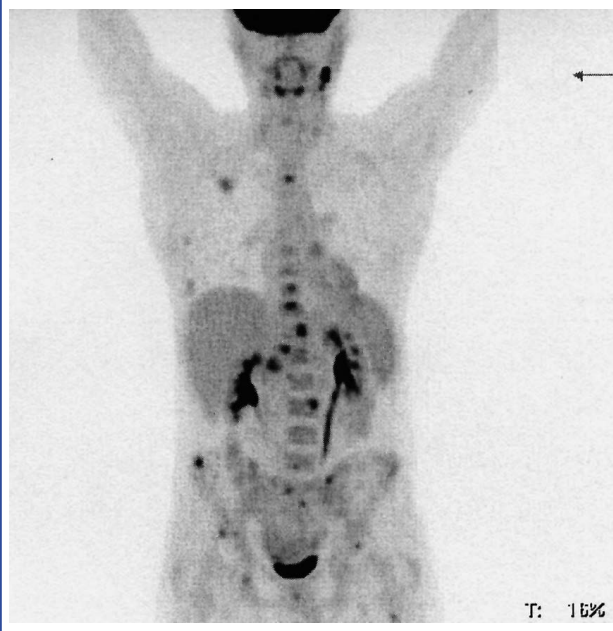
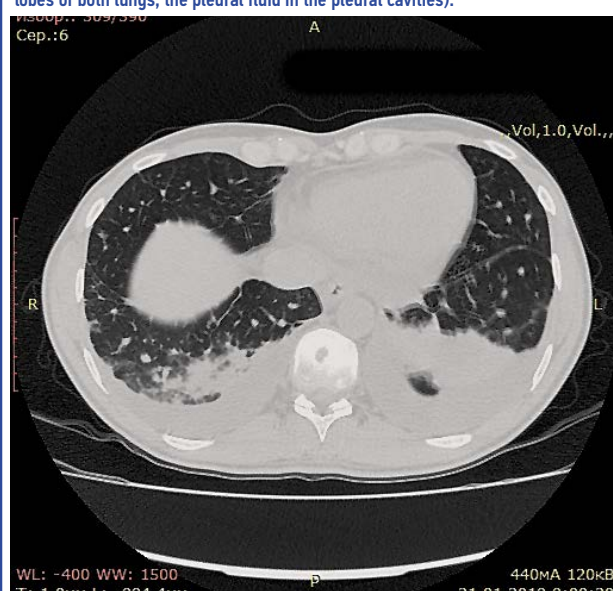


Рис. 4. КТ органов грудной клетки (очагово-инфильтративные изменения в средней и нижней долях обоих легких, жидкость в плевральных полостях).

Fig. 4. CT scan of the chest (focal-infiltrative changes in the middle and lower lobes of both lungs, the pleural fluid in the pleural cavities).



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 author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2021;398(10310):1518–27. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32207-8
- Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107(1):52–9. DOI:10.1182/blood-2005-06-2252
- Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, et al. Hodgkin's Disease. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Castagna L, Santoro A, Carlo-Stella C. Salvage Therapy for Hodgkin's Lymphoma: A Review of Current Regimens and Outcomes. *J Blood Med*. 2020;11:389–403. DOI:10.2147/JBM.S250581
- Josting A, Müller H, Borchmann P, et al. Dose Intensity of Chemotherapy in Patients With Relapsed Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):5074–80. DOI:10.1200/JCO.2010.30.5771
- Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1598–607. DOI:10.1056/NEJMoa1408648
- André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response – Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1786–94. DOI:10.1200/JCO.2016.68.6394
- Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. *N Engl J Med*. 2011;365(3):203–12. DOI:10.1056/NEJMoa1100340
- Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet*. 2003;361(9361):943–51. DOI:10.1016/S0140-6736(03)12777-8
- Mina A, Vakkalagadda C, Pro B. Novel Therapies and Approaches to Relapsed/Refractory HL Beyond Chemotherapy. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):421. DOI:10.3390/cancers11030421
- Shotton R, Kirkwood AA, Northend M, et al. Real world outcomes and responses to second-line therapy in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a multicentre UK study. *Hematol Oncol*. 2021;39(S2). DOI:10.1002/hon.106_2880
- Josting A, Rudolph C, Mapara M, et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. 2005;16(1):116–23. DOI:10.1093/annonc/mdi003
- Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001;97(3):616–23. DOI:10.1182/blood.V97.3.616
- Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol*. 2007;18(6):1071–9. DOI:10.1093/annonc/mdm090
- Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007;92(1):35–41. DOI:10.3324/haematol.10661
- Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation. *Cancer*. 2006;106(2):353–60. DOI:10.1002/cncr.21587
- Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119(7):1665–70. DOI:10.1182/blood-2011-10-388058
- Labrador J, Cabrero-Calvo M, Pérez-López E, et al. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2014;93(10):1745–53. DOI:10.1007/s00277-014-2114-0
- Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol*. 2003;14(12):1762–7. DOI:10.1093/annonc/mdg496
- Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(1):136–40. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000984
- Sureda A, André M, Borchmann P, et al. Improving outcomes after autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a European expert perspective. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1088. DOI:10.1186/s12885-020-07561-2
- Chen R, Palmer JM, Martin P, et al. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2136–40. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.07.018
- Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):284–92. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70013-6
- LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Three-year outcomes with brentuximab vedotin plus bendamustine as first salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2020;189(3). DOI:10.1111/bjh.16499
- García-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F, et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Ann Oncol*. 2019;30(4):612–20. DOI:10.1093/annonc/mdz009
- Abuelgasim KA, Alzahrani M, Alsharhan Y, et al. Chemoimmunotherapy with brentuximab vedotin combined with ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine is highly active in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(7):1168–72. DOI:10.1038/s41409-019-0454-z
- Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1428–39. DOI:10.1200/JCO.2017.76.0793
- Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(11):1183–94. DOI:10.1182/blood-2017-10-811224
- Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2125–32. DOI:10.1200/JCO.2016.72.1316
- Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H, et al. Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(28):3109–17. DOI:10.1200/JCO.21.01056
- Johnston PB, Pinter-Brown LC, Warsi G, et al. Phase 2 study of everolimus for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Exp Hematol Oncol*. 2018;7(1):12. DOI:10.1186/s40164-018-0103-z
- Oki Y, Buglio D, Fanale M, et al. Phase I Study of Panobinostat plus Everolimus in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(24):6882–90. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-1906
- Phillips TJ, Forero-Torres A, Sher T, et al. Phase 1 study of the PI3K inhibitor INCB040093 ± JAK1 inhibitor itacitinib in relapsed/refractory B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(3):293–306. DOI:10.1182/blood-2017-10-812701
- Baryakh EA. Treatment of relapse and refractory Hodgkin lymphoma. *Oncohematology*. 2017;12(2):8–13. DOI:10.17650/1818-8346-2017-12-2-8-13
- Chervontseva AM, Verniuk MA, Gushchina EE, et al. Experience in the treatment of refractory Hodgkin's lymphoma. *Sib J Oncol*. 2021;20(1):155–61. DOI:10.21294/1814-4861-2021-20-1-155-161



Статья поступила в редакцию / The article received: 21.02.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022

Риск дискриминации российских граждан при оказании медицинской помощи за рубежом как тенденция сферы здравоохранения

Н.А. Огнерубов^{✉1}, Р.В. Зелепукин¹, И.В. Поддубная²

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

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

Аннотация

Авторы статьи раскрывают условия и факторы развития системы здравоохранения, сложившиеся к настоящему времени, указывают на их содержание и отмечают влияние правового регулирования на рассматриваемую сферу. Отмечается влияние такого фактора, как обострение международной обстановки, и, как следствие, обозначается риск дискриминации российских граждан с учетом процесса стигматизации по национальному признаку. В статье риск дискриминации российских граждан при оказании медицинской помощи за рубежом представлен как тенденция сферы здравоохранения, ввиду чего авторы предлагают ряд мер и направлений поддержки и защиты прав российских граждан как организационного, так и правозащитного характера.

Ключевые слова: медицина и здравоохранение, медицинские услуги за рубежом, стигматизация, дискриминация по национальному признаку, медицинское право в системе здравоохранения

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Зелепукин Р.В., Поддубная И.В. Риск дискриминации российских граждан при оказании медицинской помощи за рубежом как тенденция сферы здравоохранения. Современная Онкология. 2022;24(2):260–263. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201706

OPINION

Risk of discrimination against Russian citizens in providing medical care abroad as a health care trend

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Roman V. Zelepukin¹, Irina V. Poddubnaya²

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

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

Abstract

The authors reveal the conditions and factors of health care system development that have emerged to date, indicate their content, and note the role of legal regulation of health care. The influence of aggravation of the international situation is noted, and the resulting risk of national origin discrimination against Russian citizens is addressed. The risk of discrimination against Russian citizens in providing health care abroad is presented as a trend. In this respect, the authors suggest some organizational and human rights measures and directions of support and protection of the rights of Russian citizens.

Keywords: medicine and health care, health services abroad, stigmatization, national origin discrimination

For citation: Ognerubov NA, Zelepukin RV, Poddubnaya IV. Risk of discrimination against Russian citizens in providing medical care abroad as a health care trend. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):260–263. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201706

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592

Зелепукин Роман Валерьевич – канд. юрид. наук, доц. каф. конституционного и международного права ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина». E-mail: lexcomlex@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0307-4385; SPIN-код: 1152-8939

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

[✉]**Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), D. Sci. (Law), Prof., Derzhavin Tambov State University. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN code: 3576-3592

Roman V. Zelepukin – D. Sci. (Law), Derzhavin Tambov State University. E-mail: lexcomlex@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0307-4385; SPIN code: 1152-8939

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

Сфера здравоохранения и медицины является одной из центральных во всем спектре социально-экономического пространства любого масштаба – от локального до глобального. Это предопределяет взаимовлияние ряда условий и факторов, коррелирующих с состоянием организации здравоохранения и обеспечения права человека на охрану здоровья. Факторы предполагают обстоятельства, имеющие установочное значение, а условия – причины и движущую силу процессов развития, которые определяют его характер или отдельные черты. Фактически порой факторы и условия не различимы, тождественны и взаимосвязаны, оказывают друг на друга циклическую причинно-следственную связь. Социально-экономическое пространство тесно связывает медицину и здравоохранение с их правовым регулированием, необходимым для организации и обеспечения системы здравоохранения и права на охрану здоровья.

На сегодняшний день можно выделить следующие условия:

1. Тенденции государственной политики, включая реформу контрольно-надзорной деятельности.

На настоящий момент принята и действует Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 г., утвержденная указом Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254 [1].

Стратегия признается основой для разработки отраслевых документов стратегического планирования, федеральных и региональных программ, а также нацпроектов «Здравоохранение» и «Демография». В частности, предусмотрены:

- создание системы экстренного реагирования, которая с помощью индивидуальных электронных устройств обеспечит оперативное получение информации об изменении показателей здоровья пациентов из групп риска;
- создание специализированных мультидисциплинарных бригад по организации и оказанию паллиативной помощи;
- охват всех граждан профилактическими медосмотрами, проводимыми не реже раза в год;
- расширение перечня профилактических прививок, включенных в национальный календарь, в том числе за счет вакцинации против ветряной оспы и ротавирусной инфекции;
- упрощение порядка освидетельствования граждан при установлении им инвалидности.

Достаточно много направлений Стратегии обусловлено изменением нормативного регулирования, что потребовало и требует принятия новых и изменения действующих нормативных актов как на законодательном, так и подзаконном уровнях. Отдельное внимание в контексте проводимой государственной политики сегодня уделяется преобразованию контрольно-надзорной деятельности в рассматриваемой сфере. Появляются новые формы (например, информирование, профилактический визит), которые предопределены стремлением переформатирования государственного контроля (надзора) на рельсы риск-ориентированного подхода.

2. Степень доверия к системе здравоохранения в регионе проживания.

Исходя из контекста общественного дискурса и опыта работы в субъектах РФ, можно отметить, что в регионах распространено мнение о недостаточности квалификации, администрирования, диагностики в региональных медицинских учреждениях и организациях.

3. Недостаточность ресурсов системы здравоохранения в регионах.

Тут стоит подчеркнуть, что если материально-технические ресурсы стабильно развиваются и расширяются в регионах, то вопрос кадрового обеспечения остается на повестке дня, в том числе обучение полноценной и квалифицированной работе на новом оборудовании.

Среди факторов следует признать влияние цифровизации системы здравоохранения и государственного управления в целом, коммерциализации медицинских услуг, изменения структуры заболеваемости.

Цифровизация системы здравоохранения наложила отпечаток практически на все «уголки» медицинской сферы. Отметим внедренную систему маркировки лекарственных средств, требующую уточнений и совершенствования, внедрение электронных рецептов, мониторинг работы медицинской техники и изделий. На федеральном и региональном уровнях функционирует большое количество информационных систем, выполняющих специализированные функции в пользу владельцев этих информационных ресурсов, но в совокупности они не образуют упорядоченные информационные потоки стандартизированных данных. Автоматизированные системы собирают, обрабатывают данные или управляют ими в разрозненной «вертикальной» среде, вследствие чего образуются островки изолированной информации. Эти обстоятельства предполагают консолидацию информационных ресурсов и, как следствие, придание им правового характера, порождающего новые права и обязанности как медицинских учреждений, так и пациентов.

Коммерциализация медицинских услуг несет в себе разные аспекты, влияющие на систему здравоохранения. Как верно, на наш взгляд, отмечается в научной литературе, на сегодняшний день в России формируется плюралистическая децентрализованная система здравоохранения, в которой сокращение количества государственных медицинских учреждений сопровождается ростом количества частных медицинских организаций, которые осуществляют деятельность в сфере обязательного медицинского страхования, т.е. финансируемых одновременно за счет государственной казны и личных средств граждан [2].

Еще один фактор – изменение структуры заболеваемости обусловлено появлением новых нозологических форм. В Стратегии развития здравоохранения в РФ на период до 2025 г., принятой в 2019 г., указано, что появление новых инфекций, вызываемых неизвестными патогенами, занос редких или ранее не встречавшихся на территории РФ инфекционных и паразитарных заболеваний, возникновение и распространение природно-очаговых инфекций, спонтанная зараженность возбудителями инфекций, возврат исчезнувших инфекций требуют постоянного поддержания высокого уровня противоэпидемической готовности. А в 2020 г. произошло то, что произошло, – коронавирусная инфекция COVID-19, влияние которой отразилось практически на всех сферах общественного бытия и сопровождалось принятием значимых и резонансных норм, формированием так называемой новой нормальности, в том числе в нормативных актах и правоприменительной практике.

Эти факторы и условия влекут за собой изменение порядка оказания медицинской помощи по ее отдельным видам, сопровождающееся трансформацией дифференцированно-го правового регулирования медицины.

Рассмотрим данную тенденцию на примере онкологии. Здесь следует подчеркнуть, что с 1 января действует новый порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», утвержденный Приказом Минздрава России от 19 февраля 2021 г. № 116н [3].

Новый порядок устанавливает правила организации оказания медицинской помощи взрослым с онкологическими заболеваниями, а также с подозрением на них. Этот порядок регулирует этапы оказания медицинской помощи, организацию деятельности медицинских организаций и их структурных подразделений, а также стандарты оснащения и рекомендуемые штатные нормативы структурных подразделений медицинских организаций. В условиях конкретных видов медицинской помощи, в частности онкологической, возникают риски нарушения прав пациентов на ее получение за пределами территории страхования.

Однако не всегда, даже при достижении возможности получить медицинскую помощь за пределами региона страхования, ее может оказаться достаточно, чтобы спасти жизнь человека или облегчить его состояние. В этом контексте сфера онкологии является ярким примером. Многие люди, страдающие онкологическим заболеванием, отправляют-

ся в зарубежные страны в надежде улучшить перспективы. Такая тенденция имеет подоплеку, обусловленную разнообразными причинами, но даже при этом в случае обращения за медицинской помощью на территории другого государства, будь то онкологическое или любое другое заболевание, отказ в помощи не может быть мотивирован дискриминационными аспектами.

Таким образом, еще одним важным фактором, который нельзя не отметить, является обострение международной обстановки, повлекшее за собой колоссальное информационное и санкционное давление на Россию и ее граждан. Следствием этого стала дискриминация россиян за рубежом, в том числе при оказании медицинской помощи, при этом дети не являются исключением. Полагаем и надеемся, что профессиональные ценности и ориентиры зарубежных коллег не позволят политическим мотивам закрыть доступ российским детям к медицине за границами Российской Федерации.

К сожалению, как истории, так и современному положению дел известны разные случаи дискриминации при обращении за медицинской помощью. Дискриминация, как правило, имеет скрытую форму, наблюдается в отношении неимущих и малоимущих групп населения. В эту категорию чаще всего входят женщины, дети, люди с ограниченными возможностями, больные СПИД/ВИЧ, мигранты и члены их семей.

Именно применительно к медицине в 2017 г. было принято Совместное заявление Организации Объединенных Наций о ликвидации дискриминации при оказании услуг здравоохранения, где среди прочего отмечается, что «дискриминация является барьером для доступа к услугам здравоохранения, негативно отражается на качестве обслуживания и усугубляет маргинализацию человека или группы людей» [4].

Право на медицинскую помощь предусмотрено в статье 25 Всеобщей декларации прав человека [5]. Декларация признана основополагающим актом и стала неотъемлемой частью международного обычного права.

В соответствии со статьями 2.2 и 3 Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах право на здоровье должно осуществляться без какой-либо дискриминации [6]. Доступ к медицинской помощи также является предметом рассмотрения ряда других важных международных договоров в области прав человека:

- Конвенции о правах ребенка [7];
- Международной конвенции о ликвидации всех форм расовой дискриминации [8];
- Конвенции о ликвидации всех форм дискриминации в отношении женщин [9];
- Конвенции о правах инвалидов [10].

Пока еще не получили широкого освещения и не стали предметом общественного обсуждения случаи отказа российских гражданам в предоставлении медицинской помощи, но такие случаи известны профессиональному медицинскому сообществу.

Достаточно часто наряду с дискриминацией возникает стигматизация, когда на отдельные категории по тому или иному признаку навешиваются социальные ярлыки, и стигмы становятся основным средством лишения тех или иных социальных и гарантированных благ.

Суть стигматизации, как отмечает Ю.Л. Сироткин, «одинаково опасна для культур и их субъектов, так как способствует возникновению конфликтов и провоцирует отчуждение, социальное отчуждение приводит к блокированию возможности для субъекта быть включенным в социокультурные процессы в качестве его полноправного участника, вслед за негативной стигматизацией следует дискриминация и изоляция, наложенные посредством санкций в форме блокирования культурного диалога, обмена или сотрудничества» [11].

В сложившейся ситуации стигмой становится национальный признак, в силу которого в отношении граждан России существуют риски необоснованного отказа в оказании медицинской помощи. Такой подход к российским гражданам, особенно навешивание дискриминационного ярлыка

из-за национальности или гражданства на детей, является кощунственным и не может быть оправданным. Сфера оказания медицинской помощи должна быть свободна от политики, не ущемляя основных и естественных прав человека вне зависимости от места его нахождения.

В условиях обострения международной обстановки и происходящей стигматизации российских граждан обостряется риск дискриминации в оказании медицинской помощи по национальному признаку.

Отметим, что запрет на дискриминацию известен и установлен не только международными актами, но и зарубежным законодательством. Например, в Германии запрет на дискриминацию установлен статьями 2 и 3 Основного закона Федеративной Республики Германии [12] и конкретизируется в Общем законе о равном обращении (Allgemeines Gleichbehandlungsgesetz) [13].

Положения национального законодательства должны учитываться вместе с международными нормами, гарантирующими получение медицинской помощи на территории любого государства, в том числе вне места проживания человека. При этом в совместном заявлении Организации Объединенных Наций о ликвидации дискриминации при оказании услуг здравоохранения отмечается, что «на государствах лежит непосредственная юридическая обязанность бороться с дискриминацией. Несмотря на то, что основной вес ответственности лежит на государствах, в срочном порядке требуется принятие многосторонних и межсекторальных мер, включая согласованные действия системы Организации Объединенных Наций» [4]. Такой контекст предполагает признание со стороны международного сообщества обязанности государства по организации здравоохранения.

В соответствии со статьей 4 Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах государства могут ограничивать право на здоровье, но только при условии, если такие ограничения будут вводиться лишь на основании закона, включая стандарты в области прав человека. Они должны соответствовать характеру защищаемых Пактом прав, отвечать интересам достижения законных целей и являться совершенно необходимыми для содействия общему благосостоянию в демократическом обществе. Дискриминация по национальному признаку в реализации права на охрану здоровья, имеющая место сегодня в странах Европы, не может быть оправдана ничем и должна получить жесткую критику со стороны не только международного сообщества врачей, но и авторитетных межгосударственных объединений, способных дать им правовую оценку.

С учетом социальных рисков со стороны государства при привлечении юридического, медицинского сообщества и институтов гражданского общества требуется принять меры по защите прав и законных интересов российских граждан, по оказанию правовой помощи в защите их прав и законных интересов в условиях зарубежной юрисдикции и дискриминационных факторов. Ввиду перспектив необходимости защиты прав и законных интересов российских граждан в международных инстанциях следует учитывать сложившуюся позицию Европейского суда по правам человека, в практике которого уже были дела, связанные с дискриминацией по национальному признаку: «Европейский Суд, учитывая фундаментальную важность запрета дискриминации по национальному признаку, приходит к выводу о неприемлемости отказа лица от права не подвергаться такой дискриминации. Отказ от этого права был бы несовместим со значимым всеобщим интересом» [14]. Кроме того, сложившиеся условия требуют индивидуального, оперативного и комплексного подхода, включающего оказание правовой и психологической помощи, поиск медицинских организаций, способных оказать требуемую квалифицированную медицинскую помощь в России и дружественных странах. Гарантии такой поддержки должны быть возведены на законодательный уровень и иметь четкий механизм правоприменения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Указ Президента РФ от 06.06.2019 № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года». *Собрание законодательства РФ*. 2019. №23. Ст. 2927 [Ukaz Prezidenta RF ot 06.06.2019 № 254 "O Strategii razvitiia zdoravookhraneniia v Rossiiskoi Federatsii na period do 2025 goda". *Sobranie zakonodatel'stva RF*. 2019. №23. St. 2927 (in Russian)].
2. Перхов В.И., Песенникова Е.В. Коммерциализация общественного здравоохранения и «новый общественный договор». *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;1:208-21 [Perkhov VI, Pesennikova EV. Commercialization of public health care and "new public contract". *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;1:208-21 (in Russian)]. DOI:10.24411/2312-2935-2021-00013
3. Приказ Минздрава России от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» (Зарегистрировано в Минюсте России 01.04.2021 № 62964) (ред. от 24.01.2022). Режим доступа: <http://pravo.gov.ru/> Ссылка активна на 23.03.2022 [Prikaz Minzdrava Rossii ot 19.02.2021 № 116n "Ob utverzhdenii Poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi vzrosloму naseleniiu pri onkologicheskikh zabolevaniakh" (Zaregistrirvano v Miniuste Rossii 01.04.2021 № 62964) (red. ot 24.01.2022). Available at: <http://pravo.gov.ru/> Accessed: 23.03.2022 (in Russian)].
4. Совместное заявление Организации Объединенных Наций о ликвидации дискриминации при оказании услуг здравоохранения от 21 июля 2017 г. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/27-06-2017-joint-united-nations-statement-on-ending-discrimination-in-health-care-settings/> Ссылка активна на 23.03.2022 [Sovmestnoe zaiavlenie Organizatsii Ob"edinennykh Natsii o likvidatsii diskriminatsii pri okazanii uslug zdavookhraneniia ot 21 iul'ia 2017 g. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/27-06-2017-joint-united-nations-statement-on-ending-discrimination-in-health-care-settings/> Accessed: 23.03.2022 (in Russian)].
5. Всеобщая декларация прав человека (принята Генеральной Ассамблеей ООН 10.12.1948). Режим доступа: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/declhr.shtml/ Ссылка активна на 23.03.2022 [Vseobshchaia deklaratsiia prav cheloveka (priniata General'noi Assambleei OON 10.12.1948). Available at: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/declhr.shtml/ Accessed: 23.03.2022 (in Russian)].
6. Международный пакт об экономических, социальных и культурных правах (Принят 16.12.1966 Резолюцией 2200 (XXI) на 1496-м пленарном заседании Генеральной Ассамблеи ООН). *Ведомости Верховного Совета СССР*. 1976;17:291 [Mezhdunarodnyi pakt ob ekonomicheskikh, sotsial'nykh i kul'turnykh pravakh (Priniat 16.12.1966 Rezoliutsiei 2200 (XXI) na 1496-m plenarnom zasedanii General'noi Assamblei OON). *Vedomosti Verkhovnogo Soveta SSSR*. 1976;17:291 (in Russian)].
7. Конвенция о правах ребенка (одобрена Генеральной Ассамблеей ООН 20.11.1989) (вступила в силу для СССР 15.09.1990). Сборник международных договоров СССР. Выпуск XLVI. 1993 [Konventsiiia o pravakh rebenka (odobrena General'noi Assambleei OON 20.11.1989) (vstupila v silu dlia SSSR 15.09.1990). *Sbornik mezhdunarodnykh dogovorov SSSR*. Vypusk XLVI. 1993 (in Russian)].
8. Международная конвенция о ликвидации всех форм расовой дискриминации (Заключена 21.12.1965) (с изм. от 15.01.1992). *Ведомости ВС СССР*. 1969;25:219 [Mezhdunarodnaia konventsiiia o likvidatsii vseh form rasovoi diskriminatsii (Zakliuchena 21.12.1965) (s izm. ot 15.01.1992). *Vedomosti VS SSSR*. 1969;25:219 (in Russian)].
9. Конвенция о ликвидации всех форм дискриминации в отношении женщин (Заключена 18.12.1979) (с изм. от 22.05.1995). *Сборник международных договоров СССР*. 1983;XXXVII:26-36 [Konventsiiia o likvidatsii vseh form diskriminatsii v otnoshenii zhenshchin (Zakliuchena 18.12.1979) (s izm. ot 22.05.1995). *Sbornik mezhdunarodnykh dogovorov SSSR*. 1983;XXXVII:26-36 (in Russian)].
10. Конвенция о правах инвалидов (Заключена в г. Нью-Йорке 13.12.2006). *Собрание законодательства РФ*. 2013;6:468 [Konventsiiia o pravakh invalidov (Zakliuchena v g. N'iu-lorke 13.12.2006). *Sobranie zakonodatel'stva RF*. 2013;6:468 (in Russian)].
11. Сироткин Ю. Л. Стигматизация как социокультурный феномен. *Вестник Казанского юридического института МВД России*. 2015;2(20):100-6 [Sirotkin IuL. Stigmatizatsiia kak sotsiokul'turnyi fenomen. *Vestnik Kazanskogo iuridicheskogo instituta MVD Rossii*. 2015;2(20):100-6 (in Russian)].
12. Основной закон Федеративной Республики Германии от 23 мая 1949 г. [Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland] (ред. от 20.10.1997). Режим доступа: <https://worldconstitutions.ru/?p=155/> Ссылка активна на 23.03.2022 [Osnovnoi zakon Federativnoi Respubliki Germanii ot 23 maia 1949 g. [Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland] (red. ot 20.10.1997). Available at: <https://worldconstitutions.ru/?p=155/> Accessed: 23.03.2022 (in Russian)].
13. Allgemeines Gleichbehandlungsgesetz – AGG 14. August 2006. Available at: <https://www.gesetze-im-internet.de/agg/> Accessed: 23.03.2022.
14. Информация о постановлении ЕСПЧ от 05.06.2008 по делу «Сампанис и другие (Sampanis and Others) против Греции» (жалоба № 32526/05). *Бюллетень Европейского Суда по правам человека*. 2008;11 [Informatsiia o postanovlenii ESPCh ot 05.06.2008 po delu "Sampanis i drugie (Sampanis and Others) protiv Gretsii" (zhaloba N 32526/05). *Biulleten' Evropeiskogo Suda po pravam cheloveka*. 2008;11 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022



OMNIDOCTOR.RU