

№4

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, №4, 2022

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

Год основания журнала – 1999.

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

Журнал включен в базы данных ВИНТИ РАН, высшей аттестационной комиссии (ВАК), CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформы «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), ROAD, Google Scholar, Dimensions, Russian Science Citation Index на платформе Web of Science.

Журнал индексируется в следующих базах данных: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru, 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, 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, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, 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, Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Научно-исследовательский финансовый институт, Москва, Россия

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик 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

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

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

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

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

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

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

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

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

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

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

Полина Правдикова

Дизайн и верстка: Лариса Капырина

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



Journal of Modern Oncology

modernonco.orscience.ru

Vol. 24, No. 4, 2022

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

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

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

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

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (on Elibrary.ru) 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 the 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, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Rustem Sh. Khasanov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kazan State Medical Academy – branch of the 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, Academician 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 №ФС77-63964.

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:

Polina Pravdikova

Design and Layout: Larisa Kapryrina

Printing House: Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Обзор

Место дурвалумаба в терапии рака желчевыводящей системы

В.В. Бредер, Е.В. Ледин, В.А. Чубенко, Р.В. Орлова, В.В. Петкау, И.А. Pokataev

Оригинальная статья

Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORteca Real practice Assessment»

К.В. Орлова, М.Ю. Федянин, К.Э. Симаненков, А.С. Дергунов, П.Р. Гольдшмидт, А.Ф. Сайдуллаева, Д.В. Богачева, М.А. Яворская, А.З. Азанов, А.А. Феденко, Л.В. Болотина, Т.И. Дешкина, К.Г. Бабина, Е.А. Кузеванова, Л.Г. Жукова, П.С. Феоктистова, Н.И. Польшина, Е.В. Пеганова, В.Е. Шикина, М.М. Соболев, О.В. Миронов, В.А. Ващенко, М.М. Ершова, А.О. Межуева, С.А. Орлова, Д.А. Танцырев, Д.К. Таскина, А.А. Тетерич, Е.В. Карабина, Ю.В. Косталанова, М.В. Богачева, Н.В. Жукова, Р.В. Орлова, М.В. Зинькевич, А.И. Казьмин, М.В. Волконский, Л.М. Воронкова, А.С. Карпова, М.Л. Малейко, М.Н. Горшенина, Е.И. Крючкова, Ф.В. Моисеенко, Ю.И. Мурзина, Ш.И. Мусин, А.Н. Оглоблин, М.С. Перминова, Р.А. Думбрава, С.А. Емельянов, С.А. Проценко, А.В. Султанбаев, А.В. Тарасова, Е.Б. Шахнович, М.В. Демченкова, Ю.А. Лозовская, Х.С. Мусаева, Е.М. Павлова, Р.А. Скотников, В.В. Чернова, А.С. Чичканова, А.М. Ахматова, М.А. Зафиров, А.А. Мищенко, Е.Н. Овсиенко, В.А. Петрухненко, О.А. Сюсюкайлова, Я.А. Тюгина, Е.А. Шумилкина, Д.Л. Строяковский, А.Н. Юрченко, П.Л. Балдин, А.С. Белова, О.В. Дидук, Е.А. Коновалова, Л.Н. Лебедева, Я.А. Ли, В.В. Маштапа, Я.А. Мироненкова, К.В. Наровенкова, О.А. Павликова, Э.Л. Парсаданова, И.С. Пимонова, А.А. Ружникова, И.Д. Сивунова, Е.П. Соловьева, М.И. Соснин, Т.Х. Темирсултанова, М.Ж. Тюлегенова, А.В. Ходкевич, Н.Р. Шакурова, С.Н. Эфендиева, К.Л. Авагимян, Е.П. Анохина, М.И. Антошкина, С.М. Борзьяница, С.К. Джентемиров, М.В. Дмитроченко, А.В. Железняк, Ю.В. Козмоза, А.С. Копанев, Т.И. Корниенко, М.А. Красильникова, Д.А. Лухманова, Н.С. Мазур, П.М. Маркина, Ж.С. Митапов, С.Н. Осодоева, И.А. Прокопенко, И.М. Радюкова, М.С. Рамазанова, А.Р. Сафарова, М.А. Сафронова, Х.М. Хабриева, Н.С. Цыганкова, К.В. Чермакова, Т.А. Чиркова, И.В. Самойленко, В.В. Назарова, А.Е. Ахметьянова, Л.В. Демидов

Оригинальная статья

Эффективность иммунотерапии (пролголимаб) и таргетной терапии (вемурафениб и кобиметиниб, траметиниб и дабрафениб) у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи: скорректированное не прямое сравнение

К.В. Сапожников, В.Д. Соколова, Н.А. Саблева, Д.Г. Толкачева

Оригинальная статья

Разработка прогностической модели у пациентов с метастатическим поражением костей для выработки тактики хирургического лечения

А.В. Бухаров, А.А. Курильчик, А.А. Барашев, В.А. Державин, А.В. Ядрина, Е.А. Ерин, Д.О. Елхов, М.Д. Алиев, А.Д. Каприн

CLINICAL ONCOLOGY

407

Review

Place of durvalumab in the treatment of biliary tract cancer

Valeriy V. Breder, Evgenii V. Ledin, Viacheslav A. Chubenko, Rashida V. Orlova, Vladislav V. Petkau, Ilya A. Pokataev

413

Original Article

Real-world efficacy of the first line therapy with prolgolimab in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORteca Real practice Assessment) observational study

Kristina V. Orlova, Mikhail Fedyanin, Konstantin E. Simanenko, Aleksandr S. Dergunov, Petr R. Goldshmidt, Aleksandra F. Saydullaeva, Darya V. Bogacheva, Marina A. Yavorskaya, Artur Z. Azanov, Alexander A. Fedenko, Larisa V. Bolotina, Tatyana I. Deshkina, Kseniya G. Babina, Ekaterina A. Kuzevanova, Liudmila G. Zhukova, Polina S. Feoktistova, Natalya I. Polshina, Ekaterina V. Peganova, Valentina E. Shikina, Maksim M. Sobolev, Oleg V. Mironov, Vera A. Vaschenko, Mariya M. Ershova, Agniya O. Mezhuева, Svetlana A. Orlova, Denis A. Tantsyrev, Darya K. Taskina, Antonina A. Teterich, Elena V. Karabina, Yuliya V. Kostalanova, Marina V. Bogacheva, Natalia V. Zhukova, Rashida V. Orlova, Maksim V. Zinkevich, Aleksandr I. Kazmin, Mikhail V. Volkonskiy, Liya M. Voronkova, Anastasiya S. Karpova, Mikhail L. Maleyko, Mariya N. Gorshenina, Elena I. Kryuchkova, Fedor V. Moiseenko, Yuliya I. Murzina, Shamil I. Musin, Andrey N. Ogloblin, Mariya S. Perminova, Regina A. Dumbraва, Sergey A. Emelyanov, Svetlana A. Protsenko, Alexander V. Sultanbaev, Anna V. Tarasova, Elena B. Shakhnovich, Marina V. Demchenkova, Yuliya A. Lozovskaya, Khedi S. Musaeva, Elena M. Pavlova, Roman A. Skotnikov, Vera V. Chernova, Angelina S. Chichkanova, Adina M. Akhmatova, Marina A. Zafirova, Andrey A. Mischenko, Elena N. Ovsienko, Viktoriya A. Petrukhnenko, Oksana A. Syusyukaylova, Yana A. Tyugina, Elena A. Shumilkina, Daniil L. Stroyakovskiy, Aleksandr N. Yurchenkov, Pavel L. Baldin, Anastasiya S. Belova, Olga V. Diduk, Elena A. Konovalova, Lyudmila N. Lebedeva, Yaroslav A. Li, Viktoriya V. Mashtapa, Yana A. Mironenkova, Kristina V. Narovenkova, Olga A. Pavlikova, Elvira L. Parsadanova, Irina S. Pimonova, Anna A. Ruzhnikova, Irina D. Sivunova, Ekaterina P. Soloveva, Maksim I. Sosnin, Toita Kh. Temirsultanova, Makhabbat Zh. Tyulegenova, Aleksandra V. Khodkevich, Nadezhda R. Shakurova, Sureya N. Efendieva, Karine L. Avagimyan, Ekaterina P. Anokhina, Mariya I. Antoshkina, Stanislav M. Borzianitsa, Samir K. Dzhentemirov, Marina V. Dmitrochenko, Alla V. Zheleznyak, Yuliya V. Komoza, Aleksandr S. Kopanев, Tatyana I. Kornienko, Margarita A. Krasilnikova, Darya A. Lukhmanova, Natalya S. Mazur, Polina M. Markina, Zhargal S. Mitapov, Svetlana N. Osodoeva, Irina A. Prokopenko, Irina M. Radyukova, Madina S. Ramazanova, Alfya R. Safarova, Mariya A. Safronova, Khalimat M. Khabrieva, Natalya S. Tsygankova, Kseniya V. Chermakova, Tatyana A. Chirkova, Igor V. Samoylenko, Valeria V. Nazarova, Angelina E. Akhmetyanova, Lev V. Demidov

426

Original Article

Efficacy of immunotherapy (Prolgolimab) and targeted therapy (Trametinib and Dabrafenib, Cobimetinib and Vemurafenib) in adult patients with metastatic or unresectable skin melanoma: matching-adjusted indirect comparison

Kirill V. Sapozhnikov, Valeriia D. Sokolova, Natalia A. Sableva, Daria G. Tolкачева

440

Original Article

Development of a prognostic model in patients with metastatic bone lesions to choose surgical treatment: retrospective study

Artem V. Buharov, Aleksandr A. Kurilchik, Artem A. Barashev, Vitali A. Derzhavin, Anna V. Yadrina, Dmitrii A. Erin, Daniil O. Elkhov, Mamed D. Aliev, Andrei D. Kaprin

Оригинальная статья Результаты хирургического лечения больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов А.Т. Абдулжалиев, Е.А. Сушенцов, И.В. Булычева, А.И. Сендерович, М.П. Никулин, Д.И. Софронов, В.Е. Бугаев 	446 Original Article Results of surgical treatment of patients with malignant peripheral nerve sheath tumors: a retrospective and prospective study Adil T. Abdulzhaliev, Evgeny A. Sushentsov, Irena V. Boulytcheva, Anastasia I. Senderovich, Maxim P. Nikulin, Denis I. Sofronov, Vladislav E. Bugaev
Обзор Возможности ICG-флуоресцентной визуализации лимфатических узлов при радикальной цистэктомии у пациентов с раком мочевого пузыря В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, М.Р. Бакеев	454 Review Opportunities of ICG-fluorescent imaging of lymph nodes during radical cystectomy in patients with bladder cancer Valentin N. Pavlov, Marat F. Urmantsev, Marat R. Bakeev
Клиническое наблюдение Комбинированное применение микросфер НераSphere и гадотеридола для определения нецелевой эмболизации яичников при эмболизации маточных артерий. Серия наблюдений Б.М. Шарафутдинов, С.А. Рыжкин, Д.А. Галимьянов, Э.А. Газиев	458 Case Report Combination of microspheres and gadoteridol for the determination of non-target ovarian embolization during uterine artery embolization. A case series Bulat M. Sharafutdinov, Sergey A. Ryzhkin, Diaz A. Galim'yanov, Edgar A. Gaziev
Клиническое наблюдение Дистанционная мультимодальная преабилитация при наличии кахексии и резектабельного рака желудка: клиническое наблюдение В.К. Лядов, Т.С. Болдырева, Е.Е. Ачкасов, А.Ю. Горшков, М.Г. Чашин, Е.В. Проценко, В.В. Стародубова, В.Н. Галкин	464 Case Report Remote multimodal prehabilitation in the presence of cachexia and resectable gastric cancer: a clinical case Vladimir K. Lyadov, Tatyana S. Boldyreva, Evgeny E. Achkasov, Alexander Yu. Gorshkov, Mikhail G. Chashchin, Elena V. Protsenko, Valentina V. Starodubova, Vsevolod N. Galkin
Обзор Анемия и дефицит железа у онкологических больных: роль внутривенных препаратов железа (обзор литературы) Д.Д. Сакаева	468 Review Anemia and iron deficiency in cancer patients: the role of intravenous iron supplements (a literature review) Dina D. Sakaeva
Обзор Фосапрепитант: современные возможности предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией Н.А. Огнерубов	477 Review Fosaprepitant: current options to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting Nikolai A. Ognerubov
Обзор Феномен НЕТоза как функциональная особенность нейтрофилов периферической крови и его возможная роль в патогенезе инфекционных и онкологических заболеваний А.Е. Глухарева, Г.В. Афонин, А.А. Мельникова, Л.Ю. Гривцова, И.В. Колобаев, С.А. Иванов, А.Д. Каприн	487 Review The NETosis phenomena as a functional features of peripheral blood neutrophils and its role in the pathogenesis of infections and oncological diseases Anastasia E. Glukhareva, Grigory V. Afonin, Angelika A. Melnikova, Lyudmila Yu. Grivtsova, Ilya V. Kolobaev, Sergei A. Ivanov, Andrei D. Kaprin
Оригинальная статья Оценка потерянных лет жизни (DALY) и экономический ущерб от преждевременной смерти по причине злокачественных новообразований шейки матки, тела матки и яичников населения Томской области Л.Д. Жуйкова, О.А. Ананина, А.С. Сиротина, Л.В. Пикалова, В.А. Фокин, Г.А. Кононова 	494 Original Article Disability-Adjusted Life Year (DALY) assessment and economic damage from premature death of cervical uterine and ovarian cancers in the Tomsk Region Lilia D. Zhuikova, Olga A. Ananina, Alina S. Sirotna, Lidia V. Pikalova, Vasilii A. Fokin, Galina A. Kononova
Сотрудничество Страница Кокрейновской библиотеки 	499 Collaboration The Cochrane Library page



Место дурвалумаба в терапии рака желчевыводящей системы

В.В. Бредер¹, Е.В. Ледин², В.А. Чубенко³, Р.В. Орлова⁴, В.В. Петкау⁵, И.А. Покатаев⁶

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

²Клиническая больница №2 АО «Группа компаний "Медси"», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;

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

⁵ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Рак желчевыводящей системы (РЖС) – группа редких и агрессивных видов злокачественных новообразований, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков (холангиокарциномы) и желчного пузыря. Прогноз этого заболевания неблагоприятный: менее 5% всех пациентов с РЖС остаются живы через 5 лет после постановки диагноза. Радикальное хирургическое вмешательство остается единственным основным методом лечения РЖС на ранней стадии, а противоопухолевая химиотерапия лишь незначительно увеличивает продолжительность жизни пациентов с неоперабельным или метастатическим РЖС. С появлением таргетных препаратов, в частности моноклональных антител – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, стала активно изучаться возможность их комбинации с существующими вариантами химиотерапии. Результаты исследования III фазы TOPAZ-1 показали, что добавление дурвалумаба значительно увеличивает эффективность стандартной терапии 1-й линии в отношении общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, частоты объективного ответа и продолжительности ответа на лечение. Комбинированная терапия обладала благоприятным профилем переносимости и не увеличивала частоту прекращения лечения из-за нежелательных явлений по сравнению с химиотерапией в отдельности. В настоящее время комбинация дурвалумаба и химиотерапии (гемцитабин/цисплатин) одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для терапии местно-распространенного или метастатического РЖС. В июле 2022 г. на основании данных, полученных в исследовании TOPAZ-1, дурвалумаб в комбинации с химиотерапией (гемцитабин + цисплатин) был включен в клинические практические рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) в качестве предпочтительной схемы (категория 1) 1-й линии терапии местно-распространенного или метастатического РЖС, что позволяет считать его новым стандартом терапии РЖС. Кроме того, комбинация дурвалумаба с гемцитабином и цисплатином недавно была одобрена в РФ и добавлена в практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей печени и желчевыводящей системы Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) в качестве альтернативы стандартной терапии 1-й линии РЖС.

Ключевые слова: рак желчевыводящей системы, холангиокарцинома, рак желчного пузыря, дурвалумаб, иммунотерапия, TOPAZ-1

Для цитирования: Бредер В.В., Ледин Е.В., Чубенко В.А., Орлова Р.В., Петкау В.В., Покатаев И.А. Место дурвалумаба в терапии рака желчевыводящей системы. Современная Онкология. 2022;24(4):407–412. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202006

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Бредер Валерий Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. химиотерапевтического отделения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: vbreder@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6244-4294

Ледин Евгений Витальевич – канд. мед. наук, рук. центра химиотерапии, зав. отд-нием химиотерапии, врач-химиотерапевт, онколог Клинической больницы №2 АО «Группа компаний "Медси"». E-mail: ledin@inbox.ru

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

Орлова Рашида Вахидовна – д-р мед. наук, проф., гл. специалист по клинической онкологии СПб ГБУЗ ГКОД. E-mail: orlova_rashida@mail.ru

Петкау Владислав Владимирович – канд. мед. наук, зам. глав. врача по лекарственной терапии ГАУЗ СО СОД. E-mail: vpetkau@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0342-4007

Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: ipokataev@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9864-3837

Valeriy V. Breder – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: vbreder@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6244-4294

Evgenii V. Ledin – Cand. Sci. (Med.), Clinical Hospital №2 "Medsi Group of Companies". E-mail: ledin@inbox.ru

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

Rashida V. Orlova – D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncology Dispensary. E-mail: orlova_rashida@mail.ru

Vladislav V. Petkau – Cand. Sci. (Med.), Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary. E-mail: vpetkau@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0342-4007

Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), City Clinical Oncological Hospital №1. E-mail: ipokataev@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9864-3837

Place of durvalumab in the treatment of biliary tract cancer: A review

Valeriy V. Breder^{✉1}, Evgenii V. Ledin², Viacheslav A. Chubenko³, Rashida V. Orlova⁴, Vladislav V. Petkau⁵, Ilya A. Pokataev⁶

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

²Clinical Hospital №2 "Medsi Group of Companies", Moscow, Russia;

³Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncological), Saint Petersburg, Russia;

⁴City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

⁵Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russia;

⁶City Clinical Oncological Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Biliary tract cancer (BTC) is a group of rare and aggressive types of malignancies that arise from the epithelium of the intra- and extrahepatic bile ducts (cholangiocarcinoma) and gallbladder. The prognosis of unresectable BTC is poor, and less than 5% of patients are alive at 5 years after diagnosis. Radical surgical resection remains the only potentially curative treatment for early stage BTC, and antitumor chemotherapy extends survival rates in patients with unresectable or metastatic BTC. With the emerging of monoclonal antibodies targeting immune checkpoints, the possibility of such therapy in first- and subsequent-line treatment of advanced BTC has been actively studied. The positive high-level results from the TOPAZ-1 Phase III trial showed durvalumab, in combination with standard-of-care chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin), statistically improved overall survival versus chemotherapy alone and showed improvements versus chemotherapy alone in prespecified secondary endpoints including progression-free survival and objective response rate. Durvalumab plus chemotherapy was well tolerated, had a similar safety profile versus the comparator arm and did not increase the discontinuation rate due to adverse events compared to chemotherapy alone. The U.S. Food and Drug Administration approved the combination of durvalumab and chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as the first immunotherapy regimen for patients with locally advanced or metastatic BTC. In July 2022, durvalumab plus chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) was added to the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) as a preferred regimen category 1 in first-line therapy for Unresectable or metastatic BTC based on the data from TOPAZ-1. In addition, the durvalumab plus gemcitabine and cisplatin was recently added to the practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) for the treatment of hepatobiliary cancers as an alternative to standard first-line treatment of BTC.

Keywords: biliary tract cancer, cholangiocarcinoma, gallbladder cancer, durvalumab, immunotherapy, TOPAZ-1

For citation: Breder VV, Ledin EV, Chubenko VA, Orlova RV, Petkau VV, Pokataev IA. Place of durvalumab in the treatment of biliary tract cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):407–412. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202006

Введение

Рак желчевыводящей системы (РЖС) – это группа редких злокачественных опухолей, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков (холангиокарциномы) и желчного пузыря [1]. Холангиокарцинома поражает преимущественно внепеченочные желчные протоки: 50% случаев возникает в области ворот печени (опухоль Клацкина), около 40% – в дистальных сегментах протоков, в 10% случаев поражаются внутрипеченочные протоки [2]. В 80–97% случаев рак желчного пузыря представляет собой аденокарциному, остальные 3–20% случаев приходится на плоскоклеточный, аденосквамозный или папиллярный рак [3].

Внутрипеченочная холангиокарцинома является вторым по распространенности типом первичного рака печени после гепатоцеллюлярной карциномы, составляя 10–15% всех первичных опухолей печени и 3% всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта [4–6]. Заболеваемость РЖС различается в разных географических регионах. РЖС считается редкой группой опухолей в странах Европы и США, где заболеваемость составляет 1–3 случая на 100 тыс. населения, но является серьезной проблемой здравоохранения в таких странах, как Китай, Япония, Республика Корея и Таиланд, в них заболеваемость выше – от 5,7 до 85 случаев на 100 тыс. населения [1, 7–9]. В Российской Федерации, по данным статистических отчетов, в 2020 г. зарегистрировано 8957 пациентов с раком печени и внутрипеченочных желчных протоков. По грубым подсчетам рак внутрипеченочных желчных протоков составляет около 10–15% этого числа, то есть в 2020 г. в РФ выявлено около 895–1343 больных раком внутрипеченочных желчных протоков. Внепеченочные холангиокарциномы и рак желчного пузыря зарегистрированы у 3539 пациентов. Наиболее высокие стандартизированные показатели заболеваемости (на 100 тыс. человек) новообра-

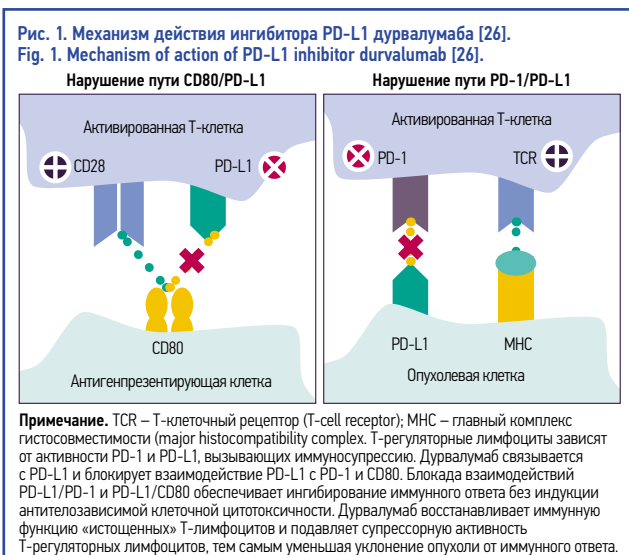
зованиями печени и внутрипеченочных желчных протоков в 2020 г. зарегистрированы в Республике Тыва (12,19), Республике Саха (10,50), Чукотском автономном округе (6,84) и Хабаровском крае (6,69); новообразованиями желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков – в Магаданской области (4,21), Республике Тыва (2,93), Ненецком автономном округе (2,83) и в Омской области (2,42) [10]. В Свердловской области отмечается рост заболеваемости холангиокарциномой внутри- и внепеченочных желчных протоков, в основном за счет пациентов старше 60 лет. На III–IV стадии заболевания приходится около 85% случаев. Пятилетняя выживаемость не превышает 1% [11].

Большинство случаев холангиокарцином – спорадические, но существует ряд установленных факторов риска, включающих хроническую паразитарную инфекцию, вызываемую печеночным сосальщиком, первичный склерозирующий холангит, гепатолитиаз, кисты холедоха и хронические заболевания печени, такие как цирроз и вирусные гепатиты [12, 13]. Рак желчного пузыря, с другой стороны, наиболее распространен в странах Южной Америки и тесно связан с желчнокаменной болезнью [1].

РЖС на ранней стадии часто протекает бессимптомно, и поэтому большинство новых случаев РЖС выявляют на поздней стадии, когда терапевтические возможности ограничены, а прогноз оказывается неблагоприятным [4, 14].

Возможности лекарственной терапии РЖС

Местно-распространенный или метастатический РЖС, включая холангиокарциному, считался заболеванием, в отношении которого терапевтические возможности очень ограничены. В 2000-е годы не существовало стандартного подхода к терапии холангиокарциномы. Пациентам назначали гемцитабин в виде монотерапии, но он был малоэффек-



тивен и не оказывал значимого влияния на общую выживаемость (ОВ) пациентов [15]. Затем наиболее перспективными с точки зрения переносимости и эффективности лечения РЖС казались различные сочетания гемцитабина, фторпиримидинов и производных платины. В задачу II фазы рандомизированного исследования ABC-01 входило уточнение эффекта от добавления цисплатина к гемцитабину; первые результаты подтвердили, что частота контроля заболевания (ЧКЗ) достигается чаще при использовании комбинированной терапии (58,0% для монотерапии гемцитабином и 75,0% в группе гемцитабин + цисплатин) [16]. На основании полученных результатов исследование было расширено до III фазы (ABC-02). В этом исследовании больные (n=410) местно-распространенным или метастатическим РЖС были рандомизированы (1:1) либо в группу монотерапии гемцитабином, либо в группу терапии комбинацией гемцитабин + цисплатин. Первичной конечной точкой исследования была ОВ. Медиана ОВ в группе гемцитабин + цисплатин составила 11,7 мес против 8,1 мес в группе монотерапии гемцитабином (отношение рисков – ОР 0,64; 95% доверительный интервал – ДИ 0,52–0,80; $p < 0,001$). Кроме того, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) также была статистически значимо выше в группе гемцитабин + цисплатин (8,0 мес против 5,0 мес в группе монотерапии гемцитабином; $p < 0,001$), как и ЧКЗ (81,4% в группе гемцитабин + цисплатин и 71,8% для монотерапии гемцитабином; $p = 0,049$). Нежелательные явления (НЯ) были сходными в 2 группах, за исключением более выраженной нейтропении в группе гемцитабин + цисплатин; количество инфекций, связанных с нейтропенией, было одинаковым в 2 группах [17]. После этого исследования режим химиотерапии 1-й линии комбинацией гемцитабин + цисплатин являлся стандартом лечения РЖС более 10 лет.

Иммунотерапия кардинально изменила возможности терапии злокачественных опухолей, в некоторых случаях приводя к наступлению полной и продолжительной ремиссии даже при распространенных заболеваниях и изначально плохом прогнозе [18, 19]. Более того, добавление иммунотерапии к существующим схемам стандартной химиотерапии существенно повышает эффективность проводимого лечения [20]. Благодаря чему, например, комбинация дурвалумаба с химиотерапией (этопозид с карбоплатином или цисплатином) стала предпочтительным режимом системной терапии 1-й линии мелкоклеточного рака легких [21–24].

Дурвалумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело – иммуноглобулин (Ig) класса

Таблица 1. Исходные характеристики и демографические показатели пациентов (выборка полного анализа) [29]
Table 1. Baseline characteristics and patient demographics (full analysis set) [29]

Показатель, n (%)	Дурвалумаб + гемцитабин/цисплатин (n=341)	Плацебо + гемцитабин/цисплатин (n=344)
Медиана возраста (диапазон)	64 (20–84)	64 (31–85)
Пол		
Женский	172 (50,4)	168 (48,8)
Раса		
Монголоидная	185 (54,3)	201 (58,4)
Европеоидная	131 (38,4)	124 (36,0)
Негроидная или афроамериканцы	8 (2,3)	6 (1,7)
Американские индейцы или коренные жители Аляски	0	1 (0,3)
Другие	17 (5,0)	12 (3,5)
Регион		
Азия	178 (52,2)	196 (57,0)
Остальные страны мира	163 (47,8)	148 (43,0)
Функциональный статус по шкале ECOG		
0	173 (50,7)	163 (47,4)
Тип первичной опухоли		
Внутрипеченочная холангиокарцинома	190 (55,7)	193 (56,1)
Внепеченочная холангиокарцинома	66 (19,4)	65 (18,9)
Рак желчного пузыря	85 (24,9)	86 (25,0)
Статус заболевания		
Первичный неоперабельный рак	274 (80,4)	279 (81,1)
Рецидив	67 (19,6)	64 (18,6)
Классификация заболевания		
Местно-распространенный рак	38 (11,1)	57 (16,6)
Метастатический рак	303 (88,9)	286 (83,1)
Уровень экспрессии PD-L1		
TAP ≥ 1%	197 (57,8)	205 (59,6)
TAP < 1%	103 (30,2)	103 (29,9)

Примечание. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group); TAP – площадь опухоли с наличием экспрессии PD-L1 (tumor area positivity).

G1k, направленное против лиганда 1 рецептора программируемой клеточной смерти (programmed cell death ligand 1 – PD-L1). Дурвалумаб специфически связывает PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецептором 1 программируемой клеточной смерти (programmed cell death receptor 1, PD-1) и с гликопротеином кластера дифференцировки 80 (cluster of differentiation 80, CD80). Селективное подавление взаимодействий PD-L1/PD-1 и PD-L1/CD80 дурвалумабом усиливает противоопухолевый иммунный ответ и стимулирует активацию Т-лимфоцитов (рис. 1) [25, 26].

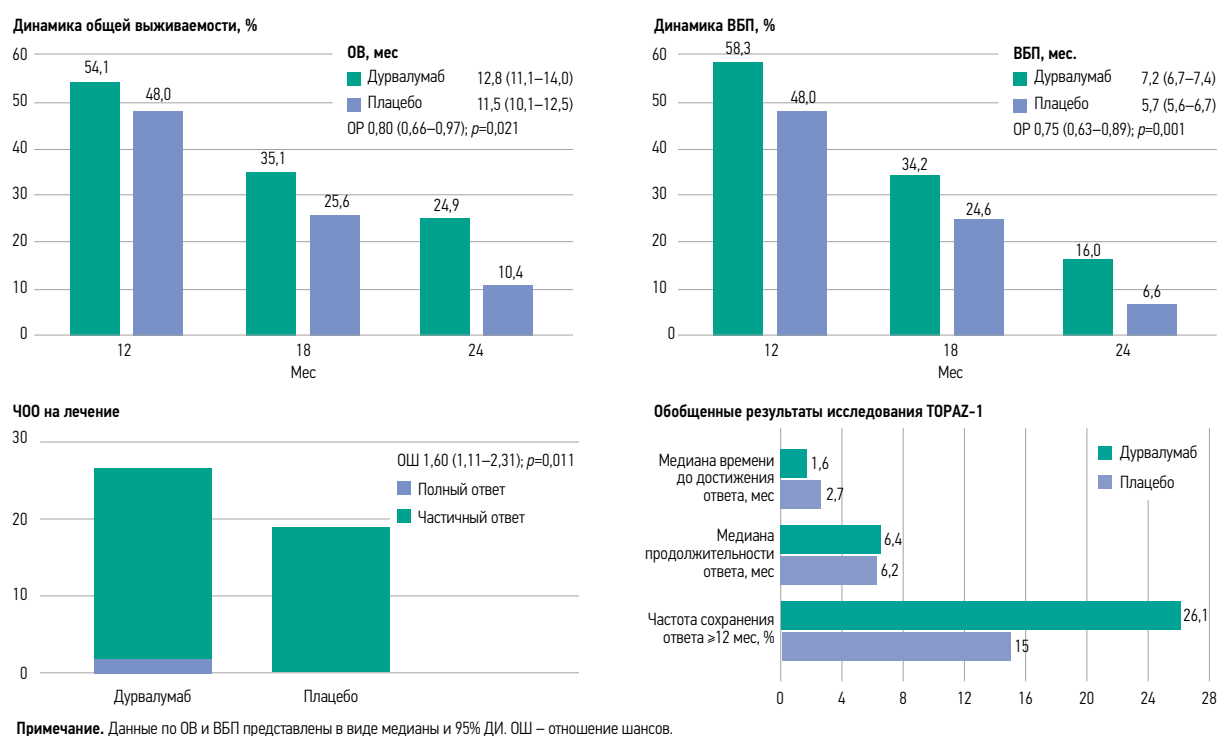
В РФ дурвалумаб одобрен для лечения нерезектабельного местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов без прогрессирования заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины, а также в качестве 1-й линии терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином¹.

В рамках обширной программы клинических исследований дурвалумаб изучается в виде монотерапии и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами при разных типах опухолей.

Безопасность и эффективность дурвалумаба при распространенном РЖС исследовались в различных комбинациях. В частности, эффективность дурвалумаба в комбинации со стандартной химиотерапией (гемцитабин + цисплатин) в качестве терапии 1-й линии изучали в открытом одноцентровом исследовании II фазы, включавшем 124 пациента с распространенным РЖС, 47 из которых получали гемцита-

¹Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг (держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата «АстраЗенка АБ», Швеция), дата регистрации 18.07.2019 г., регистрационный номер ЛП-005664.

Рис. 2. Обобщенные результаты исследования TOPAZ-1 [29].
Fig. 2. Summary results of the TOPAZ-1 study [29].



бин + цисплатин и дурвалумаб. Частота объективного ответа (ЧОО) на лечение составила 72%, ЧКЗ – 100%, а медиана продолжительности ответа (ПО) – 11,4 мес. Медиана ВБП составила 11,8 мес (95% ДИ 6,9–16,6), а медиана ОВ – 20,2 мес (95% ДИ 12,8–27,6). Наиболее частыми НЯ 3 или 4-й степени тяжести были нейтропения (53%), анемия (40%) и тромбоцитопения (19%). Летальных исходов или НЯ, связанных с лечением, которые бы привели к преждевременному прекращению участия в исследовании, не зарегистрировано [27, 28]. Полученные данные стали основной предпосылкой к проведению клинического исследования TOPAZ-1.

Результаты исследования TOPAZ-1

Внедрение дурвалумаба в стандартную схему лечения РЖС основано на результатах исследования TOPAZ-1: рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового международного исследования III фазы по изучению дурвалумаба в комбинации с химиотерапией (гемцитабин + цисплатин) по сравнению с плацебо в комбинации с химиотерапией в качестве терапии 1-й линии у 685 пациентов с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РЖС, включая внутриспеченочную (56%) и внепеченочную (19%) холангиокарциномы и рак желчного пузыря (25%), за исключением рака фатерова сосочка, ранее не получавших лечения. Исследование проводилось в 105 центрах 17 стран, включая РФ, США, страны Европы, Южной Америки и несколько стран Азии (Республику Корея, Таиланд, Японию и Китайскую Народную Республику). Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения 1500 мг дурвалумаба или плацебо каждые 3 нед с химиотерапией (гемцитабин + цисплатин) в течение 8 циклов, затем – 1500 мг дурвалумаба или плацебо каждые 4 нед до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности [29].

Исходные характеристики и демографические показатели пациентов представлены в табл. 1.

Первичной конечной точкой данного исследования была ОВ, а вторичные конечные точки включали ВБП, ЧОО, ПО на лечение, эффективность в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 и безопасность. В соответствии с положительными результатами исследования TOPAZ-1 добавле-

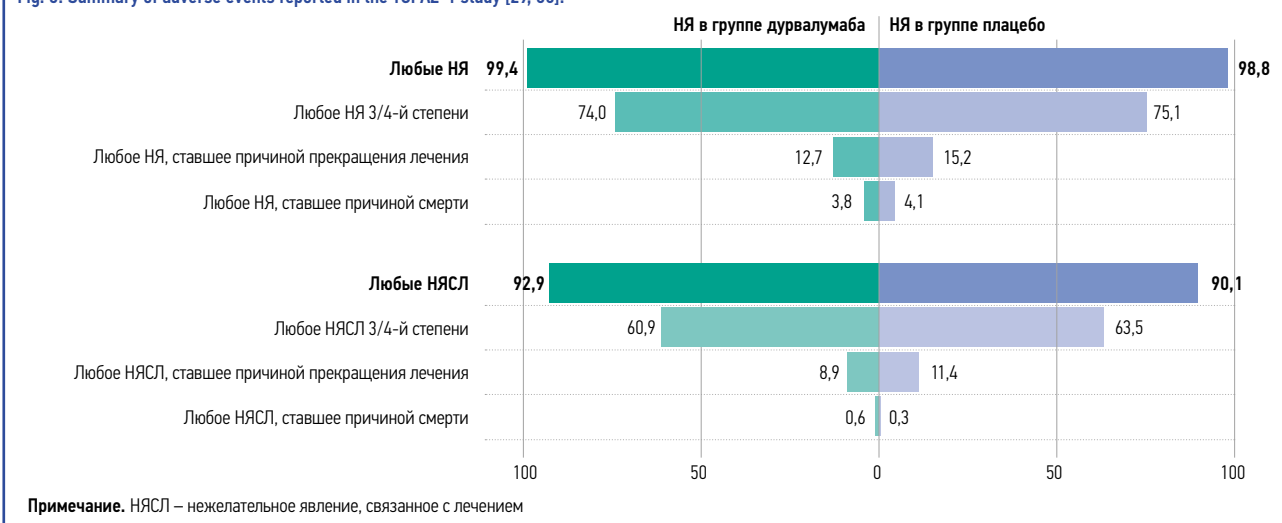
ние дурвалумаба к стандартной химиотерапии 1-й линии (гемцитабин + цисплатин) по результатам промежуточного анализа от 11 августа 2021 г. (рис. 2) привело к улучшению ОВ (12,8 мес против 11,5 мес; ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97; $p=0,021$), ВБП (7,2 мес против 5,7 мес; ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,89; $p=0,001$) и ЧОО (26,7% против 18,7%; отношение шансов 1,60; 95% ДИ 1,11–2,31; $p=0,011$) по сравнению с режимами химиотерапии по отдельности [29].

Медиана ПО на лечение в группе дурвалумаба в комбинации с химиотерапией составила 6,4 (4,6–17,2) мес по сравнению с 6,2 (3,8–9,0) мес в группе только химиотерапии, при этом доля пациентов, сохранивших ответ на терапию ≥ 12 мес, составила 26,1% в группе дурвалумаба в комбинации с химиотерапией против 15,0% в группе только химиотерапии (рис. 2) [29].

По результатам промежуточного анализа TOPAZ-1, применение дурвалумаба в комбинации с химиотерапией снизило риск смерти на 20% по сравнению с химиотерапией в отдельности (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97; $p=0,021$). Согласно оценкам каждый 4-й (25%) пациент, получавший дурвалумаб в комбинации с химиотерапией, оставался жив в течение 2 лет по сравнению с каждым 10-м (10%) пациентом, получавшим только химиотерапию. Результаты были сходными во всех предварительно определенных подгруппах вне зависимости от экспрессии PD-L1 или расположения опухоли [29].

Клинически значимое преимущество дурвалумаба в комбинации с химиотерапией по сравнению с применением только химиотерапии также сохранялось в течение дополнительного периода наблюдения продолжительностью 6,5 мес после первичного анализа (дата окончания сбора данных – 25 февраля 2022 г.). Через 6,5 мес дополнительного наблюдения (рис. 2) продемонстрирован еще более высокий показатель улучшения ОВ на фоне лечения дурвалумабом в комбинации с химиотерапией (12,9 мес против 11,3 мес; ОР 0,76; 95% ДИ 0,64–0,91) по сравнению со значением, полученным при промежуточном анализе (12,8 мес против 11,5 мес; ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97). Показатель двухлетней выживаемости для дурвалумаба в комбинации с химиотерапией был приблизительно в 2 раза выше, чем для

Рис. 3. Краткий обзор НЯ, зарегистрированных в исследовании TOPAZ-1 [29, 30].
Fig. 3. Summary of adverse events reported in the TOPAZ-1 study [29, 30].



химиотерапии в отдельности (23,6%; 95% ДИ 18,7–28,9 против 11,5%; 95% ДИ 7,6–16,2) [30].

Дурвалумаб в комбинации с химиотерапией в целом хорошо переносился и не увеличивал частоту прекращения лечения из-за НЯ по сравнению с химиотерапией в отдельности (рис. 3). НЯ любой степени тяжести, связанные с лечением, наблюдались у 92,9% пациентов в группе дурвалумаба и у 90,1% в группе плацебо. Частота НЯ 3 или 4-й степени тяжести, связанных с лечением, была сходной в обеих группах (60,9% при использовании дурвалумаба против 63,5% при использовании плацебо). Наиболее частыми НЯ 3 или 4-й степени тяжести, связанными с лечением, в группе дурвалумаба были снижение количества нейтрофилов (20,7%), нейтропения (19,2%) и анемия (18,9%) [29, 30].

На основании положительных результатов исследования TOPAZ-1 в сентябре 2022 г. FDA одобрило дурвалумаб в комбинации с химиотерапией (гемицитабин + цисплатин) в качестве нового стандарта терапии распространенного РЖС. В июле 2022 г. на основании данных, полученных в исследовании TOPAZ-1, дурвалумаб в комбинации с химиотерапией (гемицитабин + цисплатин) был также включен в клинические практические рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) в качестве предпочтительной схемы (категория 1) 1-й линии терапии местно-распространенного или метастатического РЖС [31]. Комбинация дурвалумаба с гемицитабином и цисплатином также была одобрена в РФ и добавлена в практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей печени и желчевыводящей системы Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) в качестве альтернативы стандартной терапии 1-й линии РЖС [32]². Заявки на регистрацию по результатам исследования TOPAZ-1 в настоящее время также находятся на рассмотрении в странах Европы, Японии и некоторых других странах.

Поскольку за последнюю декаду прогресс в терапии распространенного РЖС был минимальным, одобрение нового показания к применению дурвалумаба стало большим шагом вперед для пациентов, которые остро нуждаются в новых эффективных вариантах лечения. Для таких пациентов комбинация дурвалумаба и химиотерапии может стать новым стандартом лечения, поскольку приводит к существен-

ному увеличению выживаемости без существенного изменения профиля безопасности в сравнении с предыдущим стандартом лечения гемицитабином/цисплатином [29–31].

Заключение

РЖС представляет собой гетерогенную группу редких и агрессивных видов рака, которые возникают в желчных протоках и желчном пузыре, с неблагоприятным прогнозом. В настоящее время комбинация дурвалумаба и химиотерапии (гемицитабин + цисплатин) одобрена FDA для терапии местно-распространенного или метастатического РЖС. Эффективность и безопасность этой схемы продемонстрированы в исследовании TOPAZ-1. Комбинированная с дурвалумабом стандартная химиотерапия (гемицитабин + цисплатин) позволила значительно улучшить показатели выживаемости пациентов с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РЖС.

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

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

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

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

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

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

²Инструкция по медицинскому применению препарата Имфинзи, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг (ЛП-005664 от 06.12.2022). Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2022/12/16/1489701/0ebcbd2c-4257-4a52-8078-d7064c2c9c5b.pdf>. Ссылка активна на 09.01.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Valle JW, Kelley RK, Nervi B, et al. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021;397(10272):428–44. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00153-7
- Ho J, Curley SA. Diagnosis and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *The Lancet*. 2016;397:121–63. DOI:10.1007/978-3-319-34244-3_7
- Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol*. 2015;21(43):12211. DOI:10.3748/wjg.v21.i43.12211
- Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(5):261–80. DOI:10.1038/nrgastro.2016.51
- DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245(5):755–62. DOI:10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3
- Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(2):221–32. DOI:10.1016/j.bpg.2015.02.003
- Randi G, Malvezzi M, Levi F, et al. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol*. 2009;20(1):146–59. DOI:10.1093/annonc/mdn533
- Florio AA, Ferlay J, Znaor A, et al. Global trends in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma incidence from 1993 to 2012. *Cancer*. 2020;126(11):2666–78. DOI:10.1002/cncr.32803
- Boilève A, Hilmi M, Smolenski C, et al. Immunotherapy in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1569. DOI:10.3390/cancers13071569
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
- Петкау В.В., Тарханов А.А., Киселев Е.А., Цой Д.Л. Эпидемиология холангиокарциномы в Свердловской области. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3S1):76. [Petkau VV, Tarkhanov AA, Kiselev EA, Tsoi DL. Epidemiologiya kholangiokartsinomy v Sverdlovskoi oblasti. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2019;9(3S1):76 (in Russian)].
- Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;54(1):173–84. DOI:10.1002/hep.24351
- Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2014;383(9935):2168–79. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61903-0
- Shaffer E, Hundal R. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol*. 2014;383(9935):99. DOI:10.2147/CLEP.S37357
- Abdel-Rahman O, Elsayed S, Elhalawani H. Gemcitabine-based chemotherapy for advanced biliary tract carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD011746. DOI:10.1002/14651858.CD011746.pub2
- Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study – The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer*. 2009;101(4):621–7. DOI:10.1038/sj.bjc.6605211
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273–81. DOI:10.1056/NEJMoa0908721
- Decker WK, da Silva RF, Sanabria MH, et al. Cancer immunotherapy: historical perspective of a clinical revolution and emerging preclinical animal models. *Front Immunol*. 2017;8(14):829. DOI:10.3389/fimmu.2017.00829
- Ciardello D, Vitiello PP, Cardone C, et al. Immunotherapy of colorectal cancer: Challenges for therapeutic efficacy. *Cancer Treat Rev*. 2019;76(14):22–32. DOI:10.1016/j.ctrv.2019.04.003
- Akinboro O, Vallejo JJ, Mishra-Kalyani PS, et al. Outcomes of anti-PD-(L1) therapy in combination with chemotherapy versus immunotherapy (IO) alone for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score 1–49%: FDA pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(15):9001. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9001
- Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929–39. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32222-6
- Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. LBA61 Durvalumab ± tremelimumab + platinum–etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 3-year overall survival update from the phase III CASPIAN study. *Annals of Oncology*. 2021;32(5):S1283–346. DOI:10.1016/annonc/annonc741
- Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):51–65. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30539-8
- Mathieu L, Shah S, Pai-Scherf L, et al. FDA Approval summary: atezolizumab and durvalumab in combination with platinum-based chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer. *Oncologist*. 2021;26(5):433–8. DOI:10.1002/onco.13752
- EMA. Imfinzi: EPAR – Product information. European Medicines Agency 2018. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 12.10.2022.
- de Mello RA, Veloso AF, Esrom Catarina P, et al. Potential role of immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Oncotargets Ther*. 2016;10(5):21–30. DOI:10.2147/OTT.S90459
- Oh D-Y, Lee K-H, Lee D-W, et al. Phase II study assessing tolerability, efficacy, and biomarkers for durvalumab (D) ± tremelimumab (T) and gemcitabine/cisplatin (GemCis) in chemo-naïve advanced biliary tract cancer (aBTC). *J Clin Oncol*. 2020;38(15):4520. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4520
- Oh D-Y, Lee K-H, Lee D-W, et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(6):522–32. DOI:10.1016/S2468-1253(22)00043-7
- Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(8). DOI:10.1056/EVIDoa2200015
- Oh D, He AR, Qin S, et al. 56P – Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of Oncology*. 2022;33(7):S19–26. DOI:10.1016/annonc/annonc1036
- NCCN Guidelines. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Hepatobiliary Cancers. Version 3. 2022. Available at: https://www.nccn.org/guidelines/category_1. Accessed: 14.11.2022.
- Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. *Злокачественные Опухоли: Практические Рекомендации RUSSCO*. 2022;12:467–529 [Breder VV, Bazin IS, Balakhnin PV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu bol'nykh zlokachestvennymi opukholiami pecheni i zhelcheyvodiashchei sistemy. *Zlokachestvennyye Opukholi: Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO*. 2022;12:467–529 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.11.2022

Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FOrteca Real practice Assessment»

К.В. Орлова^{✉1}, М.Ю. Федянин¹⁻³, К.Э. Симаненков⁴, А.С. Дергунов⁵, П.Р. Гольдшмидт⁶, А.Ф. Сайдуллаева⁵, Д.В. Богачева⁷, М.А. Яворская⁸, А.З. Азанов⁹, А.А. Феденко¹⁰, Л.В. Болотина¹⁰, Т.И. Дешкина¹⁰, К.Г. Бабина¹¹, Е.А. Кузеванова¹², Л.Г. Жукова¹³, П.С. Феоктистова¹³, Н.И. Польшина¹³, Е.В. Пеганова¹⁴, В.Е. Шикина¹⁵, М.М. Соболев¹⁶, О.В. Миронов¹⁷, В.А. Ващенко¹⁸, М.М. Ершова¹⁹, А.О. Межуева², С.А. Орлова²⁰, Д.А. Танцырев²¹, Д.К. Таскина²², А.А. Тетерич²³, Е.В. Карабина²⁴, Ю.В. Косталанова²⁵, М.В. Богачева²⁶, Н.В. Жукова^{27,28}, Р.В. Орлова²⁸, М.В. Зинькевич²⁹, А.И. Казьмин⁷, М.В. Волконский³⁰, Л.М. Воронкова³¹, А.С. Карпова³², М.Л. Малейко³³, М.Н. Горшенина³⁴, Е.И. Крючкова³⁵, Ф.В. Моисеенко³⁶, Ю.И. Мурзина³⁷, Ш.И. Мусин³⁸, А.Н. Оглоблин³⁹, М.С. Перминова⁹, Р.А. Думбрава⁴⁰, С.А. Емельянов⁴¹, С.А. Проценко⁴², А.В. Султанбаев³⁸, А.В. Тарасова²⁵, Е.Б. Шахнович⁴³, М.В. Демченкова⁴⁴, Ю.А. Лозовская⁴⁵, Х.С. Мусаева⁴⁶, Е.М. Павлова⁴⁷, Р.А. Скотников²⁴, В.В. Чернова⁴⁸, А.С. Чичканова⁴⁹, А.М. Ахматова⁵⁰, М.А. Зафирова¹⁹, А.А. Мищенко⁴⁰, Е.Н. Овсиенко⁴¹, В.А. Петрухненко⁵¹, О.А. Сюсюкайлова⁵², Я.А. Тюгина⁵³, Е.А. Шумилкина²⁰, Д.Л. Строяковский³⁰, А.Н. Юрченко³⁰, П.Л. Балдин⁵⁴, А.С. Белова⁵⁵, О.В. Дидук⁵⁶, Е.А. Коновалова⁵⁷, Л.Н. Лебедева⁵⁸, Я.А. Ли⁵⁹, В.В. Маштапа⁴⁵, Я.А. Мироненкова⁴⁷, К.В. Наровенкова⁶⁰, О.А. Павликова³⁴, Э.Л. Парсаданова⁶¹, И.С. Пимонова⁶², А.А. Ружникова⁵⁸, И.Д. Сивунова⁶³, Е.П. Соловьева⁵⁸, М.И. Соснин⁶⁴, Т.Х. Темирсултанова⁴⁶, М.Ж. Тюлегенова⁶⁵, А.В. Ходкевич⁶⁰, Н.Р. Шакурова⁶⁶, С.Н. Эфендиева⁶⁷, К.Л. Авагимян⁴⁵, Е.П. Анохина⁶⁸, М.И. Антошкина⁶⁹, С.М. Борзняница⁹, С.К. Джентемиров⁷⁰, М.В. Дмитроченко³⁵, А.В. Железняк⁴⁹, Ю.В. Комоза⁶⁰, А.С. Копанев⁷¹, Т.И. Корниенко¹⁷, М.А. Красильникова⁹, Д.А. Лухманова⁶⁸, Н.С. Мазур¹⁹, П.М. Маркина⁴⁹, Ж.С. Митапов⁷², С.Н. Осодоева⁷², И.А. Прокопенко⁴⁵, И.М. Радюкова⁷³, М.С. Рамазанова⁷¹, А.Р. Сафарова⁷⁴, М.А. Сафронова³⁵, Х.М. Хабриева⁷⁵, Н.С. Цыганкова³⁵, К.В. Чермакова⁴⁵, Т.А. Чиркова⁷⁶, И.В. Самойленко¹, В.В. Назарова¹, А.Е. Ахметьянова¹, Л.В. Демидов¹

Информация об авторах / Information about the authors

✉Орлова Кристина Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния онкод-дерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: krisman03@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0442-5917

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», науч. консультант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5615-7806

Симаненков Константин Эдуардович – зав. 2-м отд-нием, врач-онколог ГУЗ ЛООД

Дергунов Александр Сергеевич – зав. отд-нием дневного стационара ГБУЗ ТОКОД

Гольдшмидт Петр Рудольфович – зам. глав. врача по организационно-методической работе и лекарственному обеспечению ГБУ РО «Онкодиспансер»

Сайдуллаева Александра Федоровна – зав. отд-нием химиотерапии, врач высшей категории ГБУЗ ТОКОД

Богачева Дарья Вячеславовна – врач-онколог БУЗ ВО ВОКОД

Яворская Марина Алексеевна – зам. глав. врача по мед. части, врач-онколог ГБУЗ «ОД №2»

Азанов Артур Закирчанович – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №3 ГБУЗ «ККОД им. М.С. Раппопорта»

Феденко Александр Александрович – д-р мед. наук, зав. отд-нием лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-4927-5585

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

Дешкина Татьяна Игоревна – канд. мед. наук, врач-онколог МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Бабина Ксения Геннадьевна – зав. отд-нием ГБУЗ ВОКОД

✉Kristina V. Orlova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: krisman03@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0442-5917

Mikhail Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0001-5615-7806

Konstantin E. Simanenkova – Department Head, Lipetsk Regional Oncological Dispensary

Aleksandr S. Dergunov – Department Head, Tver Regional Clinical Oncological Dispensary

Petr R. Goldshmidt – Deputy Chief Doctor, Oncological Dispensary

Aleksandra F. Saydullaeva – Department Head, Tver Regional Clinical Oncological Dispensary

Darya V. Bogacheva – Oncologist, Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary

Marina A. Yavorskaya – Deputy Chief Doctor, Oncological Dispensary №2

Artur Z. Azanov – Department Head, Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary

Alexander A. Fedenko – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-4927-5585

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Tatyana I. Deshkina – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre

Kseniya G. Babina – Department Head, Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary

- ¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;
- ²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- ³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;
- ⁴ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», Липецк, Россия;
- ⁵ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;
- ⁶ГБУ РО «Онкологический диспансер», Ростов-на-Дону, Россия;
- ⁷БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж, Россия;
- ⁸ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия;
- ⁹ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово, Россия;
- ¹⁰Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;
- ¹¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия;
- ¹²ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Саратов, Россия;
- ¹³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- ¹⁴ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия;
- ¹⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;
- ¹⁶ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- ¹⁷ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;
- ¹⁸ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», Кострома, Россия;
- ¹⁹ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия;
- ²⁰АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия;
- ²¹КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;
- ²²ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
- ²³ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», Белгород, Россия;

Информация об авторах / Information about the authors

Кузеванова Екатерина Андреевна – зав. отд-нием ГУЗ ОКОД

Жукова Людмила Григорьевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук
ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4848-6938

Феокистова Полина Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием
химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-0340-7119

Польшина Наталья Ивановна – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ
им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-5417-0425

Пеганова Екатерина Вячеславовна – врач-онколог ГБУЗ ЯОКОБ

Шикина Валентина Евгеньевна – канд. мед. наук, зав. онкологическим
отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии,
врач ГБУЗ МО «МНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Соболев Максим Михайлович – врач-химиотерапевт ГБУЗ «ГКОБ №1»

Миронов Олег Вячеславович – врач-онколог, зав. химиотерапевтическим
отд-нием ГБУЗ ТООКД

Вашенко Вера Александровна – врач-онколог ОГБУЗ «Костромской
онкологический диспансер»

Ершова Мария Максимовна – врач-онколог ГАУЗ СО СООД

Межуева Агния Олеговна – зав. онкологическим отд-нием №7,
врач-онколог ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка»

Орлова Светлана Александровна – зав. отд-нием противоопухолевой
лекарственной терапии, врач-онколог АУ РКОД

Танцырев Денис Анатольевич – зав. дневным стационаром КГБУЗ АКОД

Таскина Дарья Константиновна – врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ

Тетерич Антонина Анатольевна – зав. отд-нием дневного стационара
химиотерапии №1 ОГБУЗ БООД

Карабина Елена Владимировна – зав. отд-нием противоопухолевой
лекарственной терапии ГУЗ ТОКОД

Ekaterina A. Kuzevanova – Department Head, Regional Clinical Oncological
Dispensary

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical
Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938

Polina S. Feoktistova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific
Center. ORCID: 0000-0002-0340-7119

Natalya I. Polshina – Oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center.
ORCID: 0000-0001-5417-0425

Ekaterina V. Peganova – Oncologist, Clinical Oncology Hospital

Valentina E. Shikina – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research
Clinical Institute

Maksim M. Sobolev – Chemotherapist, City Clinical Oncology Hospital №1

Oleg V. Mironov – Oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary

Vera A. Vaschenko – Oncologist, Kostroma Oncological Dispensary

Mariya M. Ershova – Oncologist, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary

Agniya O. Mezheva – Department Head, Moscow Multidisciplinary Clinical
Center "Kommunarka"

Svetlana A. Orlova – Department Head, Republican Clinical Oncological
Dispensary

Denis A. Tantsyrev – Head of the Day Hospital, Altai Regional Oncological
Dispensary

Darya K. Taskina – Oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology
and Nuclear Medicine

Antonina A. Teterich – Department Head, Belgorod Regional Oncological
Dispensary

Elena V. Karabina – Department Head, Tula Regional Clinical Oncological
Dispensary

- ²⁴ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер», Тула, Россия;
- ²⁵ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;
- ²⁶БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница №2», Вологда, Россия;
- ²⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;
- ²⁸СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;
- ²⁹ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;
- ³⁰ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- ³¹ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия-Алания, Владикавказ, Россия;
- ³²ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», Чита, Россия;
- ³³ГБУ РО «Онкодиспансер г. Шахты», Шахты, Россия;
- ³⁴ГБУ РМЗ «Республиканский онкологический диспансер», Йошкар-Ола, Россия;
- ³⁵ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск, Россия;
- ³⁶ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;
- ³⁷ОГБУЗ «Онкологический диспансер», Биробиджан, Россия;
- ³⁸ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;
- ³⁹БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер», Орел, Россия;
- ⁴⁰ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия;
- ⁴¹БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия;
- ⁴²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия;
- ⁴³ГБУЗ МО «Королевская городская больница», Королев, Россия;
- ⁴⁴ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия;
- ⁴⁵ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», Курск, Россия;
- ⁴⁶Центр онкологии «АйМед», Грозный, Россия;
- ⁴⁷БУЗ ВО «Вологодский областной онкологический диспансер», Вологда, Россия;
- ⁴⁸ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер», Рязань, Россия;

Информация об авторах / Information about the authors

Косталанова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №2 ГБУЗ СОКОД

Богачева Марина Владимировна – врач-онколог БУЗ ВО «ВОКБ №2»

Жукова Наталья Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, зав. химиотерапевтическим отд-нием №13 СПб ГБУЗ ГКОД. ORCID: 0000-0002-0619-2205

Орлова Рашида Вахидовна – д-р мед. наук, проф., врач-онколог высшей категории, гл. специалист по клинической онкологии СПб ГБУЗ ГКОД. ORCID: 0000-0003-4447-9458

Зинькевич Максим Вячеславович – канд. мед. наук, зав. поликлиническим отд-нием ГБУЗ ЛОКОД

Казьмин Александр Иванович – канд. мед. наук, зав. отд-нием, врач-онколог БУЗ ВО ВОКОД

Волконский Михаил Викторович – зав. дневным стационаром ГБУЗ «МГОБ №62». ORCID: 0000-0003-4060-5015

Воронкова Лия Михайловна – зав. отд-нием химиотерапии, врач-онколог ГБУЗ РОД

Карпова Анастасия Сергеевна – врач-онколог ГУЗ КОД

Малейко Михаил Леонидович – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУ РО «Онкодиспансер, г. Шахты»

Горшенина Мария Николаевна – зав. отд-нием дневного стационара при поликлинике, врач-онколог ГБУ РМЗ РОД

Крючкова Елена Ивановна – зав. химиотерапевтическим отд-нием ОГБУЗ СОКОД

Моисеенко Федор Владимирович – д-р мед. наук, зав. онкологическим химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапии) отд-нием №1 ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). ORCID: 0000-0003-2544-9042

Мурзина Юлия Ивановна – врач-химиотерапевт отд-ния химиотерапии ОГБУЗ «Онкологический диспансер»

Мусин Шамиль Исмагилович – зав. отд-нием, врач-онколог ГАУЗ РКОД

Yuliya V. Kostalanova – Cand. Sci. (Med.), Samara Regional Clinical Oncology Dispensary

Marina V. Bogacheva – Oncologist, Vologda Regional Clinical Hospital №2

Natalia V. Zhukova – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University, City Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0002-0619-2205

Rashida V. Orlova – D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0003-4447-9458

Maksim V. Zinkevich – Cand. Sci. (Med.), Leningrad Regional Clinical Oncology Dispensary

Aleksandr I. Kazmin – Cand. Sci. (Med.), Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary

Mikhail V. Volkonskiy – Head of the Day Hospital, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0003-4060-5015

Liya M. Voronkova – Department Head, Republican Oncological Dispensary

Anastasiya S. Karpova – Oncologist, Trans-Baikal Regional Oncological Dispensary

Mikhail L. Maleyko – Cand. Sci. (Med.), Oncological Dispensary

Mariya N. Gorshenina – Department Head, Republican Oncological Dispensary

Elena I. Kryuchkova – Department Head, Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary

Fedor V. Moiseenko – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology). ORCID: 0000-0003-2544-9042

Yuliya I. Murzina – Chemotherapist, Oncological Dispensary

Shamil I. Musin – Department Head, Republican Clinical Oncology Center

- ⁴⁹ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия;
- ⁵⁰ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;
- ⁵¹КГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Республики Хакасия, Комсомольск-на-Амуре, Россия;
- ⁵²ГБУЗ РА «Адыгейский республиканский клинический онкологический диспансер им. М.Х. Ашхамафа», Майкоп, Россия;
- ⁵³ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», Иваново, Россия;
- ⁵⁴Набережночелнинский онкологический диспансер – филиал ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Набережные Челны, Россия;
- ⁵⁵ГБУЗ «Новгородский областной клинический онкологический диспансер», Великий Новгород, Россия;
- ⁵⁶КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия;
- ⁵⁷ГБУЗ «Мурманский областной онкологический диспансер», Мурманск, Россия;
- ⁵⁸ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия;
- ⁵⁹Клиники Лядова, Химки, Россия;
- ⁶⁰ГАУЗ «Брянский областной онкологический диспансер», Брянск, Россия;
- ⁶¹ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия;
- ⁶²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;
- ⁶³ГБУЗ «Камчатский краевой онкологический диспансер», Петропавловск-Камчатский, Россия;
- ⁶⁴ГБУЗ МО «Красногорская городская больница №1», Красногорск, Россия;
- ⁶⁵ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия;
- ⁶⁶ОГАУЗ ТО «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия;
- ⁶⁷ГБУ РД «Республиканский онкологический центр», Махачкала, Россия;
- ⁶⁸ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия;
- ⁶⁹ГБУЗ РМ «Республиканский онкологический диспансер», Саранск, Россия;
- ⁷⁰ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия;
- ⁷¹КОГКБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии», Киров, Россия;
- ⁷²ГБУЗ «Бурятский республиканский клинический онкологический диспансер», Улан-Удэ, Россия;
- ⁷³ГБУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия;
- ⁷⁴Альметьевский филиал ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Альметьевск, Россия;
- ⁷⁵ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Ингушетия, Назрань, Россия;
- ⁷⁶Новокузнецкий филиал ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Новокузнецк, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

Оглоблин Андрей Николаевич – зав. химиотерапевтическим отд-нием БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер»

Перминова Мария Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ «ККОД им. М.С. Раппопорта»

Думбрава Регина Анатольевна – врач-химиотерапевт ГБУЗ ПКОД

Емельянов Сергей Анатольевич – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 БУЗ УР «РКОД им. С.Г. Примушко»

Проценко Светлана Анатольевна – зав. отд-нием химиотерапии и инновационных технологий, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД. ORCID: 0000-0003-0996-5995

Тарасова Анна Владимировна – зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ СОКОД

Шахнович Елена Борисовна – врач-химиотерапевт ГБУЗ МО «Королевская городская больница»

Демченкова Марина Викторовна – врач-онколог ГБУЗ ИООД

Лозовская Юлия Александровна – врач-онколог ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Мусаева Хеди Салмановна – зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 Центра онкологии «АйМед»

Павлова Елена Михайловна – зав. дневным стационаром отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии, врач-онколог БУЗ ВО ВООД

Скотников Роман Александрович – врач-онколог ГУЗ ТОКОД

Чернова Вера Васильевна – врач-онколог ГБУ РО ОКОД

Andrey N. Ogloblin – Department Head, Oryol Oncological Dispensary

Mariya S. Perminova – Oncologist, Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary

Regina A. Dumbrava – Chemotherapist, Primorsky Regional Oncological Dispensary

Sergey A. Emelyanov – Department Head, Primushko Republican Clinical Oncological Dispensary

Svetlana A. Protsenko – Department Head, Petrov National Medical Research Center of Oncology

Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Center. ORCID: 0000-0003-0996-5995

Anna V. Tarasova – Department Head, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary

Elena B. Shakhnovich – Chemotherapist, Korolyov City Hospital

Marina V. Demchenkova – Oncologist, Irkutsk Regional Oncological Dispensary

Yuliya A. Lozovskaya – Oncologist, Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center

Khedi S. Musaeva – Department Head, Oncology Center "AiMed"

Elena M. Pavlova – Head of the Day Hospital, Vologda Regional Oncological Dispensary

Roman A. Skotnikov – Oncologist, Tula Regional Clinical Oncological Dispensary

Vera V. Chernova – Oncologist, Regional Clinical Oncological Dispensary

Аннотация

Обоснование. Использование новых лекарственных препаратов из группы ингибиторов контрольных точек иммунного ответа кардинально изменило прогноз жизни пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой. Разработка, исследование и регистрация нового оригинального ингибитора PD1 в России в 2020 г. побудили профессиональное сообщество провести проспективное наблюдательное исследование на территории Российской Федерации, чтобы оценить эффективность и безопасность использования пролголимаба в реальной практике, поскольку пациенты реальной практики отличаются от рафинированной популяции в клинических исследованиях.

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии пролголимабом у больных метастатической и/или неоперабельной меланомой в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В период с октября 2020 по октябрь 2022 г. в исследование включены 700 пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой, получающих пролголимаб в рамках реальной клинической практики в онкологических учреждениях различного уровня на территории РФ. Основные критерии включения: морфологически подтвержденный диагноз меланомы, метастатическая и/или неоперабельная форма, проведение лекарственной терапии пролголимабом вне рамок клинических исследований, наличие подписанной формы информированного согласия пациентом. Основным критерием оценки эффективности терапии считалась частота объективных ответов (ЧОО), а критерием безопасности – частота развития нежелательных явлений 3–4-й степени. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS 20.0.

Результаты. ЧОО среди пациентов с меланомой кожи, получающих пролголимаб в рамках 1-й линии терапии ($n=207/337$), составила 48,3% ($n=100$), стабилизация заболевания – 30,4% ($n=63$), и прогрессирование зарегистрировано у 21,3% ($n=44$) пациентов. При анализе значимости различий между пациентами с наличием/отсутствием мутации в гене *BRAF* и ответом на терапию статистически значимых различий не получено, хотя ЧОО оказалась выше у пациентов с мутацией в гене *BRAF*: ЧОО при наличии мутации в гене *BRAF* составила 57,9% ($n=33$), а у пациентов с отсутствием мутации в гене *BRAF* – 44,4% ($n=52$; $p=0,222$). При медиане наблюдения 5 мес медиана ВБП составила 10 мес (95% доверительный интервал 7,35–12,64). Частота нежелательных явлений 3–4-й степени по СТАЕ 5.0, связанных с лечением, составила 2% ($n=12$), в то время как 1–2-й степени – 12% ($n=82$).

Заключение. Полученные результаты подтверждают непосредственную высокую эффективность и удовлетворительную переносимость терапии пролголимабом у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой в реальной практике. Не получено статистически значимых различий в ЧОО между пациентами с наличием мутации в гене *BRAF* или ее отсутствием.

Ключевые слова: метастатическая меланома, пролголимаб, анти-PD1, проспективное наблюдательное исследование, *BRAF*, FORA, меланома кожи

Для цитирования: Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., Дергунов А.С., Гольдшмидт П.Р., Сайдуллаева А.Ф., Богачева Д.В., Яворская М.А., Азанов А.З., Феденко А.А., Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Бабина К.Г., Кузеванова Е.А., Жукова Л.Г., Феоктистова П.С., Польшина Н.И., Пеганова Е.В., Шикина В.Е., Соболев М.М., Мионов О.В., Ващенко В.А., Ершова М.М., Межуева А.О., Орлова С.А., Танцырев Д.А., Таскина Д.К., Тетерич А.А., Карабина Е.В., Косталанова Ю.В., Богачева М.В., Жукова Н.В., Орлова Р.В., Зинькевич М.В., Казьмин А.И., Волконский М.В., Воронкова Л.М., Карпова А.С., Малейко М.Л., Горшенина М.Н., Крючкова Е.И., Моисеенко Ф.В., Мурзина Ю.И., Мусин Ш.И., Оглоблин А.Н., Перминова М.С., Думбравы Р.А., Емельянов С.А., Проценко С.А., Султанбаев А.В., Тарасова А.В., Шахнович Е.Б., Демченкова М.В., Лозовская Ю.А., Мусаева Х.С., Павлова Е.М., Скотников Р.А., Чернова В.В., Чичканова А.С., Ахматова А.М., Зафиров М.А., Мищенко А.А., Овсиенко Е.Н., Петрухненко В.А., Сюсюкайлова О.А., Тюгина Я.А., Шумилкина Е.А., Строяковский Д.Л., Юрченков А.Н., Балдин П.Л., Белова А.С., Дидук О.В., Коноваева Е.А., Лебедева Л.Н., Ли Я.А., Маштапа В.В., Мироненкова Я.А., Наровенкова К.В., Павликова О.А., Парсаданова Э.Л., Пимонова И.С., Ружникова А.А., Сивунова И.Д., Соловьева Е.П., Соснин М.И., Темирсултанова Т.Х., Тюлегенова М.Ж., Ходкевич А.В., Шакурова Н.Р., Эфендиева С.Н., Авагимян К.Л., Анохина Е.П., Антошкина М.И., Борзяница С.М., Джентемиров С.К., Дмитроченко М.В., Железняк А.В., Комоза Ю.В., Копанев А.С., Корниенко Т.И., Красильникова М.А., Лухманова Д.А., Мазур Н.С., Маркина П.М., Митапов Ж.С., Осодоева С.Н., Прокопенко И.А., Радюкова И.М., Рамазанова М.С., Сафарова А.Р., Сафронова М.А., Хабриева Х.М., Цыганкова Н.С., Чермакова К.В., Чиркова Т.А., Самойленко И.В., Назарова В.В., Ахметьянова А.Е., Демидов Л.В. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORteca Real practice Assessment». Современная Онкология. 2022;24(4):413–425. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202035

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Чичканова Ангелина Семеновна – зав. дневным стационаром химиотерапии стационара №1 ГБУЗ НО НОКОД

Ахматова Адина Мусаевна – врач-онколог ГБУЗ «Онкологический диспансер»

Зафиров М.А. – рук. химиотерапевтической службы ГБУЗ СО СООД

Мищенко Андрей Андреевич – зав. дневным стационаром ГБУЗ ПКООД

Овсиенко Елена Николаевна – зав. отд.-нием химиотерапии БУЗ УР «РКОД им. С.Г. Примушко»

Петрухненко Виктория Александровна – зав. химиотерапевтическим отд.-нием КГБУЗ ОД

Сюсюкайлова Оксана Анатольевна – зав. отд.-нием дневного стационара ГБУЗ РА «АРКОД им. М.Х. Ашхамфа»

Тюгина Яна Александровна – врач-онколог, химиотерапевт, зав. дневным отд.-нием химиотерапии ОБУЗ ИвООД

Шумилкина Елена Александровна – врач-онколог АУ РКОД

Строяковский Даниил Львович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ «МГОБ №62». ORCID: 0000-0003-1973-1092

Юрченков Александр Николаевич – канд. мед. наук, врач-онколог отд.-ния химиотерапии ГБУЗ «МГОБ №62»

Балдин Павел Леонидович – врач-химиотерапевт Набережночелнинского онкологического диспансера – филиала ГБУЗ РКОД

Angelina S. Chichkanova – Head of the Day Hospital, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center

Adina M. Akhmatova – Oncologist, Oncological Dispensary

Marina A. Zafirova – Head of Chemotherapy Service, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary

Andrey A. Mischenko – Head of the Day Hospital, Primorsky Regional Oncological Dispensary

Elena N. Ovsienko – Department Head, Primushko Republican Clinical Oncological Dispensary

Viktoriya A. Petrukhnenko – Department Head, Oncological Dispensary

Oksana A. Syusyukaylova – Department Head, Ashkhamaf Adyghe Republican Clinical Oncology Center

Yana A. Tyugina – Oncologist, Ivanovo Regional Oncological Dispensary

Elena A. Shumilkina – Oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary

Daniil L. Stroyakovskiy – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0003-1973-1092

Aleksandr N. Yurchenkov – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital №62

Pavel L. Baldin – Chemotherapist, Naberezhnye Chelny Oncological Dispensary – branch of the Republican Clinical Oncological Dispensary

Real-world efficacy of the first line therapy with prolgolimab in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORteca Real practice Assessment) observational study

Kristina V. Orlova^{✉1}, Mikhail Fedyanin¹⁻³, Konstantin E. Simanenko⁴, Aleksandr S. Dergunov⁵, Petr R. Goldshmidt⁶, Aleksandra F. Saydullaeva⁵, Darya V. Bogacheva⁷, Marina A. Yavorskaya⁸, Artur Z. Azanov⁹, Alexander A. Fedenko¹⁰, Larisa V. Bolotina¹⁰, Tatyana I. Deshkina¹⁰, Kseniya G. Babina¹¹, Ekaterina A. Kuzevanova¹², Liudmila G. Zhukova¹³, Polina S. Feoktistova¹³, Natalya I. Polshina¹³, Ekaterina V. Peganova¹⁴, Valentina E. Shikina¹⁵, Maksim M. Sobolev¹⁶, Oleg V. Mironov¹⁷, Vera A. Vaschenko¹⁸, Mariya M. Ershova¹⁹, Agniya O. Mezhueva², Svetlana A. Orlova²⁰, Denis A. Tantsyrev²¹, Darya K. Taskina²², Antonina A. Teterich²³, Elena V. Karabina²⁴, Yuliya V. Kostalanova²⁵, Marina V. Bogacheva²⁶, Natalia V. Zhukova^{27,28}, Rashida V. Orlova²⁸, Maksim V. Zinkevich²⁹, Aleksandr I. Kazmin⁷, Mikhail V. Volkonskiy³⁰, Liya M. Voronkova³¹, Anastasiya S. Karpova³², Mikhail L. Maleyko³³, Mariya N. Gorshenina³⁴, Elena I. Kryuchkova³⁵, Fedor V. Moiseenko³⁶, Yuliya I. Murzina³⁷, Shamil I. Musin³⁸, Andrey N. Ogloblin³⁹, Mariya S. Perminova⁹, Regina A. Dumbrava⁴⁰, Sergey A. Emelyanov⁴¹, Svetlana A. Protsenko⁴², Alexander V. Sultanbaev³⁸, Anna V. Tarasova²⁵, Elena B. Shakhnovich⁴³, Marina V. Demchenkova⁴⁴, Yuliya A. Lozovskaya⁴⁵, Khedi S. Musaeva⁴⁶, Elena M. Pavlova⁴⁷, Roman A. Skotnikov²⁴, Vera V. Chernova⁴⁸, Angelina S. Chichkanova⁴⁹, Adina M. Akhmatova⁵⁰, Marina A. Zafirova¹⁹, Andrey A. Mischenko⁴⁰, Elena N. Ovsienko⁴¹, Viktoriya A. Petrukhnenko⁵¹, Oksana A. Syusyukaylova⁵², Yana A. Tyugina⁵³, Elena A. Shumilkina²⁰, Daniil L. Stroyakovskiy³⁰, Aleksandr N. Yurchenkov³⁰, Pavel L. Baldin⁵⁴, Anastasiya S. Belova⁵⁵, Olga V. Diduk⁵⁶, Elena A. Konovalova⁵⁷, Lyudmila N. Lebedeva⁵⁸, Yaroslav A. Li⁵⁹, Viktoriya V. Mashtapa⁴⁵, Yana A. Mironenkova⁴⁷, Kristina V. Narovenkova⁶⁰, Olga A. Pavlikova³⁴, Elvira L. Parsadanova⁶¹, Irina S. Pimonova⁶², Anna A. Ruzhnikova⁵⁸, Irina D. Sivunova⁶³, Ekaterina P. Soloveva⁵⁸, Maksim I. Sosnin⁶⁴, Toita Kh. Temirsultanova⁴⁶, Makhabbat Zh. Tyulegenova⁶⁵, Aleksandra V. Khodkevich⁶⁰, Nadezhda R. Shakurova⁶⁶, Sureya N. Efendieva⁶⁷, Karine L. Avagimyan⁴⁵, Ekaterina P. Anokhina⁶⁸, Mariya I. Antoshkina⁶⁹, Stanislav M. Borzyanitsa⁹, Samir K. Dzhenemirov⁷⁰, Marina V. Dmitrochenko³⁵, Alla V. Zheleznyak⁴⁹, Yuliya V. Komoza⁶⁰, Aleksandr S. Kopanev⁷¹, Tatyana I. Kornienko¹⁷, Margarita A. Krasilnikova⁹, Darya A. Lukhmanova⁶⁸, Natalya S. Mazur¹⁹, Polina M. Markina⁴⁹, Zhargal S. Mitapov⁷², Svetlana N. Osodoeva⁷², Irina A. Prokopenko⁴⁵, Irina M. Radyukova⁷³, Madina S. Ramazanova⁷¹, Alfiya R. Safarova⁷⁴, Mariya A. Safronova³⁵, Khalimat M. Khabrieva⁷⁵, Natalya S. Tsygankova³⁵, Kseniya V. Chermakova⁴⁵, Tatyana A. Chirkova⁷⁶, Igor V. Samoylenko¹, Valeria V. Nazarova¹, Angelina E. Akhmetyanova¹, Lev V. Demidov¹

Информация об авторах / Information about the authors

Белова Анастасия Сергеевна – врач-онколог ГОБУЗ НОКОД

Дидук Ольга Викторовна – врач-онколог КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского»

Коновалова Елена Александровна – зав. отд.-нием дневного стационара ГОБУЗ МООД

Лебедева Людмила Николаевна – врач-онколог ГБУ АО АКОД

Ли Ярослав Андреевич – онколог, химиотерапевт, «Клиники Лядова»

Маштапа Виктория Валерьевна – врач-онколог ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Мироненкова Яна Александровна – врач-онколог БУЗ ВО ВООД

Нарovenkova Кристина Васильевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Павликова Ольга Аркадьевна – врач-онколог ГБУ РМЗ РОД

Парсаданова Эльвира Левоновна – врач-химиотерапевт, зав. дневным отд.-нием Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер»

Пимонова Ирина Сергеевна – врач-онколог МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Ружникова Анна Алексеевна – врач-онколог ГБУ АО АКОД

Сивунова Ирина Догувна – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ККОД

Соловьева Екатерина Петровна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУ АО АКОД

Anastasiya S. Belova – Oncologist, Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary

Olga V. Diduk – Oncologist, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

Elena A. Konovalova – Department Head, Murmansk Regional Oncological Dispensary

Lyudmila N. Lebedeva – Oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

Yaroslav A. Li – Oncologist, Clinic Lyadov

Viktoriya V. Mashtapa – Oncologist, Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center

Yana A. Mironenkova – Oncologist, Vologda Regional Oncological Dispensary

Kristina V. Narovenkova – Oncologist, Bryansk Regional Oncological Dispensary

Olga A. Pavlikova – Oncologist, Republican Oncological Dispensary

Elvira L. Parsadanova – Chemotherapist, Sakhalin Regional Oncological Dispensary

Irina S. Pimonova – Oncologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center

Anna A. Ruzhnikova – Oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

Irina D. Sivunova – Department Head, Kamchatka Regional Oncology Center

Ekaterina P. Soloveva – Cand. Sci. (Med.), Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

- ¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;
- ²Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia;
- ³Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;
- ⁴Lipetsk Regional Oncological Dispensary, Lipetsk, Russia;
- ⁵Tver Regional Clinical Oncological Dispensary, Tver, Russia;
- ⁶Oncological Dispensary, Rostov-on-Don, Russia;
- ⁷Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary, Voronezh, Russia;
- ⁸Oncological Dispensary №2, Sochi, Russia;
- ⁹Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo, Russia;
- ¹⁰Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;
- ¹¹Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia;
- ¹²Regional Clinical Oncological Dispensary, Saratov, Russia;
- ¹³Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;
- ¹⁴Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia;
- ¹⁵Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;
- ¹⁶City Clinical Oncology Hospital №1, Moscow, Russia;
- ¹⁷Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;
- ¹⁸Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma, Russia;
- ¹⁹Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg, Russia;
- ²⁰Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia;
- ²¹Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russia;
- ²²Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;
- ²³Belgorod Regional Oncological Dispensary, Belgorod, Russia;
- ²⁴Tula Regional Clinical Oncological Dispensary, Tula, Russia;
- ²⁵Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia;
- ²⁶Vologda Regional Clinical Hospital №2, Vologda, Russia;
- ²⁷Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;
- ²⁸City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia;
- ²⁹Leningrad Regional Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia;
- ³⁰Moscow City Oncological Hospital №62, Moscow, Russia;
- ³¹Republican Oncological Dispensary, Vladikavkaz, Russia;
- ³²Trans-Baikal Regional Oncological Dispensary, Chita, Russia;
- ³³Oncological Dispensary, Shakhty, Russia;
- ³⁴Republican Oncological Dispensary, Yoshkar-Ola, Russia;
- ³⁵Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary, Smolensk, Russia;
- ³⁶Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), Saint Petersburg, Russia;
- ³⁷Oncological Dispensary, Birobidzhan, Russia;
- ³⁸Republican Clinical Oncology Center, Ufa, Russia;

Информация об авторах / Information about the authors

Соснин Максим Игоревич – врач-онколог ГБУЗ МО «КГБ №1»

Темирсултанова Тоита Хасановна – зав. химиотерапевтическим отд-нием №2 Центра онкологии «АйМед»

Тюлегенова Махаббат Жикписбаевна – зав. дневным стационаром химиотерапии стационара №1 ГБУЗ ООКОД

Ходкевич Александра Васильевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Шакурова Надежда Ревгатовна – врач-онколог ОГАУЗ ТО ТООД

Эфендиева Сурей Наджудлаховна – зам. глав. врача по лечебной части, зав. круглосуточным химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ РД РОД

Авагимян Каринэ Левоньевна – врач-онколог ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Анохина Екатерина Павловна – врач-онколог ГУЗ ОКОД

Антошкина Мария Ивановна – врач-онколог ГБУЗ РМ РОД

Борзяница Станислав Михайлович – врач-химиотерапевт ГБУЗ «ККОД им. М.С. Раппопорта»

Джентемиров Самир Кайтарбиевич – врач-химиотерапевт ГБУЗ СК СККОД

Maksim I. Sosnin – Oncologist, Krasnogorsk City Hospital №1

Toita Kh. Temirsultanova – Department Head, Oncology Center "AiMed"

Makhabbat Zh. Tyulegenova – Head of the Day Hospital, Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary

Aleksandra V. Khodkevich – Oncologist, Bryansk Regional Oncological Dispensary

Nadezhda R. Shakurova – Oncologist, Tomsk Regional Oncological Dispensary

Sureya N. Efendieva – Deputy Chief Doctor, Republican Cancer Center

Karine L. Avagimyan – Oncologist, Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center

Ekaterina P. Anokhina – Oncologist, Regional Clinical Oncology Dispensary

Mariya I. Antoshkina – Oncologist, Republican Oncological Dispensary

Stanislav M. Borzyanitsa – Chemotherapist, Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary

Samir K. Dzhenemirov – Chemotherapist, Stavropol Regional Clinical Oncology Center

- ³⁹Oryol Oncological Dispensary, Oryol, Russia;
- ⁴⁰Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;
- ⁴¹Primushko Republican Clinical Oncological Dispensary, Izhevsk, Russia;
- ⁴²Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;
- ⁴³Korolyov City Hospital, Korolyov, Russia;
- ⁴⁴Irkutsk Regional Oncological Dispensary, Irkutsk, Russia;
- ⁴⁵Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center, Kursk, Russia;
- ⁴⁶Oncology Center "AiMed", Grozny, Russia;
- ⁴⁷Vologda Regional Oncological Dispensary, Vologda, Russia;
- ⁴⁸Regional Clinical Oncological Dispensary, Ryazan, Russia;
- ⁴⁹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, Nizhny Novgorod, Russia;
- ⁵⁰Oncological Dispensary, Nalchik, Russia;
- ⁵¹Oncological Dispensary, Komsomolsk-on-Amur, Russia;
- ⁵²Ashkhamaf Adygei Republican Clinical Oncology Center, Maykop, Russia;
- ⁵³Ivanovo Regional Oncological Dispensary, Ivanovo, Russia;
- ⁵⁴Naberezhnye Chelny Oncological Dispensary – branch of the Republican Clinical Oncological Dispensary, Naberezhnye Chelny, Russia;
- ⁵⁵Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Veliky Novgorod, Russia;
- ⁵⁶Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Krasnoyarsk, Russia;
- ⁵⁷Murmansk Regional Oncological Dispensary, Murmansk, Russia;
- ⁵⁸Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary, Arkhangelsk, Russia;
- ⁵⁹Clinic Lyadov, Khimki, Russia;
- ⁶⁰Bryansk Regional Oncological Dispensary, Bryansk, Russia;
- ⁶¹Sakhalin Regional Oncological Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;
- ⁶²Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;
- ⁶³Kamchatka Regional Oncology Center, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia;
- ⁶⁴Krasnogorsk City Hospital №1, Krasnogorsk, Russia;
- ⁶⁵Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, Orenburg, Russia;
- ⁶⁶Tomsk Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia;
- ⁶⁷Republican Cancer Center, Makhachkala, Russia;
- ⁶⁸Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia;
- ⁶⁹Republican Oncological Dispensary, Saransk, Russia;
- ⁷⁰Stavropol Regional Clinical Oncology Center, Stavropol, Russia;
- ⁷¹Center of Oncology and Medical Radiology, Kirov, Russia;
- ⁷²Buryat Republican Clinical Oncological Dispensary, Ulan-Ude, Russia;
- ⁷³Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia;
- ⁷⁴Almetyevsk branch of the Republican Clinical Oncological Dispensary, Almetyevsk, Russia;
- ⁷⁵Republican Oncological Dispensary of the Republic of Ingushetia, Nazran, Russia;
- ⁷⁶Rappoport Novokuznetsk branch of the Kuzbass Clinical Oncological Dispensary, Novokuznetsk, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

Дмитроченко Марина Владимировна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Marina V. Dmitrochenko – Oncologist, Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary

Железняк Алла Викторовна – врач-химиотерапевт ГБУЗ НО НОКОД

Alla V. Zheleznyak – Chemotherapist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center

Комоза Юлия Валерьевна – врач-онколог химиотерапевтического отделения ГАУЗ БООД

Yuliya V. Komoza – Oncologist, Bryansk Regional Oncological Dispensary

Копанев Александр Сергеевич – врач-онколог КОГКБУЗ ЦОМР

Aleksandr S. Kopanев – Oncologist, Center of Oncology and Medical Radiology

Корниенко Татьяна Ивановна – врач-онколог ГБУЗ ТООКД

Tatyana I. Kornienko – Oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary

Красильникова Маргарита Андреевна – зав. дневным стационаром ГБУЗ «ККОД им. М.С. Раппопорта»

Margarita A. Krasilnikova – Head of the Day Hospital, Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary

Лухманова Дарья Александровна – врач-онколог ГУЗ ОКОД

Darya A. Lukhmanova – Oncologist, Regional Clinical Oncology Dispensary

Мазур Наталья Сергеевна – врач-онколог ГАУЗ СО СООД

Natalya S. Mazur – Oncologist, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary

Маркина Полина Михайловна – врач-онколог ГБУЗ НО НОКОД

Polina M. Markina – Oncologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center

Митапов Жаргал Сергеевич – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГБУЗ БРКОД

Zhargal S. Mitapov – Department Head, Buryat Republican Clinical Oncological Dispensary

Осодоева Светлана Николаевна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ГБУЗ БРКОД

Svetlana N. Osodoeva – Department Head, Buryat Republican Clinical Oncological Dispensary

Abstract

Background. Novel agents – immune checkpoint inhibitors – fundamentally changed the prognosis for life in patients with metastatic and/or inoperable melanoma. The development, studies, and approval of a new original PD1 inhibitor in Russia in 2020 prompted the professional community to conduct a prospective observational study in the Russian Federation to assess the real-world efficacy and safety of prolgolimab, as real-world patients differ from the refined population in clinical trials.

Aim. To evaluate the real-world efficacy and safety of prolgolimab in patients with metastatic and/or inoperable melanoma.

Materials and methods. From October 2020 to October 2022, the study enrolled 700 patients with metastatic and/or inoperable melanoma receiving prolgolimab in real clinical settings in oncological institutions of various levels in the Russian Federation. The main inclusion criteria were: pathology-confirmed diagnosis of melanoma, metastatic and/or inoperable type, use of prolgolimab outside of clinical trials, and signed informed consent by the patient. Objective response rate (ORR) was considered the main criterion for evaluating the efficacy of therapy, and the safety criterion was the incidence of grade 3–4 adverse events. Statistical analysis was performed using the SPSS 20.0 software package.

Results. The ORR for patients with skin melanoma treated with prolgolimab in the first line therapy ($n = 207/337$) was 48.3% ($n = 100$), the disease stabilization was reported in 30.4% ($n = 63$), and progression in 21.3% ($n = 44$) of patients. There were no significant differences in response to therapy between patients with/without *BRAF* mutation, although ORR was higher in patients with *BRAF* mutation: the ORR for patients with *BRAF* mutation was 57.9% ($n = 33$), and for *BRAF* non-mutated patients, 44.4% ($n = 52$; $p = 0.222$). At a median follow-up of 5 months, the median PFS was 10 months (95% confidence interval 7.35–12.64). The incidence of grade 3–4 treatment-related adverse events according to CTCAE 5.0 was 2% ($n = 12$), and 12% ($n = 82$) for grade 1–2 adverse events.

Conclusion. The results confirm the high efficacy and satisfactory tolerability of prolgolimab in patients with metastatic and/or inoperable melanoma in real-world settings. There were no significant differences in ORR between patients with or without *BRAF* mutation.

Keywords: metastatic melanoma, prolgolimab, anti-PD1, prospective observational study, *BRAF*, FORA, skin melanoma

For citation: Orlova KV, Fedyanin M, Simanenkoy KE, Dergunov AS, Goldshmidt PR, Saydullaeva AF, Bogacheva DV, Yavorskaya MA, Azanov AZ, Fedenko AA, Bolotina LV, Deshkina TI, Babina KG, Kuzevanova EA, Zhukova LG, Feoktistova PS, Polshina NI, Peganova EV, Shikina VE, Sobolev MM, Mironov OV, Vaschenko VA, Ershova MM, Mezhuva AO, Orlova SA, Tantsyrev DA, Taskina DK, Teterich AA, Karabina EV, Kostalanova YuV, Bogacheva MV, Zhukova NV, Orlova RV, Zinkevich MV, Kazmin AI, Volkonskiy MV, Voronkova LM, Karpova AS, Maleyko ML, Gorshenina MN, Kryuchkova EI, Moiseenko FV, Murzina Yul, Musin SI, Ogloblin AN, Perminova MS, Dumbrava RA, Emelyanov SA, Protsenko SA, Sultanbaev AV, Tarasova AV, Shakhnovich EB, Demchenkova MV, Lozovskaya YuA, Musaeva KhS, Pavlova EM, Skotnikov RA, Chernova VV, Chichkanova AS, Akhmatova AM, Zafirova MA, Mischenko AA, Ovsienko EN, Petrukhnenko VA, Syusyukaylova OA, Tyugina YaA, Shumilkina EA, Stroyakovskiy DL, Yurchenkov AN, Baldin PL, Belova AS, Diduk OV, Konovalova EA, Lebedeva LN, Li YaA, Mashtapa VV, Mironenkova YaA, Narovenkova KV, Pavlikova OA, Parsadanova EL, Pimonova IS, Ruzhnikova AA, Sivunova ID, Soloveva EP, Sosnin MI, Temirsultanova TKh, Tyulegenova MZh, Khodkevich AV, Shakurova NR, Efendieva SN, Avagimyan KL, Anokhina EP, Antoshkina MI, Borzyanitsa SM, Dzhenemirov SK, Dmitrochenko MV, Zheleznyak AV, Komoza YuV, Kopanov AS, Kornienko TI, Krasilnikova MA, Lukhmanova DA, Mazur NS, Markina PM, Mitapov ZhS, Osodoeva SN, Prokopenko IA, Radyukova IM, Ramazanov MS, Safranova AR, Safronova MA, Khabrieva KM, Tsygankova NS, Chermakova KV, Chirkova TA, Samoylenko IV, Nazarova VV, Akhmetyanova AE, Demidov LV. Real-world efficacy of the first line therapy with prolgolimab in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORteca Real practice Assessment) observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):413–425. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202035

Информация об авторах / Information about the authors

Прокопенко Ирина Александровна – зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Радюкова Ирина Михайловна – зав. отд-нием химиотерапии БУЗ ОО КОД

Рамазанова Мадина Султановна – зав.отд-нием химиотерапии КОГКБУЗ ЦОМР

Сафарова Альфия Риядовна – врач-химиотерапевт Альметьевского филиала ГАУЗ РКОД

Сафронова Мария Александровна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Хабриева Халимат Мухарбековна – врач-онколог ГБУ РОД

Цыганкова Наталья Сергеевна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Чермакова Ксения Вадимовна – врач-онколог ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Чиркова Татьяна Александровна – зав. отд-нием химиотерапии Новокузнецкого филиала ГБУЗ «НККО им. М.С. Раппопорта»

Самойленко Игорь Вячеславович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7150-5071

Назарова Валерия Витальевна – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-0532-6061

Ахметьянова Ангелина Евгеньевна – аспирант отд-ния онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Демидов Лев Вадимович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-8562-6082

Irina A. Prokopenko – Department Head, Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center

Irina M. Radyukova – Department Head, Clinical Oncological Dispensary

Madina S. Ramazanov – Department Head, Center of Oncology and Medical Radiology

Alfiya R. Safarova – Chemotherapist, Almet'yevsk branch of the Republican Clinical Oncological Dispensary

Mariya A. Safronova – Oncologist, Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary

Khalimat M. Khabrieva – Oncologist, Republican Oncological Dispensary of the Republic of Ingushetia

Natalya S. Tsygankova – Oncologist, Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary

Kseniya V. Chermakova – Oncologist, Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center

Tatyana A. Chirkova – Department Head, Rappoport Novokuznetsk branch of the Kuzbass Clinical Oncological Dispensary

Igor V. Samoylenko – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7150-5071

Valeria V. Nazarova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-0532-6061

Angelina E. Akhmetyanova – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Lev V. Demidov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-8562-6082

Введение

Меланома кожи занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и 6-е место среди женщин, составив 7% (60 190 новых случаев) и 4% (40 160 случаев) в 2020 г. соответственно, по данным Национального института рака США и базы данных по оценке выживаемости, эпидемиологии и конечным результатам (SEER) [1]. При этом предполагаемый прогноз заболеваемости и смертности от рака в США до 2040 г. свидетельствует о том, что меланома кожи займет 1-е место в структуре заболеваемости среди мужчин с числом новых случаев, которое увеличится с 60 тыс. в 2020 г. до 127 тыс. в 2040 г., и 4-е место среди женщин – с 40 тыс. до 92 тыс. новых случаев соответственно, уступая лишь раку молочной железы, раку легкого и раку тела матки [2].

Достижения последних 10 лет в области лекарственной терапии меланомы позволили значимо увеличить продолжительность жизни пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой. И если раньше данное заболевание считалось неизлечимым, с медианой общей выживаемости (ОВ) при метастатической форме не более 6–9 мес и показателями 5-летней ОВ, не превышавшей 10%, то на сегодняшний день благодаря успехам лекарственной терапии удается достичь 5-летней ОВ на уровне 30–35% при использовании таргетной терапии (анти-BRAF/анти-MEK) и на уровне 50–60% при использовании комбинированной иммунотерапии (анти-CTLA-4/анти-PD1) в 1-й линии соответственно [3, 4].

Вне зависимости от наличия мутации в гене *BRAF V600* (и других мутаций) приоритетным лечением 1-й и последующих линий терапии в отсутствие висцерального криза является назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа: терапия анти-PD1 ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом, что, по данным рандомизированных исследований, у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой увеличивает общую и безрецидивную выживаемость независимо от уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках [5].

В 2020 г. в России зарегистрирован первый российский оригинальный ингибитор контрольной точки PD1 – пролголимаб, вошедший в клинические рекомендации по лечению пациентов с меланомой в 2020 г. [6] и списки жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в 2021 г. [7]. Регистрация пролголимаба основана на результатах многоцентрового клинического исследования MIRACULUM, в рамках которого пациенты получали терапию пролголимабом в дозе 1 мг/кг каждые 2 нед (1-я группа) или 3 мг/кг каждые 3 нед (2-я группа). С августа 2017 по март 2018 г. включены 126 пациентов в 2 группы. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 38,1% (1-я группа) и 28,6% (2-я группа) при медиане наблюдения 13,8 и 14,5 мес в 1 и 2-й группах соответственно. Нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени, связанные с терапией, зарегистрированы у 12,7 и 3,2% пациентов в 1 и 2-й группах соответственно. Расчетный показатель 2-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) составил 33,3% в 1-й группе и 30,2% – во 2-й группе, а 2-летней ОВ – 57,1 и 46% соответственно [8].

Однако пациенты реальной практики отличаются от рандомизированной популяции в клинических исследованиях. Так, по данным анализа Датской базы данных пациентов с меланомой, порядка 55% от общей популяции не соответствуют одному или более критериям включения в клинические исследования [9]. Всего в анализ включено 276 случаев метастатической меланомы (исключая увеальную меланому), направленных на первое онкологическое обследование в 2014 г. Проанализированы семь заранее определенных критериев, которые использовались для отбора пациентов для включения в пять рандомизированных исследований с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа III фазы [10–14]. Этими критериями стали общее состояние пациента по шкале ECOG, наличие метастатического поражения головного мозга или оболочек, любые серьезные сопутствующие заболевания, наличие аутоиммунных заболеваний и других злокачественных опухолей в анамнезе, использование им-

муносупрессивной терапии, наличие измеряемых очагов в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1. В результате данного анализа [9] 55% пациентов не соответствовали одному или нескольким критериям при первой оценке. Общее состояние пациентов по шкале ECOG ≥ 2 или активные/нелеченные метастазы в головной мозг составляли 74% случаев «неприемлемости». Медиана ОВ в группе «неподходящих» пациентов составила 5,43 мес по сравнению с 18,3 мес у «подходящих» ($p < 0,0001$, отношение рисков 2,44), что отражалось в значительно худших исходных прогностических характеристиках. Таким образом, более 1/2 пациентов в реальной клинической практике, которым назначается лечение, не участвуют в регистрационных клинических исследованиях III фазы. Это свидетельствует о недостатке в знаниях об истинной пользе и безопасности новых иммунотерапевтических средств в «реальной» (часто отягощенной) популяции пациентов и еще раз подчеркивает важность проведения наблюдательных исследований с участием всех пациентов, получающих тот или иной вариант лекарственной терапии вне рамок регистрационных исследований. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США использует данные исследований реальной клинической практики для мониторинга безопасности и НЯ после выхода на рынок препаратов, а также для принятия нормативных решений [15].

После получения регистрационного удостоверения и выхода препарата пролголимаб на рынок профессиональное сообщество в лице Ассоциации специалистов по проблемам меланомы запланировало проведение наблюдательного проспективного исследования, целью которого явилось оценить безопасность и эффективность использования препарата пролголимаб в рамках реальной клинической практики на территории Российской Федерации (NCT05120024) [16]. В данной статье представлены промежуточные данные по оценке первичных конечных точек исследования.

Материалы и методы

Основные критерии включения: морфологически подтвержденный диагноз меланомы, метастатическая и/или неоперабельная форма, проведение лекарственной терапии пролголимабом вне рамок клинических исследований, наличие подписанной формы информированного согласия пациентом. В наблюдательное исследование включены все пациенты с метастатической и/или неоперабельной меланомой, которым назначен пролголимаб и которым осуществлено хотя бы одно введение. Включались пациенты с любым типом меланомы (слизистая, увеальная меланома или меланома кожи), с любым статусом ECOG, наличием сопутствующих заболеваний, включая аутоиммунные болезни, вне зависимости от наличия метастатического поражения головного мозга, уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мутации в гене *BRAF* и др. Все пациенты – с меланомой, получающие терапию пролголимабом, в условиях реальной практики в России.

Основным критерием оценки эффективности терапии считалась ЧОО, которая рассчитывалась как доля пациентов с полным или частичным эффектом от общего числа пациентов (оценку проводили в соответствии с локальной практикой, принятой в учреждении, преимущественно RECIST 1.1).

Основным критерием безопасности считалась частота развития НЯ 3–4-й степени, которая рассчитывалась как доля пациентов с НЯ 3–4-й степени от общего числа пациентов (оценивали в соответствии с системой NCI CTCAE 5.0).

Вторичные критерии оценки эффективности: ВБП и ОВ. ВБП и ОВ анализировались с использованием метода Каплана–Мейера и указанием медианы выживаемости. ВБП считалась от даты начала терапии, при этом наступление события фиксировалось в двух случаях: при прогрессировании заболевания или при наступлении летального исхода. Ситуации, когда у пациента не зарегистрированы прогрессирование или летальный исход на момент даты последнего наблюдения, рассматривались как цензурированные события. ОВ считалась от даты начала 1-й линии терапии. План статистического

анализа предполагал оценку влияния факторов (пол, возраст, уровень ЛДГ, общее состояние по шкале ECOG, локализация первичной опухоли, статус гена *BRAF* и т.д.) на ВБП и на ОВ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (отношение рисков с 95% доверительным интервалом – ДИ). Достоверность различия выживаемости в группах пациентов оценивалась с использованием критериев χ^2 Пирсона, лог-рангового теста и критерия Кокса.

Статистическая гипотеза: нулевая гипотеза – ЧОО при применении пролголимаба в общей популяции пациентов с меланомой в реальной клинической практике составит 36%. Альтернативная гипотеза – ЧОО при применении пролголимаба в общей популяции пациентов с меланомой в реальной клинической практике составит 45%. Чтобы отвергнуть нулевую гипотезу при мощности исследования 90%, показателя альфа 0,05, потери данных 10% пациентов, необходимо включить в исследование 350 пациентов. Этого же числа пациентов достаточно, чтобы подтвердить развитие осложнений 3–4-й степени при применении пролголимаба на уровне 8% (при нулевой гипотезе в 14%). Для оценки встречаемости редких НЯ когорты пациентов расширена до 700.

Популяция для анализа в рамках исследования: full analysis set (FAS) – полная анализируемая совокупность включенных в исследование пациентов (использована для представления всех описательных характеристик пациентов); Intention-to-treat population (ITT) – «популяция в соответствии с назначенным лечением» – все пациенты, которые прошли хотя бы один курс лечения препаратом пролголимаб (в настоящий момент использована для оценки безопасности терапии); per protocol population (PP) – «популяция в соответствии с протоколом» – все пациенты, получившие лечение пролголимабом и имеющие данные по оценке эффективности хотя бы в двух точках (в рамках данной статьи представляются результаты по оценке эффективности терапии для данной популяции).

Исследование одобрено на заседании Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований от 09.10.2020, выписка №16. Выписка выдана 14.10.2020. Исследование зарегистрировано на clinicaltrials.gov – NCT05120024. Все пациенты, принимавшие участие в наблюдательном исследовании, подписывали форму информированного согласия. Медицинская информация о пациенте из истории болезни вносилась в электронную индивидуальную регистрационную карту для последующего анализа.

Результаты

В период с октября 2020 по октябрь 2022 г. в исследование включены 700 пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой, получающих пролголимаб в рамках реальной клинической практики на территории РФ. Средний возраст составил 59 лет (95% ДИ 18–92), при этом более 50% – в возрасте старше 60 лет. Среди 700 включенных пациентов 54% (n=378) составили женщины и 46% (n=322) мужчины. Пациенты с меланомой кожи и меланомой без выявленного первичного очага (ВПО) составили 90,3% (n=632). Мутация в гене *BRAF* выявлена у 35,2% пациентов (n=198/563), еще у 137 данные не оценены и будут уточнены в дальнейшем. Характеристики включенных пациентов представлены в табл. 1.

Терапия пролголимабом у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой проводилась в различные линии терапии, более подробно представлено в табл. 2.

В анализ эффективности популяции PP вошли 388 пациентов. ЧОО составила 42,8% (n=166). Прогрессирование болезни зарегистрировано у 24,5% (n=95) пациентов; стабилизация – у 32,7% (n=127) пациентов. Таким образом, при проведении терапии пролголимабом в реальной клинической практике удавалось достичь контроля над заболеванием у 75,5% пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой.

Дополнительно проведен анализ эффективности 1-й линии терапии пролголимабом у пациентов с меланомой кожи и без ВПО. Популяция пациентов с меланомой без ВПО биологически наиболее близка к пациентам с меланомой кожи,

поэтому для анализа результатов они объединены. Подгруппу пациентов ITT составил 401 человек, из них в анализ эффективности вошли 336 пациентов (популяция PP). ЧОО составила 45,5% (n=153), прогрессирование болезни зарегистрировано у 22% (n=74) пациентов, а стабилизация – у 32,4% (n=109). При анализе значимости различий между пациентами с наличием/отсутствием мутации в гене *BRAF* и ответом на терапию статистически значимых различий не получено: ЧОО при наличии мутации в гене *BRAF* составила 47,6% (n=49), а у пациентов с отсутствием мутации в гене *BRAF* – 43,5% (n=80; $p=0,580$).

Анализ эффективности 1-й линии терапии среди пациентов с меланомой кожи (n=207/337) продемонстрировал ЧОО 48,3% (n=100), стабилизацию заболевания – у 30,4% (n=63) пациентов и прогрессирование – у 21,3% (n=44). При анализе значимости различий между пациентами с наличием/отсутствием мутации в гене *BRAF* и ответом на терапию статистически значимых различий не получено, хотя ЧОО оказалась выше у пациентов с мутацией в гене *BRAF*: ЧОО при наличии мутации в гене *BRAF* составила 57,9% (n=33), а у пациентов с отсутствием мутации в гене *BRAF* – 44,4% (n=52; $p=0,222$). При медиане наблюдения 5 мес ВБП составила 10 мес (95% ДИ 7,35–12,64). Частота НЯ 3–4-й степени по CTCAE 5.0, связанных с лечением, составила 2% (n=12), а то время как 1–2-й степени – 12% (n=82).

Обсуждение

В рамках наблюдательного исследования FORA проведен анализ крупной выборки пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой, начавших получать терапию пролголимабом в период с сентября 2020 по октябрь 2022 г. Возраст более 50% пациентов, получивших пролголимаб, был старше 60 лет, что отражает когорту пациентов, в отношении которых отдается предпочтение монотерапии анти-PD1. Женщины преобладают в наблюдательном исследовании и в целом по заболеваемости в России, что отличает нас от других европейских стран и США, где показатели заболеваемости меланомой у мужчин выше, чем у женщин [17–19]. При анализе других наблюдательных исследований реальной клинической практики с использованием ингибиторов контрольных точек – монотерапии анти-PD1 (пембролизумаб, ниволумаб) – в странах Европейского союза обращает на себя внимание, что пациентов с мутацией в гене *BRAF* от 26 до 34% [17–19] при частоте выявления мутации в гене *BRAF* примерно у 1/2 пациентов с меланомой. В России эта цифра выше, как показано по результатам первого молекулярного эпидемиологического исследования с участием 46 онкологических учреждений в России: мутация в гене *BRAF* выявлена у 625/1034, что составило 60,4% [20]. Возможно, меньший процент пациентов с мутацией в гене *BRAF* в исследованиях реальной клинической практики с применением анти-PD1 (пролголимаб, пембролизумаб, ниволумаб) обусловлен другим выбором варианта лекарственной терапии у пациентов с мутацией в гене *BRAF* (назначением комбинированной иммунотерапии анти-PD1 + анти-CTLA4 или комбинированной таргетной терапии BRAFi/MEKi). С другой стороны, при сравнении с рандомизированным клиническим исследованием III фазы (CheckMate 067) во всех трех сравниваемых группах (ниволумаб плюс ипилимуаб, монотерапия ниволумабом и монотерапия ипилимуабом) частота выявления мутации в гене *BRAF* составила 32, 32 и 31% соответственно, что подтверждает схожую частоту выявления мутации в гене *BRAF* в рамках нашего наблюдательного исследования (35,2%) [4, 21]. Поэтому, возможно, в молекулярном исследовании наблюдается сдвиг в большую сторону, так как акцент, вероятно, сделан на пациентах, у которых потенциально предполагалась мутация в гене *BRAF* с последующим назначением таргетной терапии. Анализ распространенности мутации в гене *BRAF* среди пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой, получающих лекарственную терапию, требует дальнейшего изучения.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в наблюдательное исследование Table 1. Characteristics of patients included in the observational study	
Характеристика	Число случаев (n=700), абс. (%)
Пол	
Женский	378 (54)
Мужской	322 (46)
Общее состояние по шкале ECOG	
0	281 (40,1)
1	371 (53)
2	41 (5,9)
Нет данных	7 (1,0)
Уровень ЛДГ	
Норма	304 (43,4)
До 2 верхних границ нормы	132 (18,9)
Более 2 верхних границ нормы	33 (4,7)
Нет данных	231 (33)
Локализация первичной опухоли	
Меланома кожи	529 (75,6)
Меланома без ВПО	103 (14,7)
Увеальная меланома	32 (4,6)
Меланома слизистых локализаций	21 (3,0)
Меланома конъюнктивы	13 (1,9)
Нет данных	2 (0,3)
Линия терапии (пролголимаб)	
1-я линия	450 (64,3)
2-я и последующие	229 (32,7)
Нет данных	21 (3,0)
Наличие сопутствующих заболеваний	
Есть	280 (40)
Нет	420 (60)
Мутация в гене <i>BRAF</i>	
Нет	365 (52,1)
Есть	198 (28,3)
Нет данных	137 (19,6)
Мутация в гене <i>c-KIT</i>	
Нет	116 (16,6)
Есть	3 (0,4)
Нет данных	581 (83,0)
Мутация в гене <i>NRAS</i>	
Нет	52 (7,4)
Есть	12 (1,7)
Нет данных	636 (90,9)
Экспрессия PDL1	
Нет	13 (1,9)
Есть	11 (1,6)
Нет данных	676 (96,6)

Результаты непосредственной эффективности иммунотерапии пролголимабом, по данным нашего наблюдательного исследования, согласуются с ранее опубликованными данными об эффективности терапии пролголимабом в рамках клинического исследования MIRACULUM (табл. 3), несмотря на значительно большее число пациентов, получивших данный вариант терапии в реальной клинической практике, – эффективность терапии высокая. Несомненно, обращает на себя внимание высокая эффективность препарата в подгруппе пациентов с меланомой кожи, получающих пролголимаб в качестве 1-й линии терапии, которая составила 48,3%, по данным исследования FORA, и 48,9% – по данным исследования MIRACULUM [8]. Переносимость терапии удовлетворительная. Частота НЯ 3–4-й степени, связанных с лечением, составила 2% (n=12), а НЯ 1–2-й степени – 12% (n=82). При сравнении с данными других наблюдательных исследований реальной клинической практики обращает на себя внимание отсутствие описания переносимости терапии в некоторых из них [17].

Заключение

Необходимо отметить, что в рамках данного наблюдательного исследования показаны высокая эффективность и безопасность при использовании пролголимаба в реальной клинической практике у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой вне зависимости от наличия/от-

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от линии назначения пролголимаба и локализации опухоли Table 2. Patient distribution by therapy line with prolgolimab and tumor location				
Локализация первичной опухоли	Меланома без ВПО	Линия	1-я	Число, n
			2-я и последующие	36
			Нет данных	3
	Меланома кожи	Линия	1-я	337
			2-я и последующие	177
			Нет данных	15
	Меланома слизистых	Линия	1-я	15
			2-я и последующие	6
			Нет данных	0
	Увеальная меланома	Линия	1-я	25
			2-я и последующие	6
			Нет данных	1
	Меланома конъюнктивы	Линия	1-я	9
			2-я и последующие	4
			Нет данных	0

Таблица 3. Эффективность терапии пролголимабом по данным регистрационного клинического исследования MIRACULUM и наблюдательного исследования FORA Table 3. Efficacy of prolgolimab therapy in the MIRACULUM registration clinical study and the FORA observational study		
Параметр	MIRACULUM	FORA, промежуточный анализ
Число пациентов, n	63	388 (из 700)
ЧОО, %	48,9 (МК 1-я линия) 38,1 (все)	48,3 (МК 1-я линия) 42,8 (все)
Частота контроля заболевания, %	63,5 (все)	78,7 (МК – 1-я линия) 75,5 (все)
Медиана ВБП, мес	8,84 (95% ДИ 4,0–НД)	10 (95% ДИ 8,5–11,5; все)
Медиана ОВ, мес	Не достигнута	Не достигнута
Дата анализа, г.	2020	Октябрь 2022
Примечание. МК – меланома кожи.		

сутствия мутации в гене *BRAF*. При анализе результатов необходимо принимать во внимание ряд ограничений, свойственных всем наблюдательным исследованиям: возможное отсутствие полных данных о пациенте в истории болезни, возможной более низкой регистрации в истории болезни НЯ (по крайней мере 1–2-й степени); а также медиане длительности наблюдения в нашем исследовании в настоящий момент.

Раскрытие интересов. Исследование проводится при поддержке Ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

Disclosure of interest. The study is supported by the Russian Melanoma Professional Association (Melanoma.PRO).

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. К.В. Орлова, М.Ю. Федянин участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Все авторы принимали участие в исследовании и вносили информацию о своих пациентах в индивидуальные регистрационные карты.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. KV Orlova, MYu Fedyanin were involved in the preparation of the article: developing the conceptualizing the article, data collection and analysis, writing, editing, reviewing and approving the text

of the article. All authors participated in the study and entered information about their patients into case report forms.

Источник финансирования. Инициатором наблюдательной программы FORA выступает Ассоциация специалистов по проблемам меланомы МЕЛАНОМА.ПРО при поддержке BIOCAD. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The FORA observation program is initiated by the Russian Melanoma Professional Association (Melanoma. PRO) with the support of BIOCAD. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

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

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено на заседании Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований от 09.10.2020, выписка №16. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved at the Independent Interdisciplinary Committee for Ethical Evaluation of Clinical Studies meeting dated 09.10.2020, extract №16. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30. DOI:10.3322/caac.21590
2. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e214708. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.4708
3. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020;126:33-44. DOI:10.1016/j.ejca.2019.11.016
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-46. DOI:10.1056/NEJMoa1910836
5. Стряковский Д.Л., Абдулова Н.Х., Демидов Л.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022;12:287-306 [Stroiakovskii DL, Abduloyeva NKH, Demidov LV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu melanomy kozhi. Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2022;12:287-306 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306
6. Стряковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):267-82 [Stroyakovskii DL, Abramov ME, Demidov LV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu melanomy kozhi. Zlokachestvennyye opukholi. 2020;10(3s2-1):267-82 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-16
7. Безопасность лекарственных препаратов. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=c9ff3bf8-ba51-49d5-b345-a0358758ca46. Ссылка активна на 11.11.2022 [Drug Safety. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=c9ff3bf8-ba51-49d5-b345-a0358758ca46. Accessed: 11.11.2022 (in Russian)].
8. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer*. 2021;149:222-32. DOI:10.1016/j.ejca.2021.02.030
9. Donia M, Kimper-Karl ML, Høyer KL, et al. The majority of patients with metastatic melanoma are not represented in pivotal phase III immunotherapy trials. *Eur J Cancer*. 2017;74:89-95. DOI:10.1016/j.ejca.2016.12.017
10. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23. DOI:10.1056/NEJMoa1003466
11. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517-26. DOI:10.1056/NEJMoa1104621
12. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-30. DOI:10.1056/NEJMoa1412082
13. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-32. DOI:10.1056/NEJMoa1503093
14. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or mono- therapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34. DOI:10.1056/NEJMoa1504030
15. Real-World Evidence. Available at: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>. Accessed: 11.11.2022.
16. Multicenter Study of Safety and Efficacy of Prolgolimab in Patients With Advanced Melanoma in Routine Clinical Practice (FORA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05120024?term=prolgolimab&draw=2&rank=1>. Accessed: 11.11.2022.
17. Kuzmanovszki D, Kiss N, Toth B, et al. Anti-PD-1 Monotherapy in Advanced Melanoma-Real-World Data from a 77-Month-Long Retrospective Observational Study. *Biomedicine*. 2022;10(7):1737. DOI:10.3390/biomedicine10071737
18. Mohr P, Scherrer E, Assaf C, et al. Real-World Therapy with Pembrolizumab: Outcomes and Surrogate Endpoints for Predicting Survival in Advanced Melanoma Patients in Germany. *Cancers*. 2022;14(7):1804. DOI:10.3390/cancers14071804
19. Monestier S, Dalle S, Mortier L, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in patients with advanced melanoma: A multicenter, observational study. *Int J Cancer*. 2021;148(11):2789-98. DOI:10.1002/ijc.33467
20. Frank GA, Aleksakhina SN, Zavalishina LE, et al. BRAF and NRAS mutations in Russian melanoma patients: results of a nationwide study. *Melanoma Res*. 2016;26(5):442-7. DOI:10.1097/CMR.0000000000000278
21. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):127-37. DOI:10.1200/JCO.21.02229

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность иммунотерапии (пролголимаб) и таргетной терапии (вемурафениб и кобиметиниб, траметиниб и дабрафениб) у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи: скорректированное не прямое сравнение

К.В. Сапожников, В.Д. Соколова[✉], Н.А. Саблева, Д.Г. Толкачева

ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить сравнительную клиническую эффективность применения монотерапии пролголимабом по сравнению с комбинированной терапией ингибиторами BRAF/MEK (вемурафениб и кобиметиниб, траметиниб и дабрафениб) у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи (МК).

Материалы и методы. Проведен систематический поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности 1-й линии терапии при использовании комбинаций дабрафениб и траметиниб, кобиметиниб и вемурафениб, монотерапии пролголимабом при метастатической или неоперабельной МК. Клиническая эффективность оценивалась методом попарного скорректированного непрямого сравнения без якоря ввиду отсутствия общего компаратора. С помощью экспертного опроса определены модификаторы эффекта, по которым происходило взвешивание популяции из исследований пролголимаба с последующей аппроксимацией кривых выживаемости.

Результаты. В результате поиска отобрано 4 РКИ, удовлетворяющих критериям включения в синтез доказательств: MIRACULUM, coBRIM, combi-v и combi-d. С целью повышения мощности сравнения пролголимаба в анализ включены данные наблюдательного исследования FORA, которые объединены с данными РКИ MIRACULUM. В качестве модификаторов эффекта отобраны М-стадия и доля пациентов с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы. Попарное скорректированное не прямое сравнение не выявило статистически значимых различий в эффективности ($p > 0,05$) пролголимаба по сравнению с комбинациями дабрафениба и траметиниба, вемурафениба и кобиметиниба по показателям 1-летней общей выживаемости и 2-летней выживаемости без прогрессирования с момента начала терапии в рамках 1-й линии у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной МК.

Обсуждение. Несмотря на расширение доказательной базы пролголимаба за счет данных наблюдательного исследования и ограничения самого метода скорректированного непрямого сравнения, результаты данного анализа согласуются как с результатами других сравнений ингибиторов анти-PD-1 с ингибиторами BRAF/MEK, так и с данными реальной клинической практики. Необходимо проведение повторного их сравнения в разрезе 5-летнего периода наблюдения, что особенно актуально для выживаемости без прогрессирования, так как в силу особенностей фармакологического действия иммунотерапии характер кривой отличается от таковой при таргетной терапии наличием первичного «провала» с постепенным выходом на длительное «плато».

Заключение. По результатам проведенного непрямого сравнения препарат пролголимаб в монотерапии обладает не меньшей эффективностью с комбинациями дабрафениба и траметиниба, вемурафениба и кобиметиниба в 1-й линии у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной МК в доступном интервале наблюдения. Исследование может быть полезно клиническим специалистам при выборе 1-й линии терапии метастатической МК у взрослых пациентов с мутацией в гене *BRAF*.

Ключевые слова: метастатическая меланома, скорректированное не прямое сравнение, ингибиторы анти-PD-1, ингибиторы BRAF/MEK, общая выживаемость, беспрогрессивная выживаемость

Для цитирования: Сапожников К.В., Соколова В.Д., Саблева Н.А., Толкачева Д.Г. Эффективность иммунотерапии (пролголимаб) и таргетной терапии (вемурафениб и кобиметиниб, траметиниб и дабрафениб) у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи: скорректированное не прямое сравнение. Современная Онкология. 2022;24(4):426–439. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202034

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Соколова Валерия Дмитриевна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. E-mail: vdsokolova94@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7335-4852

Сапожников Кирилл Викторович – канд. мед. наук, независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. ORCID: 0000-0002-2476-7666

Саблева Наталья Александровна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. ORCID: 0000-0002-5809-9221

Толкачева Дарья Георгиевна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС. ORCID: 0000-0002-6314-4218

[✉]Valeriia D. Sokolova – Independent Expert, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. E-mail: vdsokolova94@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7335-4852

Kirill V. Sapozhnikov – Cand. Sci. (Med.), Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. ORCID: 0000-0002-2476-7666

Natalia A. Sableva – Independent Expert, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. ORCID: 0000-0002-5809-9221

Daria G. Tolkacheva – Independent Expert, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. ORCID: 0000-0002-6314-4218

Efficacy of immunotherapy (Prolgolimab) and targeted therapy (Trametinib and Dabrafenib, Cobimetinib and Vemurafenib) in adult patients with metastatic or unresectable skin melanoma: matching-adjusted indirect comparison

Kirill V. Sapozhnikov, Valeriia D. Sokolova[✉], Natalia A. Sableva, Daria G. Tolkacheva
Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the comparative clinical efficacy of Prolgolimab monotherapy versus combination therapy with BRAF/MEK inhibitors (Dabrafenib and Trametinib, Vemurafenib and Cobimetinib) in adult patients with metastatic or unresectable skin melanoma implementing a matching-adjusted indirect comparison (MAIC).

Materials and methods. We conducted a systematic search for randomized clinical trials of Prolgolimab, combinations of Dabrafenib and Trametinib, Cobimetinib and Vemurafenib. Unanchored MAIC was applied due to the absence of common comparator between trials. We determined effect modifiers based on an expert survey. The population from Prolgolimab studies was weighted using defined effect modifiers, followed by the approximation of survival curves.

Results. Systematic literature search revealed 4 RCTs that met the inclusion criteria: MIRACULUM, coBRIM, combi-v and combi-d. To increase the power of prolgolimab comparison, data from the observational study FORA were included in evidence synthesis and combined with data from MIRACULUM. We selected M staging and the proportion of patients with elevated LDH levels as effect modifiers. No significant differences (all $p > 0.05$) were established between Prolgolimab and combination therapy with BRAF/MEK inhibitors for both OS after 1 year and PFS outcomes after 2 years from initiation.

Discussion. Despite the inclusion of observational data and the limitations of adjusted indirect comparison method, the results of this analyses are consistent with both other comparisons of anti-PD1 inhibitors with BRAF/MEK inhibitors, and with real world data. It is necessary to recompare targeted therapy and immunotherapy after five-year follow-up period due to peculiarities of time of onset of their effect with the presence of a primary "failure" with a gradual exit to a long "plateau" on anti-PD1 inhibitor's therapy.

Conclusion. In these unanchored MAICs, Prolgolimab monotherapy showed comparable efficacy with combinations of BRAF/MEK inhibitors (Dabrafenib + Trametinib, Vemurafenib + Cobimetinib) in first line therapy of patients with metastatic or unresectable melanoma. This analysis may be relevant for clinical decision-making about the choice of the first line therapy for patients with *BRAF* mutation.

Keywords: metastatic melanoma, matching adjusted indirect comparison, anti-PD-1 inhibitor, BRAF/MEK inhibitors, overall survival, progression-free survival.

For citation: Sapozhnikov KV, Sokolova VD, Sableva NA, Tolkacheva DG. Efficacy of immunotherapy (Prolgolimab) and targeted therapy (Trametinib and Dabrafenib, Cobimetinib and Vemurafenib) in adult patients with metastatic or unresectable skin melanoma: matching-adjusted indirect comparison. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):426–439. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202034

Введение

Меланома кожи (МК), несмотря на небольшую долю среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) – 1,6% для мужчин и 2,0% для женщин [1], представляет собой серьезную проблему, так как является одним из самых агрессивных видов злокачественной опухоли, с высокой способностью к метастазированию и, как следствие, – летальностью, составляющей до 75% среди всех случаев ЗНО кожи [2, 3]. Заболеваемость и распространенность МК неуклонно растут [1, 4], отчасти это обусловлено увеличением средней ожидаемой продолжительности жизни населения [5, 6].

Подавляющее большинство пациентов с диагнозом МК имеют нарушения каскадного пути MAPK, который регулирует клеточный цикл, в свою очередь мутации в гене *BRAF* являются наиболее распространенной причиной нарушения этого пути, при этом соматическая активирующая мутация *BRAF* находится примерно в 60% меланом [7].

На сегодняшний день в рекомендациях по лечению метастатической и нерезектабельной МК [8] отмечено несколько вариантов лекарственной терапии:

- монотерапия моноклональными антителами против контрольных точек иммунного ответа PD-1 (ингибиторы анти-PD-1 – пролголимаб, ниволумаб, пембролизумаб);
- иммунотерапия ингибитором анти-PD-1 (ниволумаб) в комбинации с ингибитором рецептора CTLA-4 (ипили-мумаб);
- таргетная терапия комбинациями ингибиторов BRAF (дabraфениб, вемурафениб) с ингибиторами MEK (траметиниб, кобиметиниб).

Таргетная терапия комбинацией ингибиторов BRAF/MEK (траметиниб + дabraфениб; вемурафениб + кобиметиниб) де-

монстрирует быстрые и глубокие ответы, возможность увеличения выживаемости без прогрессии (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) и поэтому принята в качестве стандарта терапии метастатической меланомы, особенно у пациентов с наличием симптомов. Данные 5-летних наблюдений зарегистрированных комбинаций ингибиторов BRAF/MEK показали значение ОВ в пределах 26–32% [9]. Благодаря быстрому наступлению ответа на таргетной терапии она рекомендована пациентам с большой опухолевой массой и высокой скоростью прогрессирования заболевания (и мутацией в гене *BRAF*) [8]. В других случаях рекомендовано применение иммунотерапии (независимо от наличия мутации в гене *BRAF*) [8].

Иммунотерапия ингибиторами анти-PD-1 доказала свою эффективность в ряде международных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [10–12], и данный класс препаратов прочно занимает свою позицию в структуре лечения пациентов не только с меланомой, но и с другими ЗНО. Долгосрочные данные РКИ демонстрируют тенденцию к наличию преимуществ в эффективности иммунотерапии ингибиторами анти-PD-1 [10] по сравнению с таргетной терапией ингибиторами BRAF/MEK у пациентов с метастатической или неоперабельной МК [13]. При 60-месячном периоде наблюдения 5-летняя ОВ пациентов, получавших ниволумаб, составила 44% [10], а получавших комбинацию BRAF/MEK – 31% [13]. Пятилетняя ВБП пациентов, получавших ниволумаб, составила 29% [10], а получавших комбинацию BRAF/MEK – 14% [13]. Кроме того, у пациентов, получающих таргетную терапию, развивается прогрессирование заболевания через различный период времени, при этом у части пациентов возникает первичная резистентность к этим препаратам [14]. Например, у пациентов, получивших

полный ответ на комбинации вемурафениб + кобиметиниб, 24-месячная ВБП через 2 года составила 68% [13]. У пациентов, получивших полный ответ на пембролизумаб, 24-месячная ВБП составила 90,9% [15].

Несмотря на активное применение пролголимаба, на российском рынке межклассовая сравнительная оценка клинической эффективности данного российского ингибитора анти-PD-1 с комбинациями BRAF/MEK-ингибиторов не проводилась, отчасти по причине его новизны (регистрационное удостоверение на препарат выдано в 2020 г.), а также ввиду отсутствия прямых сравнительных клинических исследований.

В современной доказательной медицине не прямые методы сравнений средств лечения заболеваний активно используются наряду с прямыми. К таковым можно отнести, например, сетевой метаанализ и скорректированное не прямое сравнение (CHC; matching-adjusted indirect comparison) [16], причем последний инструмент позволяет в разумные сроки получить достаточно точное представление о сравнительной эффективности исследуемых альтернатив [17]. Особенной популярностью метод пользуется при сравнении данных выживаемости пациентов, реже – для оценки частоты наступления исходов. Следует отметить, что CHC признано не только за рубежом, но и рекомендуется в качестве одного из инструментов непрямого сравнения в РФ при включении препаратов в ограничительные перечни и как базис для выбора метода моделирования в фармакоэкономических исследованиях [18].

Цель исследования – оценка сравнительной клинической эффективности применения монотерапии пролголимабом по сравнению с комбинированной терапией ингибиторами BRAF/MEK (вемурафениб + кобиметиниб, траметиниб + дабрафениб) у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной МК с помощью синтеза доказательств на основе CHC.

Материалы и методы

Систематический обзор литературы

Для формирования доказательной базы по клинической эффективности проведен систематический поиск РКИ комбинаций траметиниб + дабрафениб, вемурафениб + кобиметиниб и пролголимаба; 01.09.2022 проведен поиск в электронной базе данных MEDLINE. Стратегия поиска представлена в Приложении 1. Отбор публикаций проводился двумя независимыми исследователями с помощью EndNote X9.2 и MS Excel.

Критерии включения:

- РКИ, оценивающие эффективность пролголимаба, комбинаций траметиниб + дабрафениб, вемурафениб + кобиметиниб в 1-й линии терапии взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной МК. Было возможно включение РКИ с разными линиями терапии при наличии результатов подгруппового анализа в 1-й линии терапии;
- критерии эффективности: ОВ и ВБП в течение 1–2 лет с момента начала терапии;
- популяция: взрослые пациенты с метастатической или неоперабельной МК без метастазов в головной мозг, имеющие соматический статус 0/1 по шкале ECOG.

Проведена оценка клинической и методологической гетерогенности, а также оценка риска систематической ошибки при помощи инструмента Кокрейновского сообщества – Risk of bias tool (RoB2) [19].

Синтез доказательств

Сравнительная оценка клинической эффективности пролголимаба и ингибиторов BRAF/MEK проводилась попарно методом CHC без якоря ввиду отсутствия общего компаратора и невозможности построения сети для проведения сетевого метаанализа [17].

Анализ данных проведен в среде R-Studio 2022.07.2 (язык R 4.2.1). Сформирован датасет, содержащий индиви-

дуальные данные пациентов, получавших лечение пролголимабом в рамках отобранных исследований. Выбраны модификаторы эффекта, оказывающие влияние на ОВ и ВБП для пролголимаба и ингибиторов BRAF/MEK. Проведено взвешивание популяции из исследований пролголимаба по данным модификаторам эффекта, после чего выполнен анализ выживаемости с расчетом медиан и отношения рисков (ОР). Метод оценки адекватности коррекции по модификаторам эффекта – эффективный размер выборки (ЭРВ). Чем ЭРВ ближе к размеру корректируемой выборки, тем лучше. Метод сравнения медиан выживаемости – логранковый критерий с коррекцией Пето–Пето. Метод сравнения рисков – пропорциональные модели Кокса. Аппроксимация данных из кривых Каплана–Мейера проведена при помощи метода Гайюта на основании оцифрованных точек графика (при помощи пакета Engauge Digitizer v. 12.1), кривых дожития, числа исходов. Веса рассчитаны по методу Ньютона–Рафсона, а затем использованы во взвешенном анализе выживаемости.

Результаты

Результаты систематического поиска

Стратегия поиска и результаты отбора публикаций в виде диаграммы PRISMA представлены в Приложении 1 и Приложении 2 соответственно. Для синтеза отобрано 4 статьи, описывающих результаты 4 РКИ [10, 13, 20, 21].

Характеристика отобранных исследований и целевой популяции

Включенные публикации – на английском языке. Все РКИ – исследования III и IV (постмаркетинговой) фазы. Во всех исследованиях, кроме MIRACULUM [10], проведено сравнение с активным компаратором.

Общее число участников во всех исследованиях составило 1748 человек, в среднем в РКИ участвовало по 219 человек. Средний возраст составил 55,7 года, 1/2 (52,8%) участников – мужчины. Все пациенты получали лечение в 1-й линии терапии, кроме исследования MIRACULUM, в котором оказались участники 1–3-й линий. Доля пациентов с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) составила 36,53%, доля пациентов с соматическим статусом 0 по шкале ECOG – в среднем 67,39%. Среднее число пациентов с метастазами составило 40,18% от всей популяции. Данные об исходных характеристиках участников и данные по эффективности представлены в Приложениях 4, 5 соответственно.

Несмотря на схожие критерии включения и невключения, выявлена некоторая клиническая гетерогенность в характеристиках популяции, далее она изучена в рамках подбора модификаторов эффекта для проведения CHC. Три РКИ получили низкую оценку риска систематической ошибки, у исследования MIRACULUM средняя оценка из-за отсутствия плана статистического анализа в открытом доступе. Результаты представлены в Приложении 6.

Набор данных для синтеза доказательств

Для комбинации траметиниб + дабрафениб использованы объединенные данные двух РКИ (combi-v и combi-d) [20, 21], так как эта пара исследований характеризуется низкой гетерогенностью, сходными критериями включения и невключения и методологией проведения.

Ввиду использования для моделирования индивидуальных данных пациентов, получавших пролголимаб, для обеспечения сопоставимости популяций между оцениваемыми препаратами в рамках MIRACULUM выделена подгруппа пациентов, ранее не получавших лечение по поводу метастатической или неоперабельной МК и не имевших метастазов в центральную нервную систему. Так как данная подгруппа оказалась очень ограниченной по числу пациентов, с целью повышения мощности по пролголимабу принято решение использовать все имеющиеся доказательства эффективности, и в анализ включены данные наблюдательно-го исследования FORA [22], которые объединены с данными РКИ MIRACULUM [10].

Таблица 1. Популяционные характеристики исследований FORA и MIRACULUM Table 1. Population characteristics of the FORA and MIRACULUM studies				
Показатель	FORA (n=288)	MIRACULUM (n=34)	Статистика	Значимость
Пол (% мужчин)	48,96	41,18	χ^2 Пирсона	$\chi^2=0,113$; $p=0,736$
Возраст, лет	64,0 (56,0; 73,0)	58,5 (45,5; 66,75)	U-критерий Манна–Уитни	$U=6207,5$; $p=0,011$
Статус ECOG (% с ECOG=0)	51,04	38,24	χ^2 Пирсона	$\chi^2=0,162$; $p=0,687$
Уровень ЛДГ (% с повышенным)	2,43	29,41	χ^2 Пирсона	$\chi^2=0,181$; $p=0,671$
М-стадия (% с M1c)	33,33	47,06	χ^2 Пирсона	$\chi^2=0,292$; $p=0,589$

Таблица 2. Оценка однородности данных FORA и MIRACULUM по основным критериям эффективности пролголимаба Table 2. Coherence of FORA and MIRACULUM data on main efficacy criteria for Prologolimab		
Критерий эффективности	Сравнение рисков наступления исходов	Сравнение медиан наступления исходов
ОВ	OP _{adj} =1,076 (0,563; 2,055)	Log-rank=0,438; $p=0,508$
ВБП	OP _{adj} =0,593 (0,195; 1,799)	Log-rank=0,002; $p=0,966$

Таблица 3. Популяционные характеристики объединенной выборки пролголимаба Table 3. Population characteristics of the pooled Prologolimab pooled sample	
Показатель	Объединенная выборка (n=322)
Пол (% мужчин)	48,14
Возраст, лет	64,0 (55,25; 72,0)
Статус ECOG (% с ECOG=0)	49,69
Уровень ЛДГ (% с повышенным)	5,28
Стадия М (% с M1c)	34,78

Исследование FORA, несмотря на качественный дизайн, касающийся наблюдения за пациентами, контролем получения ими препарата, регистрацией основных точек эффективности, представляет собой данные реальной клинической практики и поэтому имеет более широкие критерии включения, чем MIRACULUM и PKI ингибиторов BRAF/MEK. Для достижения сопоставимости сравниваемых популяций перед объединением с данными MIRACULUM выделена подгруппа в FORA на основе следующих критериев:

- кожная локализация меланомы;
- отсутствие предшествующей иммунотерапии или таргетной терапии;
- ECOG-статус 0/1;
- отсутствие метастазов в центральную нервную систему.

Исходные характеристики сформированных и включенных в анализ подгрупп, получавших пролголимаб, представлены в табл. 1. Анализ однородности этих данных по ОВ и ВБП (табл. 2) не показал значимых различий, что позволяет сделать вывод об их сопоставимости и использовать для проведения СНС.

Характеристики популяции объединенного набора данных для пролголимаба представлены в табл. 3. В объединенную выборку для проведения СНС включены все пациенты, имеющие более одного визита.

Модификаторы эффекта

По результатам литературного поиска [23, 24] и экспертного опроса выбраны следующие модификаторы эффекта, которые могут оказывать влияние на результат лечения метастатической или неоперабельной МК:

- М-стадия согласно 7-му изданию Классификации злокачественных опухолей 2010 г. [25] (процент пациентов со стадией M1c).

Таблица 4. Значения модификаторов эффекта Table 4. Effect modifier values			
Модификатор эффекта	Дабрафениб + траметиниб	Пролголимаб (до СНС)	Пролголимаб (после СНС)
Уровень ЛДГ (% с повышенным)	64,48	5,28	64,48
М-стадия (% с M1c)	34,46	34,78	34,46

Таблица 5. Результаты СНС пролголимаба против комбинации дабрафениб + траметиниб для ВБП Table 5. The results of the matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of Prologolimab versus Dabrafenib + Trametinib for PFS			
ВБП	ОР	Подгруппа	Медиана наступления исхода
До СНС	0,93 (0,75; 1,17)	Дабрафениб + траметиниб	11,35 (10,79; 13,64)
		Пролголимаб	23,23 (11,03; +∞)
После СНС	1,26 (0,85; 1,86)	Дабрафениб + траметиниб	11,35 (10,79; 13,64)
		Пролголимаб	10,97 (6,07; +∞)

Таблица 6. Результаты СНС пролголимаба против комбинации дабрафениб + траметиниб для ОВ Table 6. The results of MAIC of Prologolimab versus Dabrafenib + Trametinib for overall survival (OS)			
ОВ	ОР	Подгруппа	Медиана наступления исхода
До СНС	0,81 (0,54; 1,22)	Дабрафениб + траметиниб	Не достигнута
		Пролголимаб	Не достигнута
После СНС	1,23 (0,69; 2,19)	Дабрафениб + траметиниб	Не достигнута
		Пролголимаб	Не достигнута

- Уровень ЛДГ (процент пациентов с повышенным уровнем ЛДГ).

При взвешивании популяции пролголимаба не учтен BRAF-статус пациента, потому что для ингибиторов анти-PD-1 он не является значимым модификатором эффекта [26], поэтому в популяции пациентов, получавших пролголимаб, присутствовали как BRAF-положительные, так и BRAF-отрицательные случаи. Кроме того, рассмотрены и исключены как не влияющие на эффективность терапии следующие факторы: пол, возраст, статус PD-L1, статус ECOG, предшествующая иммунотерапия в адъюванте.

Результаты СНС

Следует отметить, что у всех сравниваемых комбинаций достигнута медиана ВБП, поэтому результаты СНС по данному исходу для всех вариантов представлены за 24 мес. Медиана ОВ, наоборот, не достигнута, что потребовало смещения точки отсечения до 12 мес в целях снижения риска искажения представляемых результатов с учетом ограниченных данных по пролголимабу. Дополнительно проведенные СНС по ОВ за 2 года подтвердили результаты СНС за 12 мес (см. Приложение 8).

Пролголимаб против комбинации траметиниб + дабрафениб

Значения модификаторов эффекта для сравниваемых альтернатив до и после проведения анализа представлены в табл. 4.

Результаты СНС пролголимаба с комбинацией траметиниб + дабрафениб по ВБП и ОВ представлены в табл. 5, 6 соответственно. Сравнение ОР и кривых выживаемости при использовании комбинации дабрафениб + траметиниб и пролголимаба после СНС продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий между данными опция-

Рис. 1. Кривые ВВП по результатам СНС пролголимаба и комбинации траметиниб + дабрафениб.
Fig. 1. Progression-free survival (PFS) curves from MAIC of Progolimab versus Darbafenib + Trametinib.

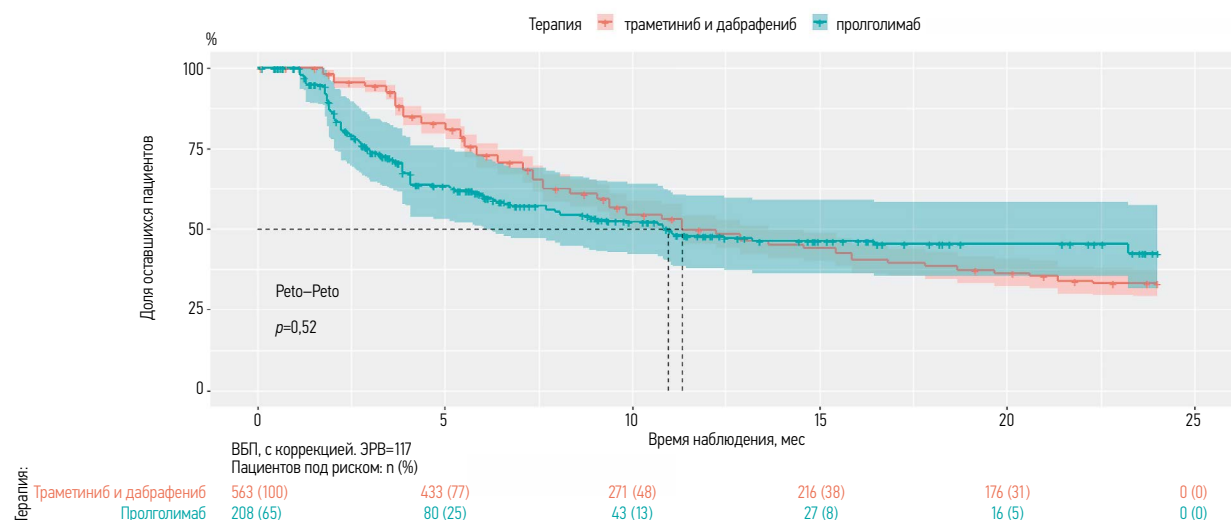


Рис. 2. Кривые ОВ по результатам СНС пролголимаба и комбинации траметиниб + дабрафениб.
Fig. 2. OS curves from MAIC of Progolimab versus Darbafenib + Trametinib.

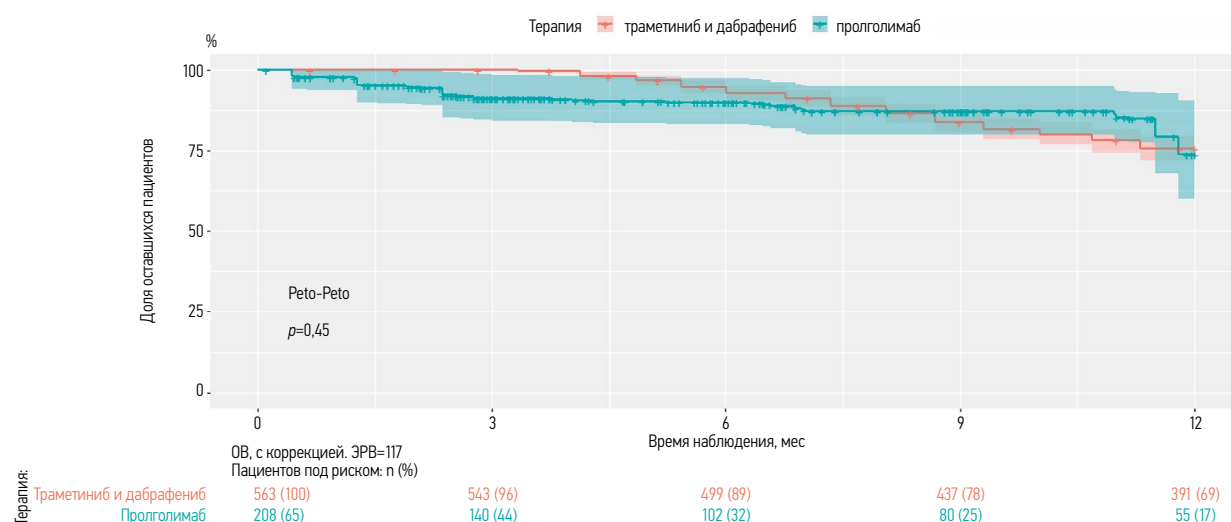


Рис. 3. Кривые ВВП по результатам СНС пролголимаба и комбинации вемурафениб + кобиметиниб.
Fig. 3. PFS curves from MAIC of Progolimab versus Vemurafenib + Cobimetinib.

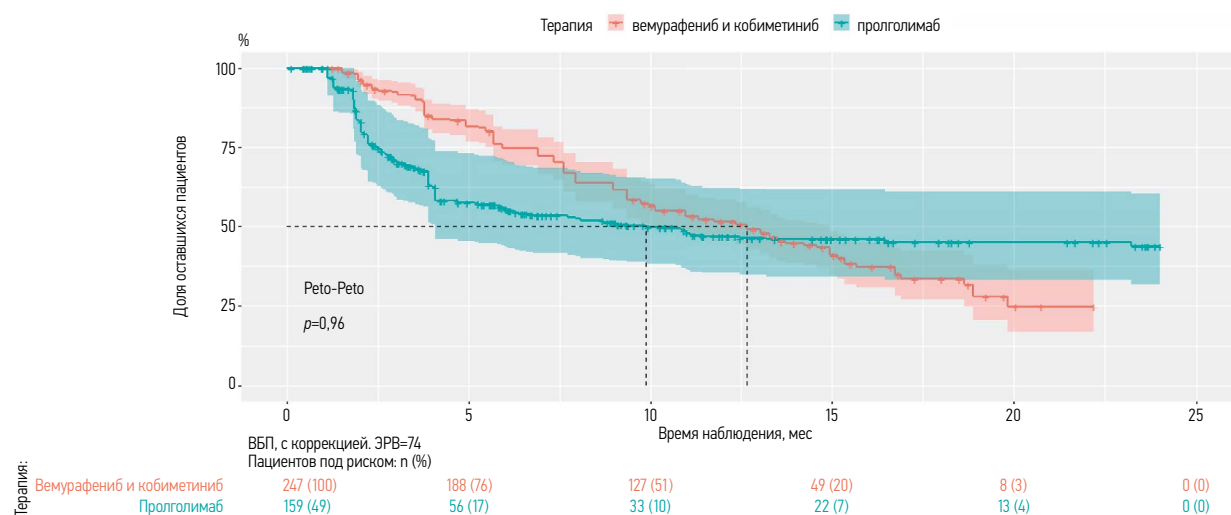


Таблица 7. Значения модификаторов эффектов Table 7. Effect modifier values			
Модификатор эффекта	Вемурафениб + кобиметиниб	Пролголимаб (до СНС)	Пролголимаб (после СНС)
Уровень ЛДГ (% с повышенным)	59,11	5,28	59,11
Стадия М (% с М1с)	46,28	34,78	46,28

Таблица 8. Результаты СНС пролголимаба против комбинации кобиметиниб + вемурафениб для ВБП Table 8. The results of MAIC Progolimab versus Vemurafenib + Cobimetinib for PFS			
ВБП	ОР	Подгруппа	Медиана наступления исхода
До СНС	0,87 (0,67; 1,13)	Кобиметиниб + вемурафениб	12,64 (10,13; 14,92)
		Пролголимаб	23,23 (11,03; +∞)
После СНС	1,25 (0,78; 2,02)	Кобиметиниб + вемурафениб	12,64 (10,13; 14,92)
		Пролголимаб	9,87 (4,07; +∞)

Таблица 9. Результаты СНС пролголимаба против комбинации кобиметиниб + вемурафениб для ОБ Table 9. The results of MAIC of Progolimab versus Vemurafenib + Cobimetinib for OS			
ОБ	ОР	Подгруппа	Медиана наступления исхода
До СНС	0,72 (0,46; 1,13)	Кобиметиниб + вемурафениб	Не достигнута
		Пролголимаб	Не достигнута
После СНС	1,22 (0,63; 2,38)	Кобиметиниб + вемурафениб	Не достигнута
		Пролголимаб	Не достигнута

ми терапии 1-й линии у взрослых с метастатической или неоперабельной МК по ВБП и ОБ за 24 и 12 мес наблюдения соответственно (рис. 1, 2). ЭРВ составил 117 из 322.

Пролголимаб против комбинации кобиметиниб + вемурафениб

Описательные статистики для модификаторов эффекта для сравниваемых альтернатив до и после проведения анализа представлены в табл. 7.

Результаты СНС пролголимаба с комбинацией вемурафениб + кобиметиниб по ВБП и ОБ содержатся в табл. 8, 9 соответственно. Сравнение ОР и кривых выживаемости при использовании комбинации кобиметиниб + вемурафениб и пролголимаба после СНС продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий между данными опциями терапии 1-й линии у взрослых с метастатической или неоперабельной МК по ВБП и ОБ за 24 и 12 мес наблюдения соответственно (рис. 3, 4). ЭРВ составил 74 из 322.

Обсуждение

Современные клинические разработки в области иммунотерапии и таргетной терапии изменили лечение пациентов с метастатической или неоперабельной МК, однако не все аспекты терапии до конца изучены. Недостаток прямых сравнительных РКИ и ограниченные данные по сравнительной эффективности между ингибиторами анти-PD-1 и BRAF/MEK затрудняют принятие решений о выборе терапии 1-й линии. Существуют разные точки зрения относительно наилучшего начального лечения или оптимальной последовательности терапии для пациентов в целом и для конкретных пациентов, определенных на основании клинических проявлений и течения заболевания [27].

В настоящем исследовании проведено СНС без якоря иммунотерапии ингибитором анти-PD-1 (пролголимаб) и таргетной терапии ингибиторами BRAF/MEK (комбинации тра-

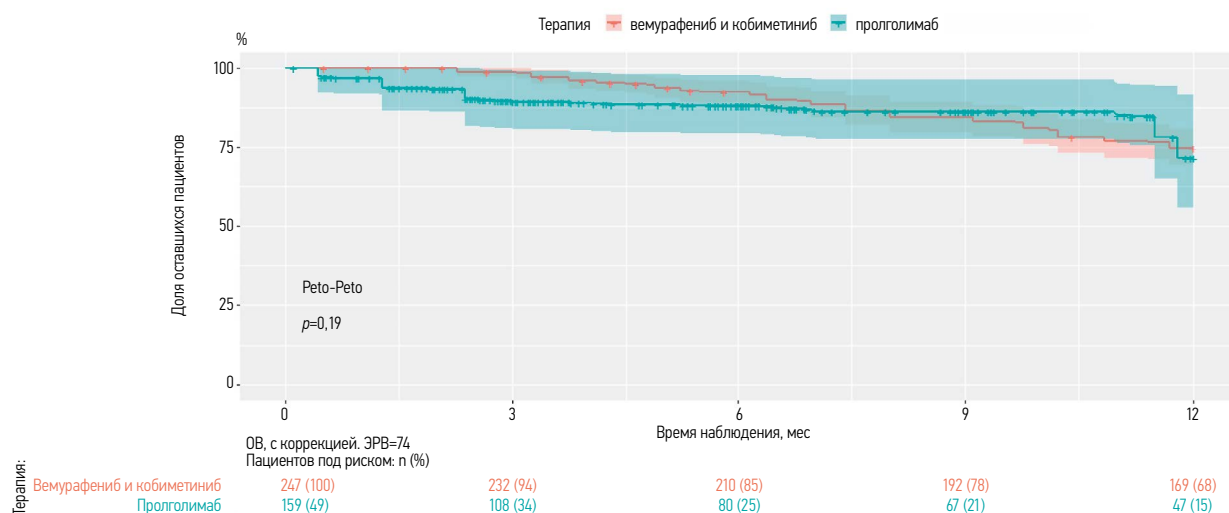
метиниб + дабрафениб, вемурафениб + кобиметиниб) с поправкой на соответствие популяции по выбранным модификаторам эффекта. В этом непрямом сравнении использовались данные реальной клинической практики из наблюдательного исследования FORA [22], а также результаты РКИ MIRACULUM [10], combi-d [20], combi-v [21], coBRIM [28].

Исследования комбинаций кобиметиниб + вемурафениб и дабрафениб + траметиниб, несмотря на наличие незначительных различий, характеризовались более высокой однородностью между собой по модификаторам эффекта. По сравнению с ними в исследованиях пролголимаба значения модификаторов эффекта отличались довольно существенно, что привело к сокращению размера выборки пролголимаба с 322 до 117 в анализе с комбинацией дабрафениб + траметиниб и до 74 в анализе с комбинацией кобиметиниб + вемурафениб. Значения ЭРВ говорят о том, что популяция в исследованиях пролголимаба больше соответствует пациентам, включенным в РКИ комбинации траметиниб + дабрафениб, и сравнение с данной комбинацией обладает большей мощностью, чем сравнение с вемурафенибом и кобиметинибом. Возможно, это связано также с тем, что в данном СНС для комбинации траметиниб + дабрафениб использованы объединенные данные двух РКИ, что расширило выборку и позволило приблизиться к популяционным характеристикам пациентов с метастатической или неоперабельной МК. Различия в значениях модификаторов эффекта, которые повлияли на ЭРВ, могут быть обусловлены географией проведения исследований и принятыми стандартами терапии: данные пролголимаба относятся в основном к РФ, в то время как в исследованиях ингибиторов BRAF/MEK включали более широкий список стран. Кроме того, данные различия могут быть связаны со временем проведения исследований: за 5 лет, которые прошли между РКИ ингибиторов BRAF/MEK и исследованиями пролголимаба, улучшились методы диагностики онкозаболеваний, а также иммунотерапия и таргетная терапия стали стандартом лечения метастатической или неоперабельной МК, что позволяет назначать ее пациентам как можно раньше.

Ограниченная выборка по пролголимабу, различия в значениях модификаторов эффекта и, как следствие, снижение ЭРВ, а также наблюдательный характер FORA привели к тому, что результаты эффективности для пролголимаба в проведенном СНС имеют более широкие доверительные интервалы по сравнению с компараторами. Вследствие этого в рамках данного СНС продемонстрирована сопоставимая эффективность пролголимаба с комбинациями ингибиторов BRAF/MEK, хотя даже после корректировки медиана ОБ для пролголимаба не достигнута на срезе 2 лет в отличие от комбинаций траметиниб + дабрафениб, вемурафениб + кобиметиниб, для которых она составила 26,75 и 23,01 мес соответственно.

Систематический поиск литературы показал, что других прямых или не прямых сравнений пролголимаба с ингибиторами BRAF/MEK не проводилось. Вместе с тем продемонстрированная не меньшая эффективность ингибиторов анти-PD-1 по ВБП и ОБ после 28 мес согласуется с обнаруженными непрямыми сравнениями других ингибиторов PD-1 и BRAF/MEK [29–31]. Результаты проведенного исследования созвучны с сетевым метаанализом, в котором не обнаружено статистически значимых различий в ОБ между комбинацией ингибиторов BRAF-MEK и иммунотерапией ингибиторами анти-PD-1 [30]. Авторы ретроспективного сравнения эффективности терапии пембролизумабом с комбинацией дабрафениб + траметиниб отметили, что после терапии пембролизумабом в 1-й линии у пациентов с метастатической или неоперабельной МК наблюдалась более длительная ОБ, однако статистически значимые различия в ВБП отсутствовали [31]. По результатам скорректированного анализа выживаемости на основе данных из голландского регистра меланомы (Dutch Melanoma Treatment Registry) пациенты, получавшие иммунотерапию ингибиторами PD-1 в монорежиме в качестве терапии 1-й линии, имели более высокую медиану ОБ и 2-летнюю ОБ по сравнению с паци-

Рис. 4. Кривые ОВ по результатам СНС пролголимаба и комбинации вемурафениб + кобиметиниб.
Fig. 4. OS curves from MAIC of Progolimab versus Vemurafenib + Cobimetinib.



ентами, получавшими ингибиторы BRAF/MEK [29]. Стоит отметить, что период наблюдения за пациентами в данном исследовании составлял более 2 лет.

Полученные результаты демонстрируют тенденцию к возможному превосходству иммунотерапии пролголимабом над таргетной терапией ингибиторами BRAF/MEK в долгосрочной перспективе, однако для достоверной оценки преимуществ иммунотерапии необходимы данные о долгосрочной эффективности лечения. Особенно это актуально для ВБП, так как в силу особенностей фармакологического действия иммунотерапии характер кривой отличается от таковой при таргетной терапии наличием первичного «провала» с постепенным выходом на длительное «плато», что хорошо прослеживается при продолжительном (более 15 мес) наблюдении [29]. Применение ингибиторов анти-PD-1 позволяет покрыть более широкую популяцию: как пациентов с метастатической или неоперабельной МК с мутацией в гене *BRAF*, так и без нее. Визиты в лечебно-профилактические учреждения для получения терапии ингибиторами анти-PD-1 позволяют контролировать процесс введения, регулярность использования препарата и возможные нежелательные явления, в то время как при приеме таблетированных форм ингибиторов BRAF/MEK могут возникнуть проблемы с приверженностью терапии, впоследствии снижающие ее эффективность. Тем не менее у пациентов с мутацией в гене *BRAF* с неблагоприятными прогностическими факторами терапия комбинацией ингибиторов BRAF/MEK в 1-й линии может быть предпочтительнее, поскольку это лечение приводит к быстрому противоопухолевому ответу [32]. Необходимо проведение дополнительных РКИ с прямым сравнением терапии ингибиторами анти-PD-1 и BRAF/MEK, чтобы определить оптимальную начальную и последующую терапию для пациентов с метастатической или неоперабельной МК с мутацией в гене *BRAF*.

Наличие некоторых ограничений неизбежно при проведении любого непрямого сравнения. Хотя в проведенном непрямом сравнении использование индивидуальных данных пациентов являлось единственным способом корректировки различий между исследованиями, отсутствие общей группы сравнения является важным ограничением, поскольку валидация соответствия или использование показателей относительного эффекта в таком случае невозможны. Кроме того, объединение результатов РКИ и данных наблюдательного исследования в синтезе доказательств вносит дополнительную неопределенность с точки зрения качества данных, единообразия популяции и специфичности воздействия. Вместе с тем использованная статистическая методология является общепризнанной как в РФ, так и

в мире [17, 18] и активно применяется в доказательной медицине, в том числе и при сравнительной оценке вариантов терапии меланомы [33].

Также следует отметить, что организация и промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA доложены на Российском онкологическом конгрессе 2022 г. и одобрены онкологическим сообществом. В связи с ограниченной доказательной базой по пролголимабу включение данных из наблюдательного исследования позволило провести синтез наилучших имеющихся доказательств и повысить мощность непрямого сравнения.

При проведении СНС рассматривались только известные, измеренные и заявленные, модификаторы эффекта и не учитывались структурные различия между исследованиями. Например, не скорректированы неизмеренные/несогласованные исходные характеристики популяций ввиду отсутствия соответствующего тестирования в исследованиях (статус мутации в гене *BRAF* не тестировался для всех пациентов в исследованиях FORA и MIRACULUM, экспрессия PD-L1 не измерялась для исследований ингибиторов BRAF/MEK). Тем не менее оценка влияния взвешивания с помощью ЭРВ свидетельствовала о достаточной мощности проведенных сравнений.

В связи с наличием ограниченных данных по пролголимабу сравнение эффективности терапии в проведенном непрямом сравнении проводилось только по данным 2 лет с момента инициации терапии по ВБП, достижение медианы ОВ потребовало смещения точки отсечения до одного года в целях снижения риска искажений результатов. Возможно проведение повторного непрямого сравнения после получения долгосрочных данных по 5-летней выживаемости для пролголимаба. Кроме того, в текущем анализе не сравнивалась безопасность терапии, хотя в литературных источниках упоминаются различия по отдельным видам нежелательных явлений между монотерапией ингибиторами анти-PD-1 и комбинацией ингибиторов BRAF/MEK [34, 35].

Дополнительным ограничением данного исследования может быть отсутствие сравнения по другим конечным точкам эффективности, таким как продолжительность ответа и выживаемость среди пациентов, достигших полного и/или частичного ответа, а также отсутствие сравнения эффективности терапии в других линиях. В текущем анализе также не оценивались сравнения по подгруппам пациентов (например, с повышенным исходным уровнем ЛДГ и т.д.) из-за ограниченного числа таких пациентов, что препятствовало проведению надежного анализа подгрупп. Также, несмотря на наличие наблюдательных данных по эффективности пролголимаба у более широкой популяции пациен-

тов с метастатической или неоперабельной МК, они не использованы в анализе, так как критерии отбора пациентов в РКИ combi-d [20], combi-v [21] и coBRIM [28] исключали пациентов с активными метастазами в головной мозг, статусом ECOG 2, аутоиммунными заболеваниями и меланомой других локализаций.

Несмотря на заявленные ограничения, высокое качество данных в наблюдательном исследовании, а также то, что все базовые характеристики, считающиеся клинически значимыми, скорректированы, ожидается, что результаты проведенного непрямого сравнения надежны и достоверны.

Заключение

Данное исследование представляет собой СНС без якоря пролголимаба с ингибиторами BRAF/МЕК (вемурафениб + кобиметиниб, траметиниб + дабрафениб) для лечения взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной МК на доступном анализе 2-летнем периоде наблюдения.

По результатам проведенного непрямого сравнения отсутствуют статистически значимые различия в эффективности терапии пролголимабом и комбинациями траметиниб + дабрафениб и вемурафениб + кобиметиниб по показателям ОВ за 1 год терапии и ВВП после 2 лет с момента инициации лечения в 1-й линии у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной МК.

С учетом особенностей времени наступления эффекта от иммуно- и таргетной терапии необходимо проведение повторного их сравнения в разрезе 5-летнего периода наблюдения.

Данное исследование может быть полезно клиническим специалистам при выборе 1-й линии терапии метастатической МК у взрослых пациентов с мутацией в гене *BRAF*.

Раскрытие интересов. Авторы К.В. Сапожников, В.Д. Соколова, Н.А. Саблева, Д.Г. Толкачева являлись сотрудниками АО «БЮКАД» на момент проведения исследования.

Disclosure of interest. The authors KV Sapozhnikov, VD Sokolova, NA Sableva, DG Tolkacheva were employees of BIOCAD at the time of the study.

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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику отделения биотерапии опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», главному исследователю наблюдательной программы FORA к.м.н. К.В. Орловой за экспертное консультирование по вопросам выбора модификаторов эффекта и подбора сопоставимой популяции.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the senior researcher of the Department of Tumor Biotherapy of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Chief Investigator of the FORA Observational Program, PhD KV Orlova for expert advice on the choice of effect and selection of comparable population.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Zlokachestvennyye novooobrazovaniia v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smernost'). Moscow: MNI OI im. P. A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
- Мазуренко Н.Н. Генетические особенности и маркеры меланомы кожи. *Успехи молекулярной онкологии*. 2014;1(2):26–35 [Mazurenko NN. Genetic alterations and markers of melanoma. *Advances in Molecular Oncology*. 2014;1(2):26–35 (in Russian)].
- Brady MS. Melanoma and other skin cancers. *Cancer Manage*. 2011;14:1–32.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Sostoiianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 godu. Moscow: MNI OI im. P. A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Литовкин А.В., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Формы оказания паллиативной помощи лицам старшей возрастной группы с онкологией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4 [Litovkin AV, Parfenov YuA, Parfenov SA, Sapozhnikov KV. Forms of palliative care for people of the older age group with oncology. *Modern problems of science and education*. 2017;4 (in Russian)].
- Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г., и др. Анализ медико-социальных потребностей онкологических пациентов старшей возрастной группы при оказании паллиативной помощи. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5 [Ashour AZ, Litovkin AV, Belov VG, et al. Analysis of the medical and social needs of older cancer patients in the provision of palliative care. *Modern problems of science and education*. 2015;5 (in Russian)].
- Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В., и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене *BRAF*. *Архив патологии*. 2014;76(3):65–73 [Frank GA, Zavalishina LE, Kekeeva TV, et al. First Russian nationwide molecular epidemiological study for melanoma: results of BRAF mutation analysis. *Arkhiv Patologii*. 2014;76(3):65–73 (in Russian)].
- Клинические рекомендации «Меланома кожи и слизистых оболочек». 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_1. Ссылка активна на 12.10.2022 [Clinical guidelines "Melanoma of the skin and mucous membranes". Available at https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_1. Accessed: 12.10.2022 (in Russian)].
- Switzer B, Puzanov I, Skitzki JJ, et al. Managing Metastatic Melanoma in 2022: A Clinical Review. *JCO Oncol Pract*. 2022;18(5):335–51. DOI:10.1200/OP.21.00686
- Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, et al. Novel PD-1 inhibitor prolglolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer*. 2021;149:222–32. DOI:10.1016/j.ejca.2021.02.030
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–56. DOI:10.1056/NEJMoa1709684. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018;379(22):2185.
- Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853–62. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31601-X
- Ascierto P, Dreno B, Larkin J, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib Plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation–2 Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-Up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res*. 2021;27(19):5225–35. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-0809
- Davey MG, Miller N, McInerney NM. A Review of Epidemiology and Cancer Biology of Malignant Melanoma. *Cureus*. 2021;13(5):e15087. DOI:10.7759/cureus.15087
- Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1668–74. DOI:10.1200/JCO.2017.75.6270
- Реброва О.Ю., Горяинов С.В. Непрямые и смешанные сравнения медицинских технологий, сетевой мета-анализ. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2013;4(14):8–14 [Rebrova OYu, Goriainov SV. Nepriamyie i smeshannyye sravneniya meditsinskikh tekhnologii, setevoi meta-analiz. *Meditsinskiiye tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2013;4(14):8–14 (in Russian)].

17. Phillipppo D, Ades T, Dias S, et al. NICE DSU technical support document 18: methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. London, 2016.
18. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29 декабря 2017 года №181-од. Режим доступа: <https://rosmedex.ru/pub>. Ссылка активна на 12.10.2022 [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu nepriamyh sravnenij lekarstvennyh preparatov. Utverzhdeny prikazom FGBU "CEKKMP" Minzdrava Rossii ot 29 dekabrya 2017 goda №181-od. Available at: <https://rosmedex.ru/pub>. Accessed: 12.10.2022 (in Russian)].
19. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J*. 2019;366:l4898. DOI:10.1136/bmj.l4898
20. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-9. DOI:10.1056/NEJMoa1412690
21. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626-36. DOI:10.1056/NEJMoa1904059
22. Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., и др. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORTECA Real practice Assessment». *Современная Онкология*. 2022;24(4):413-25. DOI:10.26442/18151434.2022.4.202035 [Orlova KV, Fedyanin M, Simanenkova KE, et al. Real-world efficacy of the first line therapy with prolgolimab in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORTECA Real practice Assessment) observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):413-25. DOI:10.26442/18151434.2022.4.202035 (in Russian)].
23. Xu J, Zhao J, Wang, J, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase for melanoma patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy: A meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(14):e25318. DOI:10.1097/MD.00000000000025318
24. Frauchiger AL, Mangana J, Rechsteiner M, et al. Prognostic relevance of LDH and serum S-100 levels in Stage IV melanoma with known BRAF mutation status. *Br J Dermatol*. 2015;174(4):823-30. DOI:10.1111/bjd.14347
25. TNM classification of malignant tumours. Ed LH Sobin. 7th ed. NY: Springer-Verlag, 2010.
26. Greenhalgh J, Mahon J, Richardson M, et al. Pembrolizumab for treating advanced melanoma previously untreated with ipilimumab: A Single Technology Appraisal. LRIg, University of Liverpool, 2015.
27. Sullivan RJ. What, if Any, Role Is There for BRAF-Targeted Therapy in BRAF-Mutant Melanoma? *J Clin Oncol*. 2022;40(36):4161-5. DOI:10.1200/JCO.22.01066
28. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248-60. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30122-X
29. van Breeschoten J, Wouters MW, Hilarius DL, et al. First-line BRAF/MEK inhibitors versus anti-PD-1 monotherapy in BRAFV600-mutant advanced melanoma patients: a propensity-matched survival analysis. *Br J Cancer*. 2021;124(7):1222-30.
30. An Q, Liu Z. Comparative efficacy and safety of combination therapies for advanced melanoma: a network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1-10.
31. Kim CG, Kim M, Hwang J, et al. First-line pembrolizumab versus dabrafenib/trametinib treatment for BRAF V600-mutant advanced melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(5):989-96.
32. Yushak M, Chapman P, Robert C, Kudchadkar R. Systemic therapy options for patients with unresectable melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2017;37:661-72. DOI:10.1200/EDBK_174934
33. Tahirini AA, Toor K, Chan K, et al. A matching-adjusted indirect comparison of combination nivolumab plus ipilimumab with BRAF plus MEK inhibitors for the treatment of BRAF-mutant advanced melanoma. *ESMO Open*. 2021;6(2):100050. DOI:10.1016/j.esmoop.2021.100050
34. Liu M, Yang X, Liu J, et al. Efficacy and safety of BRAF inhibition alone versus combined BRAF and MEK inhibition in melanoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017;8(19):32258-69. DOI:10.18632/oncotarget.15632
35. Linardou H, Gogas H. Toxicity management of immunotherapy for patients with metastatic melanoma. *Ann Transl Med*. 2016;4(14):272. DOI:10.21037/atm.2016.07.10

Приложение 1. Стратегия поиска

Дата поиска: 01.12.2022

БД PubMed

Стратегия поиска:

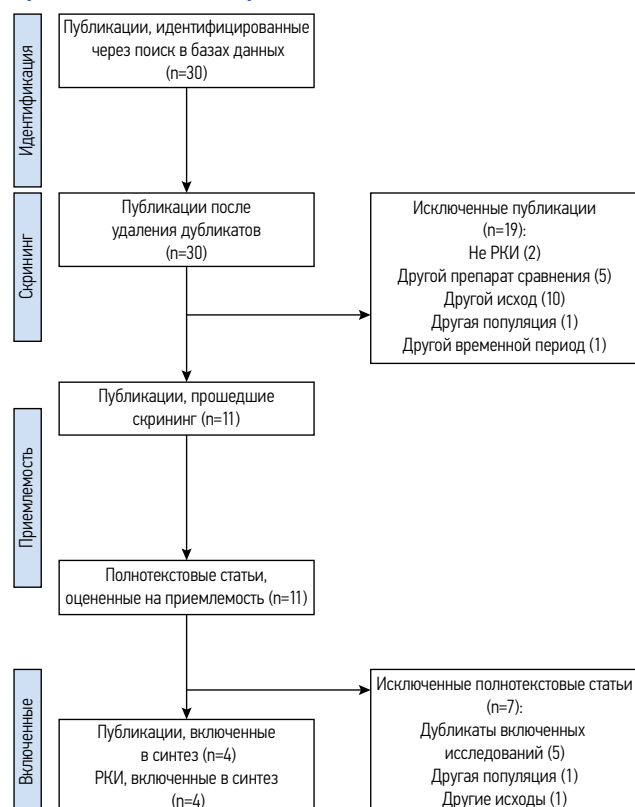
((("braf mek"[All Fields] AND ("antagonists and inhibitors"[MeSH Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "inhibitors"[All Fields] OR "inhibitor"[All Fields] OR "inhibitor s"[All Fields])) OR "prolgolimab"[All Fields]) OR (((("vemurafenib"[MeSH Terms] OR "vemurafenib"[All Fields]) AND ("cobimetinib"[Supplementary Concept] OR "cobimetinib"[All Fields])) OR ("trametinib"[Supplementary Concept] OR "trametinib"[All Fields]) AND ("dabrafenib"[Supplementary Concept] OR "dabrafenib"[All Fields])) AND ("metastatically"[All Fields] OR "metastatics"[All Fields] OR "metastatization"[All Fields] OR "metastatize"[All Fields] OR "metastatized"[All Fields] OR "metastatizing"[All Fields] OR "secondary"[MeSH Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND ("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields] OR "melanomas"[All Fields] OR "melanoma s"[All Fields]))

Translations

inhibitors: "antagonists and inhibitors"[Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "inhibitors"[All Fields] OR "inhibitor"[All Fields] OR "inhibitor's"[All Fields] OR "vemurafenib: "vemurafenib"[MeSH Terms] OR "vemurafenib"[All Fields] OR "vemurafenib's"[All Fields] OR "cobimetinib: "cobimetinib "[MeSH Terms] OR "cobimetinib "[All Fields] OR "trametinib: "trametinib"[Supplementary Concept] OR "trametinib"[All Fields] OR "dabrafenib: "dabrafenib "[Supplementary Concept] OR "dabrafenib "[All Fields] OR "metastatic: "metastatically"[All Fields] OR "metastatics"[All Fields] OR "metastatization"[All Fields] OR "metastatize"[All Fields] OR "metastatized"[All Fields] OR "metastatizing"[All Fields] OR "secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields] OR "melanoma: "melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields] OR "melanomas"[All Fields] OR "melanoma's"[All Fields] OR "melanoma s"[All Fields]

Результат: 30 записей (фильтр по типу статей – РКИ).

Приложение 2. Диаграмма PRISMA



Приложение 3. Включенные исследования

1. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liskay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Atkinson V, Dutriaux C, Garbe C, Hsu J, Jones S, Li H, McKenna E, Voulgari A, McArthur GA. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res.* 2021;27(19):5225-35. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-0809
2. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, Protsenko S, Semiglazova T, Odintsova S, Zukov R, Lazarev S, Makarova Y, Nechaeva M, Sakaeva D, Andreev A, Tarasova A, Fadeyeva N, Shustova M, Kuryshv I. Novel PD-1 inhibitor prolgoimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer.* 2021;149:222-32. DOI:10.1016/j.ejca.2021.02.030
3. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, Chiarion Sileni V, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandalà M, Haanen JBAG, Lebbé C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Nathan PD, Ribas A, Davies MA, Flaherty KT, Burgess P, Tan M, Gasal E, Voi M, Schadendorf D, Long GV. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-36. DOI:10.1056/NEJMoa1904059
4. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-9. DOI:10.1056/NEJMoa1412690

Приложение 4. Исходные характеристики популяции

Таблица 4.1. Исходные характеристики пациентов, часть 1
Table 4.1. Baseline characteristics, part 1

Исследование	Терапия	Объем выборки, абс.	Возраст, лет, среднее	Мужчины, %	ECOG, %		Уровень ЛДГ, повышенный, %	Метастазы в головном мозге, %
					0	1		
FORA	Пролголимаб	335	64	48,66	47,46		2,39	НД
MIRACULUM	Пролголимаб Q2W	63	57	46	54	46	33,3	73
MIRACULUM	Пролголимаб Q3W	63	57	44,4	57,1	42,9	34,9	85,7
COMBI-v	Дабрафениб + траметиниб	352	55	59	71	29	34	НД
COMBI-v	Вемурафениб	352	54	51	70	39	32	НД
COMBI-d	Дабрафениб + траметиниб	211	55	53	73	НД	36	НД
COMBI-d	Дабрафениб	212	56,5	54	71	НД	33	НД
coBRIM	Кобиметиниб + вемурафениб	247	56	59	76	24	46	1
coBRIM	Вемурафениб	248	55	56	67	33	43	1

Таблица 4.2. Исходные характеристики пациентов, часть 2
Table 4.2. Baseline characteristics, part 2

Исследование	Терапия	Стадия метастатического поражения, %		
		M1a	M1b	M1c
MIRACULUM	Пролголимаб Q2W	9,50	20,60	69,80
MIRACULUM	Пролголимаб Q3W	12,70	12,70	74,60
COMBI-v	Дабрафениб + траметиниб	16	17	63
COMBI-v	Вемурафениб	14	19	59
COMBI-d	Дабрафениб + траметиниб	9	21	67
COMBI-d	Дабрафениб	15	15	65
coBRIM	Кобиметиниб + вемурафениб	16	16	59
coBRIM	Вемурафениб	16	17	62

Приложение 5. Данные по эффективности

Таблица 5.1. Данные по исходам эффективности, часть 1
Table 5.1. Outcome data, part 1

Исследование	Группа	Число пациентов, абс.	Полный ответ		Частичный ответ		Стабилизация заболевания		Прогрессирование болезни		Частота объективного ответа	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
COMBI-v	Дабрафениб + траметиниб	351	47	13	179	51	92	26	22	6	238	68
COMBI-v	Вемурафениб	350	27	8	153	44	106	30	38	11	186	53
COMBI-d	Дабрафениб + траметиниб	211	33	16	111	53	50	24	13	6	146	70
COMBI-d	Дабрафениб	212	28	13	84	40	66	31	19	9	113	54
coBRIM	Кобиметиниб + вемурафениб	247	39	16	133	54	44	18	19	8	172	70
coBRIM	Вемурафениб	248	26	10	98	40	92	37	25	10	124	50
MIRACULUM	Пролголимаб, 1 мг/кг к2н	63	19	30,2	5	7,9	16	25,4	22	34,9	24	38,1
MIRACULUM	Пролголимаб, 3 мг/кг к3н	63	16	25,4	2	3,2	11	17,5	31	49,2	18	28,6

Таблица 5.2. Данные по исходам эффективности, часть 2
Table 5.2. Outcome data, part 2

Исследование	Группа	Число пациентов, абс.	Медиана ВБП, мес	Медиана ОВ, мес	12-месячная ОВ		24-месячная ОВ	
					абс.	%	абс.	%
COMBI-v	Дабрафениб + траметиниб	351	12,1	26	253	72	–	–
COMBI-v	Вемурафениб	350	7,3	17,8	227	65	–	–
COMBI-d	Дабрафениб + траметиниб	211	10,2	25,8	156	74	107	51
COMBI-d	Дабрафениб	212	8,8	18,7	144	68	89	42
coBRIM	Кобиметиниб + вемурафениб	247	12,3	22,3	184	74,5	119	48,3
coBRIM	Вемурафениб	248	7,2	17,4	158	63,8	94	38
MIRACULUM	Пролголимаб, 1 мг/кг к2н	63	6,6	Не достигнута	46	73,02	36	57,1
MIRACULUM	Пролголимаб, 3 мг/кг к3н	63	3,7	15	34	53,97	29	46

Приложение 6. Оценка риска систематической ошибки

Таблица 6.1. Результаты оценки риска систематической ошибки, модифицированная выборка, включающая всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата (modified intention-to-treat)
Table 6.1. Risk of bias assessment for modified intention-to-treat population

Ссылки	Исследование	D1	D2	D3	D4	D5	Общая оценка
Tjulandin (2021 г.)	NCT03269565	+	+	+	+	!	!
Robert (2015 г.)	NCT01597908	+	+	+	+	+	+
Long (2015 г.)	NCT01584648	+	+	+	+	+	+
Ascierto (2016 г.)	NCT01689519	+	+	+	+	+	+

Примечание. D1 – метод рандомизации, D2 – «ослепление» пациентов и медперсонала, D3 – пропуски в данных об исходах, D4 – «ослепление» лиц, оценивающих эффект вмешательства, D5 – представление результатов исследования.

⊕ Низкий риск ! Неопределенный риск – Высокий риск

Приложение 7. Нескорректированная ВБП и ОВ

График сравнения терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб и пролголимаб

Рис. 7.1. Нескорректированная ВБП, дабрафениб + траметиниб vs пролголимаб.
Fig. 7.1. Unadjusted PFS curves: Dabrafenib+Trametinib vs Prolgolimab, 24 months.

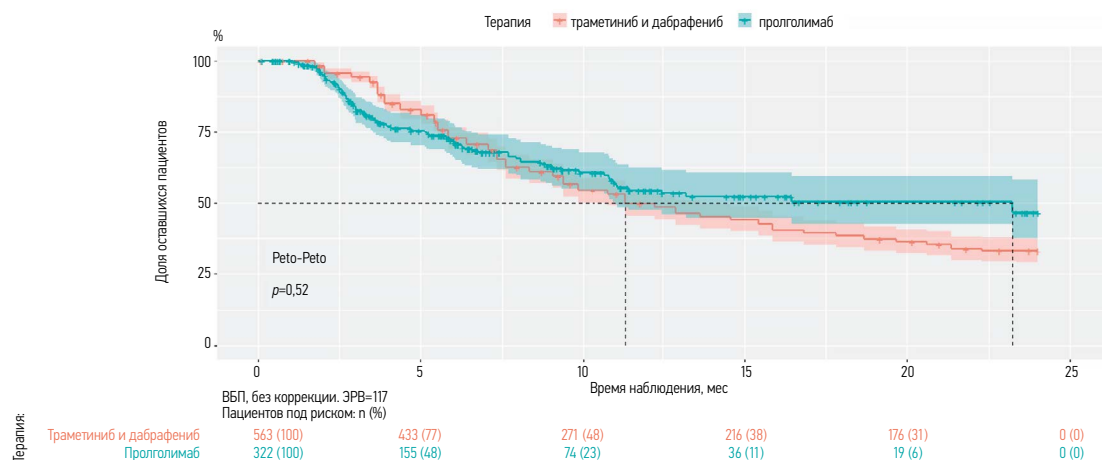


Рис. 7.2. Нескорректированная ОВ, дабрафениб + траметиниб vs пролголимаб.
Fig. 7.2. Unadjusted OS curves: Dabrafenib+Trametinib vs Prolgolimab, 12 months.

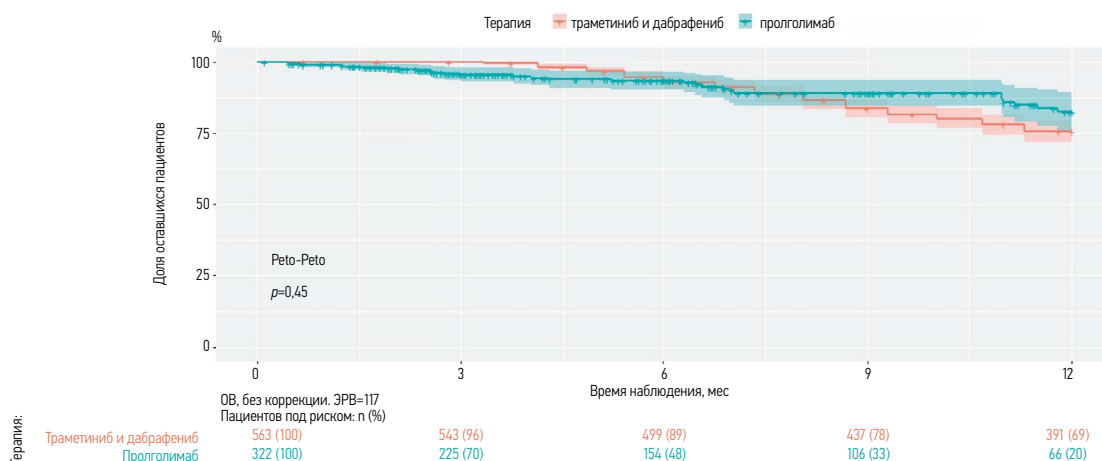


График сравнения терапии комбинацией кобиметиниб + вемурафениб и пролголимаб

Рис. 7.3. Нескорректированная ВБП, кобиметиниб + вемурафениб vs пролголимаб.
Fig. 7.3. Unadjusted PFS curves: Vemurafenib+Cobimetinib vs Prolgolimab, 24 months.

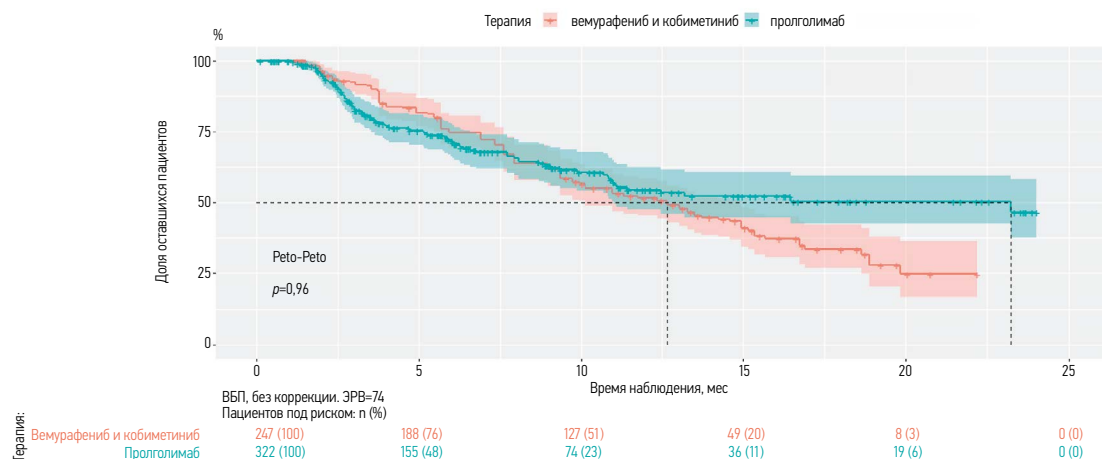
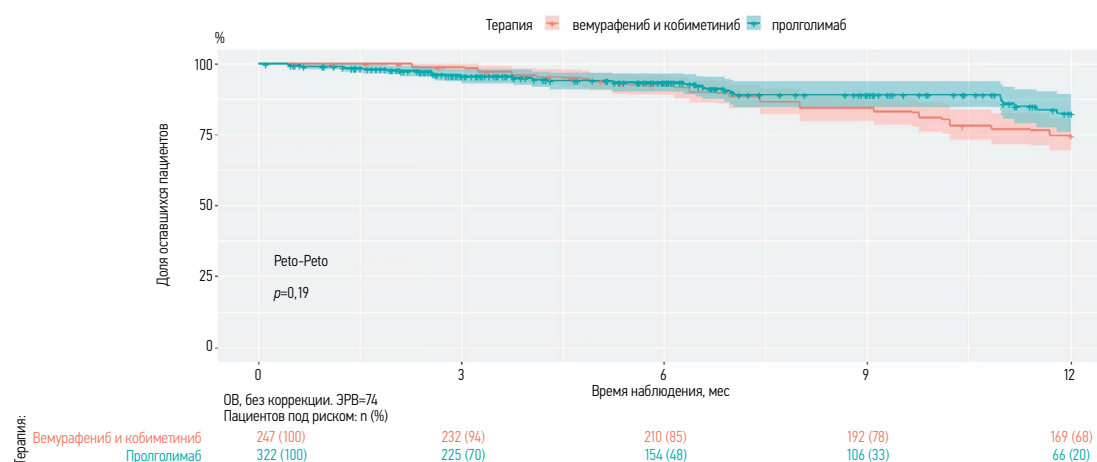


Рис. 7.4. Нескорректированная ОВ, кобиметиниб + вемурафениб vs пролголимаб.
Fig. 7.4. Unadjusted OS curves: Vemurafenib+Cobimetinib vs Prolgolimab, 12 months.



Приложение 8. ОВ за 24 мес

График сравнения терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб и пролголимабом

Рис. 8.1. Нескорректированная ОВ на точке отсечения 24 мес, дабрафениб + траметиниб vs пролголимаб.
Fig. 8.1. Unadjusted OS curves: Dabrafenib+Trametinib vs Prolgolimab, 24 months.

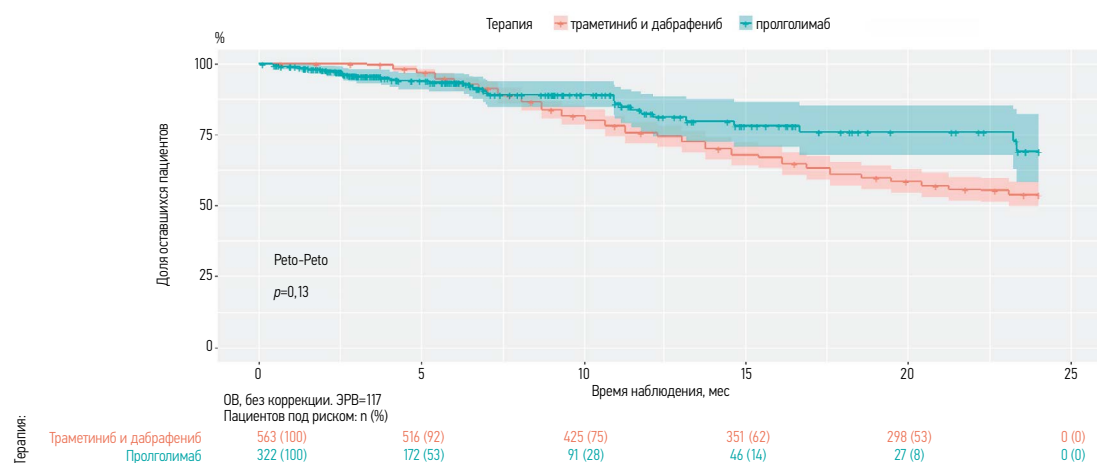


Рис. 8.2. Скорректированная ОВ на точке отсечения 24 мес, дабрафениб + траметиниб vs пролголимаб.
Fig. 8.2. Matching-adjusted OS curves: Dabrafenib+Trametinib vs Prolgolimab, 24 months.

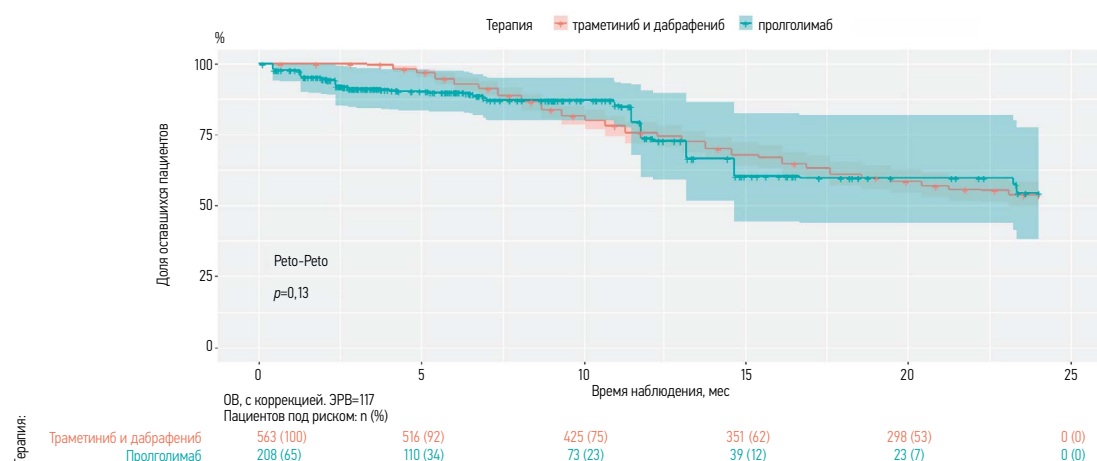


Рис. 8.3. Нескорректированная ОВ на точке отсечения 24 мес, вемурафениб + кобиметиниб vs пролголимаб.
Fig. 8.3. Unadjusted OS curves: Vemurafenib+Cobimetinib vs Prolgolimab, 24 months.

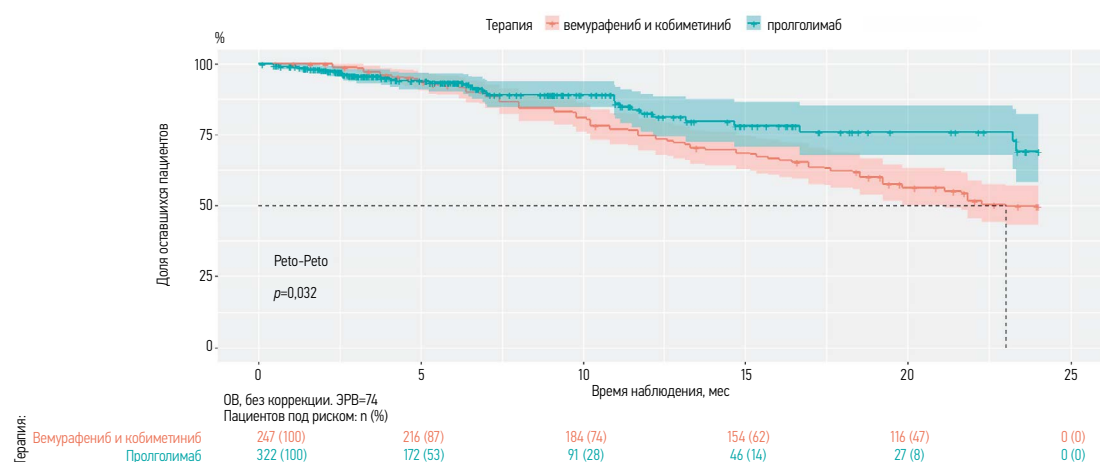
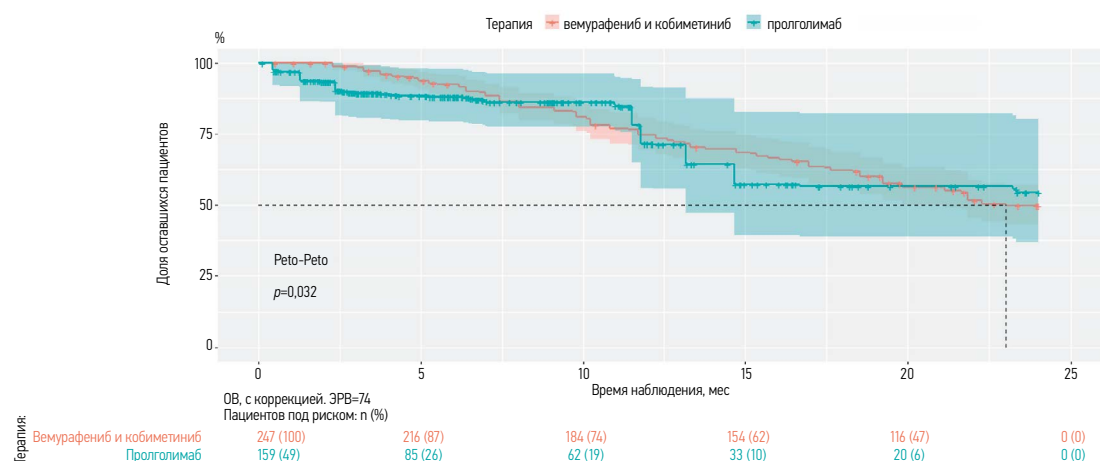


Рис. 8.4. Скорректированная ОВ на точке отсечения 24 мес, вемурафениб + кобиметиниб vs пролголимаб.
Fig. 8.4. Matching-adjusted OS curves: Vemurafenib+Cobimetinib vs Prolgolimab, 24 months.



Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Разработка прогностической модели у пациентов с метастатическим поражением костей для выработки тактики хирургического лечения

А.В. Бухаров¹, А.А. Курильчик², А.А. Барашев³, В.А. Державин¹, А.В. Ядрина^{✉1}, Е.А. Ерин¹, Д.О. Елхов¹, М.Д. Алиев⁴, А.Д. Каприн⁴

¹Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», Ростов-на-Дону, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Определение тактики хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей – одна из важных проблем современной онкологии. У большинства пациентов с метастатическим поражением скелета хирургические вмешательства направлены на паллиативное лечение, однако в отдельных случаях, при солитарном метастатическом поражении, могут быть рассмотрены радикальные резекции с реконструктивно-пластическим компонентом, а прогноз предполагаемой продолжительности жизни, связанный с гистологической структурой злокачественной опухоли, является основным и решающим фактором при определении подходящего типа хирургического лечения.

Цель. Создать прогностическую модель для выработки тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей.

Материалы и методы. Представлен анализ лечения 715 пациентов, которым выполнены хирургические вмешательства по поводу метастатического поражения костей различных локализаций. Всего выполнено 780 хирургических вмешательств. Наиболее часто вмешательства по поводу осложненного течения метастатического процесса в костях выполняли на позвоночнике, что составило 48,5% всех операций. На 2-м месте по частоте – длинные кости – 247 (35%) операций, на 3-м – кости таза – 81 (11%) вмешательство, и на грудной стенке выполнено 40 (5,5%) операций.

Результаты. Наиболее неблагоприятными прогностическими факторами у пациентов с метастатическим поражением костей являются гистологический тип первичной опухоли из группы быстрого роста (коэффициент риска – КР=5,11), висцеральные метастазы (КР=3,1), индекс коморбидности по Чарлсону более 10 (КР=3,07) и наличие критических отклонений в лабораторных показателях (КР=2,91), поскольку имеют самые высокие коэффициенты влияния на выживаемость (более 2,9).

Заключение. Разработанная четырнадцатибальная математическая шкала прогноза ожидаемой продолжительности жизни, включающая 5 онкологических и 4 клинических фактора, позволяет с точностью до 91% определить группы риска хорошего (предполагаемая продолжительность жизни более 1 года), умеренного (от 6 до 12 мес) и плохого (менее 6 мес) прогноза у пациентов с метастатическим поражением костей.

Ключевые слова: хирургическое лечение, метастазы в кости, онкологический прогноз

Для цитирования: Бухаров А.В., Курильчик А.А., Барашев А.А., Державин В.А., Ядрина А.В., Ерин Е.А., Елхов Д.О., Алиев М.Д., Каприн А.Д. Разработка прогностической модели у пациентов с метастатическим поражением костей для выработки тактики хирургического лечения. Современная Онкология. 2022;24(3):440–445. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201865

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ядрина Анна Викторовна** – канд. мед. наук, врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: anna_16.06@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7944-3108; SPIN-код: 9058-3922

Бухаров Артем Викторович – канд. мед. наук, зав. группой по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: artembuharov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2976-8895; SPIN-код: 8349-0930

Курильчик Александр Александрович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: aleksandrkurilchik@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2615-078X; SPIN-код: 1751-0982

Барашев Артем Андреевич – канд. мед. наук, врач – травматолог-ортопед отд.-ния опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: barikaa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7242-6938; SPIN-код: 4590-5745

Державин Виталий Андреевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: osteosa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4385-9048; SPIN-код: 1811-2737

Ерин Дмитрий Алексеевич – врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: erindmal@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3501-036X; SPIN-код: 1769-2667

✉ **Anna V. Yadrina** – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: anna_16.06@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7944-3108; SPIN code: 9058-3922

Artem V. Buharov – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: artembuharov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2976-8895; SPIN code: 8349-0930

Aleksandr A. Kurilchik – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: aleksandrkurilchik@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2615-078X; SPIN code: 1751-0982

Artem A. Barashev – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: barikaa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7242-6938; SPIN code: 4590-5745

Vitali A. Derzhavin – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: osteosa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4385-9048; SPIN code: 1811-2737

Dmitrii A. Erin – Oncologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: erindmal@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3501-036X; SPIN code: 1769-2667

Development of a prognostic model in patients with metastatic bone lesions to choose surgical treatment: retrospective study

Artem V. Buharov¹, Aleksandr A. Kurilchik², Artem A. Barashev³, Vitali A. Derzhavin¹, Anna V. Yadrina^{✉1}, Dmitrii A. Erin¹, Daniil O. Elkhov¹, Mamed D. Aliev⁴, Andrei D. Kaprin⁴

¹Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

²Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

³National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Choosing surgical management for patients with metastatic bone lesions is one of the essential problems of modern oncology. Surgical interventions are aimed at palliative treatment in most patients with metastatic skeletal lesions. However, curative resections with reconstruction and plasty steps may be considered in selected cases of a solitary metastatic lesion. The life expectancy prognosis based on the histological structure of the tumor is a significant and decisive factor in choosing the appropriate surgery.

Aim. To develop a prognostic model for choosing surgical treatment for metastatic bone lesions.

Materials and methods. Treatment analysis of 715 patients with a history of surgery for metastatic bone lesions of various localizations is presented. A total of 780 surgical interventions were performed. Surgeries for the complications of bone metastases were mainly performed on the spine (48.5% of all surgeries), followed by long bones with 247 (35%) surgeries, pelvic bones with 81 (11%) interventions, and the chest wall with 40 (5.5%) surgeries.

Results. The most unfavorable prognostic factors in patients with metastatic bone lesions are the histological type of the primary tumor of the rapid growth group (risk ratio [RR]=5.11), visceral metastases (RR=3.1), Charlson Comorbidity Index over 10 (RR=3.07) and presence of critical laboratory abnormalities (RR=2.91), as they have the highest rates of impact on survival (over 2.9).

Conclusion. The developed 14-point mathematical score of life expectancy prognosis, which includes five oncological and four clinical factors, defines with an accuracy of 91% the risk groups of good (estimated life expectancy over one year), moderate (6 to 12 months), and poor (less than six months) prognosis in patients with metastatic bone lesions.

Keywords: surgical treatment, bone metastases, cancer prognosis

For citation: Buharov AV, Kurilchik AA, Barashev AA, Derzhavin VA, Yadrina AV, Erin DA, Elkhov DO, Aliev MD, Kaprin AD. Development of a prognostic model in patients with metastatic bone lesions to choose surgical treatment: retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):440–445. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201865

Введение

Для разработки тактики лечения пациентов с метастатическим поражением костей необходимо знать предполагаемую продолжительность их жизни [1, 2]. Несмотря на то что в настоящее время лучевая и лекарственная терапия являются основными методами лечения метастатического поражения костей, достаточно большое количество больных нуждаются в хирургическом лечении в связи с возникновением или угрозой патологических переломов, нестабильностью позвоночного столба и другими состояниями, если их предполагаемая продолжительность жизни составляет более 6 мес. И наоборот, некоторые пациенты с короткой продолжительностью жизни должны получать только лучевую и/или лекарственную терапию, даже если у них есть переломы или компрессия спинного мозга [3–5].

Большое значение прогноз выживаемости имеет также при выборе метода хирургического лечения. Так, при метастатическом поражении длинных трубчатых костей существует 2 варианта хирургического лечения: остеосинтез и сегментарная резекция с эндопротезированием. Остеосинтез связан с меньшим количеством осложнений, простотой и дешевизной вмешательства, но связан с повышенным риском асептической нестабильности на фоне продолженного роста опухоли, если пациенты имеют более длительный срок вы-

живаемости. И наоборот, эндопротезирование – более сложный и дорогой метод лечения, однако он предпочтительнее, если ожидается продолжительность жизни более 6 мес [6, 7]. Существуют 2 хирургических подхода для лечения метастазов в позвоночник. Первый – задняя декомпрессия или вертебропластика при низкой ожидаемой продолжительности жизни, а другой – радикальная резекция (корпор- или вертебрэктомия), выполняемая при благоприятном прогнозе [8].

Для определения предполагаемой продолжительности жизни необходимо выделить факторы, влияющие на прогноз заболевания. Ранее достаточно много авторов анализировали в своих исследованиях различные прогностические факторы, но большинство работ демонстрирует некоторую предвзятость в отношении отбора пациентов. Большинство шкал оценивает состояние больных с метастазами исключительно в позвоночник. Нет также ни одного исследования, в котором учитывались бы все прогностические факторы [9, 10].

Ряд прогностических факторов, таких как гистологическая структура опухоли, количество костных и висцеральных метастазов, используют все авторы, а другие, такие как индекс массы тела, безметастатический промежуток, индекс Чарльсона, применяют крайне редко [11, 12].

Информация об авторах / Information about the authors

Елхов Даниил Олегович – клин. аспирант МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: aeon95@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5772-4067

Алиев Мамед Джавадович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник генерального дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: oncology@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-2706-4138; SPIN-код: 4651-9135

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: Kaprin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8784-8415; SPIN-код: 1759-8101

Daniil O. Elkhov – Graduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: aeon95@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5772-4067

Mamed D. Aliev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Radiological Centre. E-mail: oncology@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-2706-4138; SPIN code: 4651-9135

Andrei D. Kaprin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Radiological Centre. E-mail: Kaprin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8784-8415; SPIN code: 1759-8101

Таблица 1. Сводная таблица медианы выживаемости пациентов в зависимости от морфологического строения опухоли
Table 1. Summary table of median patient survival depending on the morphological structure of the tumor

Морфологическое строение метастаза	Число пациентов	Медиана выживаемости	Темп роста опухоли
Гормонозависимый рак молочной железы	175	29	м
Гормоннезависимый рак молочной железы	132	11	у
Рак почки	85	12	у
Рак легкого, чувствительный к таргетным препаратам	12	15	у
Рак легкого, не чувствительный к таргетным препаратам	28	7	б
Гормонозависимый рак предстательной железы	14	32	м
Гормоннезависимый рак предстательной железы	17	15	у
Рак щитовидной железы	31	39	м
Лимфопролиферативные заболевания с поражением костей	30	34	м
Колоректальный рак	27	7	б
Рак желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок, желчный пузырь, печень)	34	6	б
Рак области головы и шеи	20	4,5	б
Саркомы мягких тканей или костей	18	11	у
Меланома кожи	18	7	б
Рак мочевого пузыря	18	6	б
Гинекологический рак	24	14	у
Метастаз без выявленного первичного очага и другие	32	6	б
Всего	715	14	

В настоящее время существуют разнонаправленные тенденции в виде увеличения и усложнения существующих шкал и в виде их упрощения, иногда до двух критериев. На наш взгляд, реализация той или иной тенденции зависит от прикладного характера использования разрабатываемой шкалы. Если речь идет о номограмме на бумажном носителе, в этом случае упрощение модели существенно облегчит ее использование. В случае реализации шкалы прогноза в виде программного обеспечения, позволяющего в несколько «кликов» получить результат, – разрабатываемая модель может и должна включать максимальное количество факторов прогноза.

Материалы и методы

Настоящее исследование основано на анализе результатов диагностики и хирургического лечения 715 пациентов с осложненным течением метастатического поражения костей, находившихся в отделении онкоортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена за период с 2006 по 2020 г. В исследование включили 230 (32%) мужчин и 485 (68%) женщин. Средний возраст – 57 лет (от 25 до 73).

Все пациенты получили хирургическое лечение по поводу метастатического поражения костей, осложненного патологическим переломом или угрозой его возникновения, компрессионным спинного мозга и/или выраженным болевым синдромом, обусловленным опухолевыми изменениями в скелете.

Чаще всего хирургическое вмешательство выполнялось у пациентов с метастазами в кости рака молочной железы – 307 (43%), рака почки – 85 (12%) и легкого – 40 (6%). У 32 (5%) больных были метастазы в скелет рака без первично выявленного очага и по 31 (4%) больному было в группах с метастазами рака предстательной и щитовидной желез.

Таблица 2. Результаты определения продолжительности жизни (шкалы Stein J. Janssen и H. Katagiri)
Table 2. Life expectancy calculation results (scores by Stein J. Janssen and H. Katagiri)

Шкалы	Прогноз, мес	Фактическая продолжительность жизни, мес	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Stein J. Janssen	До 6	7,5	71,8	62,5	70,2
	6–12	16	67,4	64,7	66,9
	Более 12	24	58,8	60,2	59,4
H. Katagiri	До 6	8	69,2	50	65,9
	6–12	16	65,2	68,6	65,8
	Более 12	23	56,5	65,6	60,4

У 30 (4%) пациентов зарегистрировано лимфопролиферативное заболевание с поражением костей, при этом наиболее часто – миеломная болезнь. Метастазы таких онкологических заболеваний, как колоректальный рак, рак пищевода и желудка, области головы и шеи, саркома костей и мягких тканей, меланома кожи и рак мочевого пузыря, наблюдали у 2,5–3,5% пациентов. У 13 (2%) больных зарегистрирован гепатоцеллюлярный рак или рак желчного пузыря, по 8 (1%) пациентов было в группах с метастазами рака шейки матки, эндометрия и яичников (табл. 1).

Всего выполнено 780 хирургических вмешательств.

Наиболее часто вмешательства по поводу осложненного течения метастатического процесса в костях выполняли на позвоночнике, что составило 48,5% всех операций. Это, вероятнее всего, связано с наиболее частым его метастатическим поражением в сравнении с другими отделами скелета. На 2-м месте по частоте хирургического лечения были длинные кости – 247 (35%) операций, на 3-м – кости таза – 81 (11%) вмешательство, и на грудной стенке выполнено 40 (5,5%) операций.

С учетом гистологической структуры метастатического поражения костной ткани и медианы выживаемости пациентов разделили на 3 группы. В группу с быстрым ростом (б) опухоли вошли больные, медиана выживаемости у которых – до 10 мес. Те пациенты, медиана выживаемости которых была от 10 до 20 мес, составили группу умеренного темпа роста опухоли (у), при медиане более 20 мес – группа медленного роста опухоли (м); табл. 2.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью систем статистической обработки StatSoft Statistica 10. Анализ выживания проведен с помощью метода Каплана–Мейера. Кривые выживаемости сравнивали с помощью критерия log-rank. Для определения независимых прогностических факторов (многофакторный анализ) применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Результаты многофакторного анализа выражены в виде отношения рисков с 95% доверительными интервалами (ДИ). На основе результатов получены значимые факторы и соотношение рисков. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Для выявления достоверности определения онкологического прогноза пациентов с метастатическим поражением костей с помощью самых популярных в мире на данный момент шкал (Stein J. Janssen и H. Katagiri) мы сравнили ожидаемую и фактическую продолжительность жизни с определением точности данных шкал на накопленном материале (табл. 2).

На нашем материале из 715 больных показана неэффективность описанных шкал в определении ожидаемой продолжительности жизни. При этом следует отметить, что, создавая свою шкалу, H. Katagiri анализировал группу пациентов, в которой 93% не были оперированы. Возможно,

Таблица 3. Многомерный анализ прогностических факторов Table 3. Multivariate analysis of prognostic factors				
Факторы прогноза	Коэффициент риска	95% ДИ		p
Пол (женский: 0, мужской: 1)	1,13	0,96	1,34	0,113
Индекс коморбидности Чарлсона (до 8 – 0; от 8 до 9)	2,1	1,8	2,41	<0,001
Индекс коморбидности Чарлсона (до 8 – 0; более 10)	3,07	2,34	4,11	<0,001
Индекс массы тела (от 16 до 30 – 0; ниже 16 и выше 30 – 1)	2,02	1,79	2,39	<0,001
ECOG PS (PS 0–2: 0; PS 3–4: 1)	2,22	1,79	2,69	<0,001
Неврологический дефицит (по шкале Frankel D, E: 0; Frankel A–C: 1)	0,76	0,51	1,13	0,173
Лабораторные показатели				
Отклонения от нормы	1,91	1,61	2,41	<0,001
Критические	2,91	2,25	3,72	<0,001
Гистологическая структура опухоли				
Медленный рост (гормонозависимый рак молочной железы и предстательной железы, рак щитовидной железы, множественная миелома и злокачественная лимфома)	–	–	–	–
Умеренный рост (рак легких, чувствительный к таргетным препаратам, гормонорезистентный рак молочной и предстательной желез, почечно-клеточный рак, рак эндометрия и яичников, саркома)	2,57	1,89	3,49	<0,001
Быстрый рост (рак легких, не чувствительный к таргетным препаратам, колоректальный рак, рак желудка, поджелудочной железы, области головы и шеи, пищевода, мочевого пузыря и мочеточников, меланома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак желчного пузыря, шейки матки и рак без первичного очага)	5,11	3,78	6,81	<0,001
Время появления метастазов (после первичной опухоли – 0; вместе с первичной опухолью – 1)	1,56	1,27	1,89	<0,001
Метастазы				
Висцеральных метастазов нет	–	–	–	–
Единичные висцеральные или метастазы в головной мозг	1,91	1,44	2,45	<0,001
Множественные метастазы	3,1	2,31	4,06	<0,001
Химиотерапия в анамнезе (нет – 0; да – 1)	1,41	1,19	1,71	<0,001
Метастазы в кости (солитарный – 0; множественные метастазы в кости – 1)	2,24	1,85	2,69	<0,001
Патологический перелом (нет – 0; да – 1)	0,98	0,83	1,17	0,839

именно с этим связан более худший прогноз, чем в прооперированной группе в исследовании. J. Janssen не анализировал пациентов с метастазами в аксиальный скелет. Соответственно, представленные шкалы не могут служить универсальной моделью прогнозирования при выборе тактики хирургического лечения пациентов с метастазами в кости. Необходима модернизация ранее описанных шкал с включением дополнительных факторов прогноза онкологического заболевания, которые позволяют увеличить прогностическую ценность шкалы.

Мы исследовали 14 потенциально значимых прогностических факторов, в том числе индекс массы тела, пол, индекс коморбидности Чарлсона, гистологическую структуру опухоли, общее состояние пациента, количество висцеральных метаста-

зов в костной системе, безметастатический промежуток, лабораторные показатели, наличие химиотерапии в анамнезе, патологического перелома и степень неврологического дефицита.

Основным фактором прогноза выживаемости онкологического больного, который признается всеми исследователями, считается гистологическая структура опухоли. С помощью метода Каплана–Мейера мы проанализировали медиану выживаемости пациентов в зависимости от данного прогностического фактора. Сводные результаты исследования представлены в табл. 1.

Следует отметить, что данные нашего анализа существенно не отличаются как по критериям классификации опухолей, так и по степени агрессивности течения, от результатов шкал других авторов, взятых за основу работы.

Таким образом, в группу медленного роста (м) вошли пациенты с метастазами гормонозависимого рака молочной, предстательной, щитовидной желез и лимфопрлиферативных заболеваний.

Группу умеренного темпа роста (у) составили пациенты с метастазами гормонорезистентных форм рака молочной и предстательной желез, гинекологического рака, сарком мягких тканей и костей, рака почки, а также рака легкого, чувствительного к таргетной терапии.

В группу быстрого роста (б) вошли больные с метастазами без первичного очага, меланомы кожи, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта, колоректального рака и рака легкого, нечувствительного к таргетным препаратам.

При дальнейшем анализе выявлено, что гендерные различия, степень болевого синдрома, патологический перелом и неврологический дефицит не влияют на продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением костей.

Выявлено, что на продолжительность жизни отрицательно влияют отклонение индекса массы тела и индекса Чарлсона, диагностика метастатического поражения совместно с первичной опухолью, отклонения лабораторных показателей, снижение качества жизни до 3–4 баллов по шкале оценки общего состояния пациента Восточной Кооперативной Группы Исследования Рака (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status – ECOG PC), химиотерапия в анамнезе, висцеральные метастазы и множественность метастатического поражения костей.

Мы провели многомерный анализ прогностических факторов (табл. 3).

Самые высокие коэффициенты влияния на выживаемость выявлены у пациентов с быстрым (5,11) и умеренным (2,57) ростом опухоли, у них в 5,11 и 2,57 раза выше риск смерти, чем у пациентов с медленными темпами роста опухоли.

Коэффициент риска для единичных висцеральных метастазов и метастазов в головной мозг составил 1,91, для множественных висцеральных метастазов – 3,1, для множественных метастазов в кости – 2,24, для группы пациентов с одномоментным появлением метастазов с первичной опухолью – 1,56, при наличии химиотерапии в анамнезе – 1,41, для лабораторных показателей с отклонением от нормы – 1,91, а для критических – 2,91 соответственно. Коэффициенты риска при показателях по шкале ECOG 3 или 4 – 2,22.

Авторы предусмотрели балльную оценку факторов прогноза для формирования шкалы прогноза выживаемости пациентов с метастатическим поражением костей. Оценка для каждого значимого прогностического фактора получена из соответствующих оценочных коэффициентов регрессии (натуральный логарифм отношения рисков). Соответствующие расчетные коэффициенты регрессии умножали на 2 и округляли до ближайшего целого числа. Это сделало расчет прогностической оценки максимально простым, выделив 1 балл для факторов с наименьшими коэффициентами регрессии.

Группа быстрого роста опухоли получила 3 балла, группа умеренного роста – 2. Множественному метастатическому поражению висцеральных органов присвоено 2 балла, а единичному – 1. Критические лабораторные данные получили 2 балла, а с небольшим отклонением – 1 балл. Предшествующая химиотерапия, отклонение индекса массы тела, од-

Таблица 4. Балльная оценка факторов прогноза выживаемости пациентов с метастатическим поражением костей
Table 4. Scoring of prognostic factors for survival in patients with metastatic bone lesions

Прогностические факторы		Коэффициент регрессии	Баллы
Морфологическая структура опухоли			
Медленный рост	Множественная миелома и злокачественная лимфома, гормонозависимый рак молочной, предстательной, щитовидной желез	–	0
Умеренные темпы роста	Почечно-клеточный рак, рак эндометрия и яичников, рак легких, чувствительный к таргетным препаратам, гормонорезистентный рак молочной и предстательной желез, саркома	0,98	2
Быстрый рост	Колоректальный рак, рак желудка, поджелудочной железы, области головы и шеи, пищевода, меланома, рак мочевого пузыря и мочеточников, гепатоцеллюлярная карцинома, рак желчного пузыря, шейки матки, рак легких, не чувствительный к таргетным препаратам, и рак без первичного очага	1,69	3
Висцеральные метастазы	Единичные висцеральные или метастазы в головной мозг	0,67	1
	Множественные метастазы	1,09	2
Индекс коморбидности Чарлсона	8, 9	0,76	1
	10–18	1,11	2
Время появления метастазов	Появление метастазов одновременно с первичной опухолью	0,51	1
Индекс массы тела	Менее 16 или более 30	0,59	1
Лабораторные показатели	Отклонения от нормы	0,65	1
	Критические	1,12	2
ECOG	3 или 4	0,72	1
Химиотерапия ранее		0,41	1
Множественные метастазы в кости		0,47	1
Всего			14

новременное выявление первичной опухоли и метастазов и наличие множественного поражения костей – по 1 баллу. При индексе коморбидности по Чарлсону от 8 до 9 – 1 балл, при увеличении более 10 присвоено 2 балла (табл. 4).

Прогностический балл рассчитан путем сложения всех баллов по отдельным факторам. Каждый пациент оценен от 0 до 14 баллов, пациенты разделены на 15 групп в соответствии с прогностическим баллом, рассчитаны показатели выживаемости для каждой группы. Метод Каплана–Мейера ясно показал, что чем выше прогностический балл, тем ниже выживаемость.

Например, пациент с метастазами в кости гормонорезистентного рака предстательной железы (2 балла), с единичными висцеральными метастазами (1 балл) и повышенным уровнем лактатдегидрогеназы до 315 ед/л (1 балл), с качеством жизни по ECOG 3 (1 балл), индексом коморбидности по Чарлсону 9 (1 балл) и множественными костными метастазами (1 балл) после химиотерапии (1 балл) имел бы общий балл 8 (2+1+1+1+1+1=8). Этот показатель связан с однолетней выживаемостью 10% (табл. 5).

Отталкиваясь от выживаемости в 12 мес, можно выделить следующие 3 группы (табл. 6): количество баллов 4 и меньше

Таблица 5. Зависимость 6-, 12- и 24-месячной выживаемости от количества прогностических баллов после выявления костных метастазов
Table 5. Relationship of 6-, 12-, and 24-month survival with prognostic scores after diagnosis of bone metastases

Прогностический балл	Количество пациентов	Выживаемость, %		
		6 мес	12 мес	24 мес
0	6	100	100	100
1	13	100	100	91
2	22	100	95	85
3	39	97	92	75
4	54	94	82	61
5	100	93	78	40
6	107	79	50	23
7	114	74	35	14
8	101	66	32	7
9	59	50	14	3
10	40	36	9	3
11	31	21	7	3
12	19	11	5	0
13	6	0	0	0
14	4	0	0	0

Таблица 6. Прогностический балл и выживаемость через 6, 12 и 24 мес после обнаружения костных метастазов
Table 6. Prognostic score and survival at 6, 12, and 24 months after diagnosis of bone metastases

Прогностический балл	Выживаемость, % (95% ДИ)		
	6 мес	12 мес	24 мес
0–4	97 (94,06–100)	90 (84,7–95,3)	75 (66,96–83,04)
5–8	78 (73,88–82,12)	49 (43,9–54,1)	21 (15,1–26,1)
9–14	33 (25,55–40,45)	9 (4,3–13,7)	2 (0–4,9)

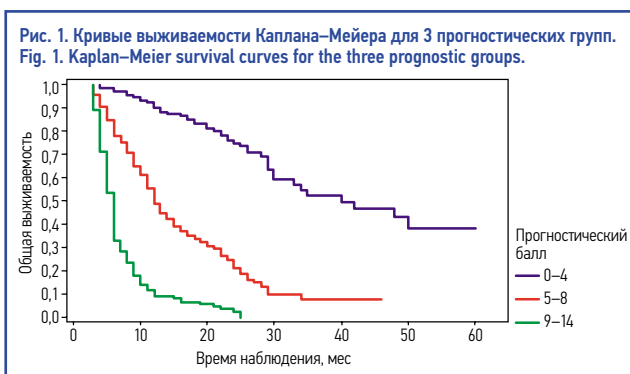
Таблица 7. Результаты определения продолжительности жизни (новая шкала)
Table 7. Life expectancy calculation results (the novel score)

Прогноз, мес	Фактическая продолжительность жизни	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
До 6	6	90,3	93,3	90,5
6–12	11	92	91,1	91,7
Более 12	24	91,1	91	91

соответствует 12-месячной выживаемости больше 80% (группа низкого риска: 19% от общей популяции); от 5 до 8 баллов соответствует 12-месячной выживаемости 32–78% (группа среднего риска: 59% от общей популяции); количество баллов от 9 до 14 соответствует 12-месячной выживаемости 10% и меньше (группа высокого риска: 23,5% от общей популяции). Показатели выживаемости для этих трех групп статистически значимо различны (критерий log-rank, $p < 0,0001$).

Показатели выживаемости пациентов с прогностическими баллами 0–4 (группа низкого риска), 5–8 (группа среднего риска) и 9–10 (группа высокого риска) существенно различаются (рис. 1).

Таким образом, в исследовании обновлена балльная система оценки прогноза жизни пациентов с метастатическим поражением костей в зависимости от 9 независимых прогностических факторов. При этом благоприятный прогноз (предполагаемая продолжительность жизни более 1 года)



соответствует от 0 до 4 баллов, умеренный прогноз (предполагаемая продолжительность жизни от 6 мес до 1 года) – от 5 до 8 и неблагоприятный прогноз (предполагаемая продолжительность жизни менее 6 мес) – от 9 до 14.

Предложенная таблица балльной оценки прогноза отличается от существующих (Stein J. Janssen, H. Katagiri, шкалы Восточно-Европейской группы по изучению сарком и других) увеличенным количеством оцениваемых факторов прогноза, что в свою очередь должно привести к увеличению чувствительности и специфичности новой шкалы и повысить точность выбора тактики хирургического лечения пациентов с метастазами в кости.

Для выявления достоверности определения онкологического прогноза пациентов с метастатическим поражением костей с помощью разработанной в исследовании шкалы произведено сравнение ожидаемой и фактической продолжительности жизни с определением точности данных шкал на накопленном материале (табл. 7).

На нашем материале из 715 больных показана высокая эффективность (точность от 90,5 до 91,7%) разработанной шкалы в определении ожидаемой продолжительности жизни.

Заключение

Усовершенствованная четырнадцатибалльная математическая шкала прогноза ожидаемой продолжительности жизни, которая включает 5 онкологических и 4 клинических фактора, позволяет с точностью до 91% определить группы риска хорошего (предполагаемая продолжительность жизни более

1 года), умеренного (от 6 до 12 мес) и плохого (менее 6 мес) прогноза у пациентов с метастатическим поражением костей.

При сравнении с результатами определения продолжительности жизни по наиболее популярным в настоящее время шкалам Stein J. Janssen и H. Katagiri – чувствительность модернизированной шкалы увеличилась на 20%, специфичность – на 23%, точность – на 21%, что говорит об эффективности увеличения анализируемых факторов прогноза в математической модели прогноза у пациентов с метастатическим поражением костей.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ (протокол №3 от 10 февраля 2022 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of National Medical Research Center for Radiology (protocol №3 dated 10.02.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бухаров А.В., Алиев М.Д., Державин В.А., Ядрина А.В. Стратегия персонализированного хирургического лечения онкологических больных с метастазами в костях. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(3):61–5 [Bukharov AV, Aliev MD, Derzhavin VA, Yadrina AV. Strategy for personalized surgical treatment of cancer patients with bone metastases. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(3):61–5 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog2020903161
- Bollen L, van der Linden YM, Pondaag W, et al. Prognostic factors associated with survival in patients with symptomatic spinal bone metastases: a retrospective cohort study of 1,043 patients. *Neuro Oncol*. 2014;16(7):991–8. DOI:10.1093/neuonc/not318
- Алиев М.Д. Онкоортопедия вчера, сегодня, завтра. *Вестник онкологического общества*. 2013;5(598):3–4 [Aliev MD. Reports on current problems of orthopaedics and the state-of-the-art in the management of bone and soft tissues sarcomas. *Vestnik onkologicheskogo obshchestva*. 2013;5(598):3–4 (in Russian)].
- Guerrieri AN, Montesi M, Sprio S, et al. Innovative Options for Bone Metastasis Treatment: An Extensive Analysis on Biomaterials-Based Strategies for Orthopedic Surgeons. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:589964. DOI:10.3389/fbioe.2020.589964
- Wei LY, Kok SH, Lee YC, et al. Prognosis of medication-related osteonecrosis of the jaws in metastatic prostate cancer patients. *Oral Dis*. 2022;28(1):182–92. DOI:10.1111/odi.13737
- Иванов С.А., Клименко А.А., Курильчик А.А., и др. Комбинированное лечение метастаза почечно-клеточного рака в плечевой кости с реконструктивно-пластическим хирургическим этапом. *Исследования и практика в медицине*. 2014;1(1):80–3 [Ivanov SA, Klimenko AA, Kurilchik AA, et al. Combined treatment of renal cell carcinoma metastasis located in the humerus with reconstructive plastic surgery stage. *Research and Practical Medicine Journal*. 2014;1(1):80–3 (in Russian)]. DOI:10.17709/2409-2231-2014-1-1-80-83
- Janssen SJ, van der Heijden AS, van Dijke M, et al. 2015 Marshall Urist Young Investigator Award: Prognostication in Patients With Long Bone Metastases: Does a Boosting Algorithm Improve Survival Estimates? *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(10):3112–21. DOI:10.1007/s11999-015-4446-z
- Katagiri H, Okada R, Takagi T, et al. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer Med*. 2014;3(5):1359–67. DOI:10.1002/cam4.292
- Bauer HC. Controversies in the surgical management of skeletal metastases. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(5):608–17. DOI:10.1302/0301-620X.87B5.16021
- Zhang L, Hou G, Gao M, et al. Novel survival nomograms for patients with lung metastatic clear cell renal cell carcinoma: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(52):e23465. DOI:10.1097/MD.00000000000023465
- Li Y, Hu C. Prevalence and prognosis of synchronous distant metastatic tonsil squamous cell carcinomas. *Int J Med Sci*. 2021;18(2):528–33. DOI:10.7150/ijms.50966
- Owari T, Miyake M, Nakai Y, et al. External validation of a genitourinary cancer-specific prognostic scoring system to predict survival for patients with bone metastasis (modified B-FOM scoring model): Comparison with other scoring models in terms of accuracy. *J Bone Oncol*. 2021;26:100344. DOI:10.1016/j.jbo.2020.100344

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.11.2022

Результаты хирургического лечения больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов

А.Т. Абдулжалиев^{✉1}, Е.А. Сушенцов¹, И.В. Булычева¹, А.И. Сендерович², М.П. Никулин¹, Д.И. Софронов¹, В.Е. Бугаев¹

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

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (ЗООПН) – это редкая и агрессивная группа сарком, которые могут возникать спорадически, после лучевой терапии либо на фоне нейрофиброматоза 1-го типа. Считается, что потеря функции генов *NF1*, *TP53* и *CDKN2A* не только способствует прогрессированию доброкачественной нейрофибромы до ЗООПН, но и является плохим прогностическим признаком. Вопрос оптимального ведения пациентов с данной патологией на текущий момент остается нерешенным, а также не установлены точные факторы прогноза.

Цель. Проанализировать результаты хирургического лечения пациентов с ЗООПН, определить прогностические факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость.

Материалы и методы. В ретроспективное и проспективное исследование включены взрослые пациенты с гистологически подтвержденными ЗООПН, проходившие лечение в период с 1998 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Оперативное вмешательство проведено 61 пациенту, из которых 38 (62%) женщин и 23 (38%) мужчины. Наиболее часто ЗООПН локализовались паравerteбрально – у 22 (36%) больных. Далее по частоте встречаемости следовали опухоли забрюшинной локализации – 14 (23%). На долю верхних и нижних конечностей пришлось 13 (21%) и 12 (20%) случаев соответственно.

Результаты. Для оперированных больных с ЗООПН медиана общей выживаемости (ОВ) составила 46 мес (95% доверительный интервал 26,1–65,9). Трехлетняя и пятилетняя ОВ составили 46 и 31% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 27 мес (8,7–45,3), трехлетняя и пятилетняя БРВ – 26 и 13% соответственно. Медиана ОВ при опухолях 1-й степени злокачественности не достигнута, 2 и 3-й степени злокачественности – 53 и 33 мес соответственно ($p=0,033$). Медиана БРВ при опухолях 1, 2 и 3-й степени злокачественности составила 119, 43, 15 мес соответственно ($p=0,078$). У пациентов, перенесших радикальную (R0) операцию, получены более высокие показатели БРВ ($p=0,006$) и ОВ ($p<0,0001$). После радикальной (R0) операции медиана ОВ не достигнута, после нерадикальной (R1/R2) медиана составила 34 мес. Медиана БРВ составила 124 мес после R0-резекции и 48 мес после R1/R2.

Заключение. Наиболее значимыми факторами прогноза у больных с ЗООПН являются радикальность выполненной операции и степень злокачественности. Размер опухоли и ее локализация в нашем исследовании не влияли на отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов, нейрофиброматоз 1-го типа, хирургическое лечение

Для цитирования: Абдулжалиев А.Т., Сушенцов Е.А., Булычева И.В., Сендерович А.И., Никулин М.П., Софронов Д.И., Бугаев В.Е. Результаты хирургического лечения больных со злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов. Современная Онкология. 2022;24(4):446–453. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.201776

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Абдулжалиев Адиль Тахирович – аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения №9 (вертебральной онкологии) отд. общей онкологии Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: AdilNGY@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9156-9822

Сушенцов Евгений Александрович – канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения №14 (онкоортопедии) отд. общей онкологии Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-3672-1742; SPIN-код: 9946-5494

Булычева Ирина Владиславовна – д-р мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7592-4249

Сендерович Анастасия Ильинична – канд. мед. наук, врач – лабораторный генетик лаб. иммуноморфологии и молекулярной генетики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». ORCID: 0000-0003-2213-5785; SPIN-код: 4602-7378

Никулин Максим Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения №6 абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-9608-4696; SPIN-код: 9455-5566

Софронов Денис Игоревич – канд. мед. наук, науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения №9 (вертебральной онкологии) отд. общей онкологии Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-9557-3685; SPIN-код: 1159-3665

✉ Adil T. Abdulzhaliyev – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: AdilNGY@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9156-9822

Evgeny A. Sushentsov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-3672-1742; SPIN code: 9946-5494

Irena V. Boulytcheva – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7592-4249

Anastasia I. Senderovich – Cand. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital with Polyclinic. ORCID: 0000-0003-2213-5785; SPIN code: 4602-7378

Maxim P. Nikulin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-9608-4696; SPIN code: 9455-5566

Denis I. Sofronov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-9557-3685; SPIN code: 1159-3665

Results of surgical treatment of patients with malignant peripheral nerve sheath tumors: a retrospective and prospective study

Adil T. Abdulzhaliev^{✉1}, Evgeny A. Sushentsov¹, Irena V. Boulytcheva¹, Anastasia I. Senderovich², Maxim P. Nikulin¹, Denis I. Sofronov¹, Vladislav E. Bugaev¹

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

²Central Clinical Hospital with Polyclinic, Moscow, Russia

Abstract

Background. Peripheral nerve sheath malignancies (PNSM) are a rare and aggressive group of sarcomas that can occur sporadically, after radiation therapy, or related to neurofibromatosis type 1. Loss of function of NF1, TP53, and CDKN2A genes is thought to contribute to the progression of benign neurofibroma to PNSM and is a poor prognostic sign. The optimal management of patients with this disease is currently unresolved, and specific prognostic factors have not been established.

Aim. To analyze the results of surgical treatment in patients with PNSM and establish prognostic factors of overall and recurrence-free survival rate.

Materials and methods. The retrospective and prospective studies enrolled adult patients with histologically confirmed PNSM treated between 1998 and 2021 at the N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology. Surgical intervention was performed on 61 patients, 38 (62%) females and 23 (38%) males. The most common PNSM localization was paravertebral (22 [36%] patients), followed by retroperitoneal (14 [23%] patients), and upper and lower extremities (13 [21%] and 12 [20%] patients, respectively).

Results. For PNSM patients with a history of surgery, the median overall survival (OS) was 46 months (95% confidence interval 26.1–65.9). The 3-year and 5-year OS was 46% and 31%, respectively. The median recurrence-free survival (RFS) was 27 months (8.7–45.3), and 3-year and 5-year RFS was 26% and 13%, respectively. Median OS for grade 1 malignancies was not achieved, while grade 2 and grade 3 malignancy was 53 and 33 months, respectively ($p=0.033$). The median RFS for grade 1, 2, and 3 tumors was 119, 43, and 15 months, respectively ($p=0.078$). Patients who underwent radical (R0) surgery had higher RFS ($p=0.006$) and OS ($p<0.0001$). After radical (R0) surgery, the median OS was not achieved; after nonradical (R1/R2) surgery, the median was 34 months. The median RFS was 124 months after R0-resection and 48 months after R1/R2.

Conclusion. The most significant prognostic factors in PNSM patients are the radicality of the surgery performed and the malignancy grade. In our study, tumor size and localization did not affect the long-term treatment results.

Keywords: malignant peripheral nerve sheath tumors, neurofibromatosis type 1, surgical treatment

For citation: Abdulzhaliev AT, Sushentsov EA, Boulytcheva IV, Senderovich AI, Nikulin MP, Sofronov DI, Bugaev VE. Results of surgical treatment of patients with malignant peripheral nerve sheath tumors: a retrospective and prospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4): 446–453. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.201776

Введение

Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (ЗООПН) – вариант мягкотканых сарком, происходящих из нейроэктодермальных клеток черепных или периферических нервов. Эти опухоли составляют 5–10% всех сарком мягких тканей, однако в общей популяции они встречаются редко, ежегодная заболеваемость составляет примерно 1:100 тыс. человек в год [1]. Как правило, они возникают спорадически (примерно в 50% случаев), на фоне нейрофиброматоза 1-го типа – НФ-1 (20–50%) либо после проведенной лучевой терапии – ЛТ (10%) [2]. На текущий момент не существует единых стандартов лечения ЗООПН. Согласно рекомендациям Европейского онкологического общества и Национальной комплексной онкологической сети радикальное хирургическое удаление опухоли остается «золотым стандартом» в ведении данной категории больных [3, 4]. Среди мягкотканых сарком ЗООПН имеют один из самых высоких показателей местного рецидива (40–80%), а отдаленные метастазы наблюдаются в 30–60% случаев, при этом самой частой локализацией метастазирования являются легкие [5]. Роль периоперационного системного лечения и ЛТ все еще дискуссионна. По данным некоторых авторов, ЗООПН, ассоциированные с НФ-1, связаны с худшей выживаемостью в сравнении со спорадическими [6], в то время как другие исследования не доказали эту связь [2]. Расхождения также наблюдаются в отношении других прогностических факторов,

которые включают, среди прочего, локализацию опухоли, размер, степень злокачественности, а также митотический индекс [7]. Хотя в многочисленных исследованиях сообщают о том, что прогноз у больных с ЗООПН различен, выживаемость больных в целом остается низкой.

Материалы и методы

Всего в исследование включен 61 пациент с гистологически подтвержденным диагнозом злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов, которому проведено хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» за период с июня 1998 по август 2021 г. Проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения, изучены и проанализированы демографические и клинические показатели, непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения. Проанализированы данные больных: пол, возраст на момент постановки диагноза и статус НФ-1; первичной опухоли: размер, степень злокачественности, локализация; локализация метастазов (если имеются), а также характер лечения до обращения в наш центр. Более того, мы получили данные о типе и онкологическом радикализме хирургических вмешательств, периоперационных химиотерапевтических режимах, проведенных больным с локализованным процессом, а также режимах полихимиотерапии (ПХТ), проведенных в паллиативных целях. Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась от даты хирургического

Информация об авторах / Information about the authors

Бугаев Владислав Евгеньевич – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отделения №11 (торакальной онкологии) Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-2410-7801; SPIN-код: 7913-4919

Vladislav E. Bugaev – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-2410-7801; SPIN code: 7913-4919

лечения до последнего наблюдения (цензурированные данные) либо смерти больного по любой причине. Безрецидивная выживаемость (БРВ) рассчитывалась от даты операции до даты развития местного рецидива, последнего наблюдения больного (цензурированные данные) либо смерти пациента.

Все статистические анализы проведены с помощью статистической программы IBM SPSS Statistic 26. Дискретные переменные суммировались в виде чисел и процентов, непрерывные – с использованием средних значений и диапазоном в случае нормального распределения или с медианой, когда распределение отличалось от нормального. Для построения и оценки различий выживаемости использовались кривые Каплана–Мейера, тест log-rank. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. На I этапе проведен однофакторный анализ с пошаговым включением факторов. Все факторы, достигшие $p < 0,1$ в однофакторном анализе, включены в многофакторный анализ. Для проведения многофакторного регрессионного анализа по Коксу использован метод пошагового исключения факторов по Вальду, имевших недостоверное влияние на ОВ по данным однофакторного анализа.

Результаты

Характеристика пациентов

В исследование включен 61 пациент: 38 (62%) женщин и 23 (38%) мужчины. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 51 год, медиана – 47 лет, минимум 17 лет, максимум 84 года. У 11 (18%) больных развились НФ-1-ассоциированные ЗООПН, у 2 (3%) – радиоиндуцированные опухоли, в остальных 48 (79%) случаях встречались спорадические формы.

Опухоли располагались паравerteбрально в 22 (36%) случаях (шейный, грудной и пояснично-крестцовый отделы составили 1, 6, 15 случаев соответственно), забрюшинно – в 14 (23%), в нижних конечностях – в 12 (20%), в верхних конечностях – в 13 (21%). Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли отображено на рис. 1. Средний размер опухоли составил 107 ± 30 мм (медиана – 90 мм, минимум – 10 мм, максимум – 450 мм). У больных с НФ-1 ($n=11$; 18%) средний размер опухоли составил 95 мм, в остальных случаях – 109 мм.

Большинство опухолей – 3-й степени злокачественности, 26 (44%), G2 диагностированы у 21 (34%) и G1 – у 13 (22%) пациентов. Злокачественная тритон-опухоль с рабдомиосаркоматической дифференцировкой обнаружена у 2 (3%) больных, эпителиоидный подтип опухоли – у 1 пациента, в остальных случаях гистологический подтип не указан. Обращает на себя тот факт, что в 8 (13%) случаях изначальный диагноз, установленный по результатам сог-биопсии, после проведения пересмотра гистологических препаратов в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» не подтвердился (чаще всего дифференциальная диагностика проводилась с синовиальной саркомой – $n=4$; 50%). Медиана индекса пролиферативной активности Ki-67 для ЗООПН составила 22,5% (минимум – 2%, максимум – 90%). По стадиям 61 пациент с ЗООПН распределен следующим образом: IA стадия – 4 (7%), IB – 7 (12%), II – 4 (7%), IIIA – 20 (33%), IIIB – 21 (35%), IV – 4 (7%). Краткая характеристика больных с ЗООПН представлена в табл. 1.

Диагноз выставлялся посредством проведения сог-биопсии у 24 (39%) больных, в большинстве случаев под ультразвуковой навигацией, у 4 (7%) проведена открытая биопсия опухоли. Оперативное вмешательство у 57 пациентов проведено открытым способом, в 2 случаях лапароскопическим и в 2 случаях комбинированным доступом. Сосудистая инвазия наблюдалась у 8 (13%) больных, в 2 случаях производилось протезирование сосудов (в одном случае – резекция правой подмышечной артерии с ее протезированием, в другом – резекция супраренального отдела аорты с его протезированием, резекцией чревного ствола, реимплантацией общей печеночной артерии, резекцией и пластикой верхней брыжеечной артерии), в 2 (3%) случаях – односторонняя резекция обоих внутренних подвздошных сосудов, в 1 случае – резекция внутренней подвздошной вены, в 1 случае – резекция нижней брыжеечной артерии,

Рис. 1. Локализация первичной опухоли (%); n.
Fig. 1. Localization of the primary tumor (%); n.



Рис. 2. Клинические проявления (%).
Fig. 2. Clinical manifestations (%).

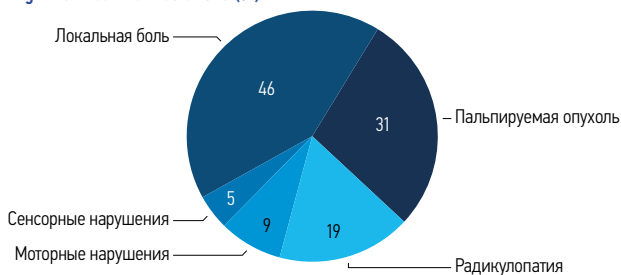


Рис. 3. Тип прогрессирования заболевания (n).
Fig. 3. Type of disease progression (n).

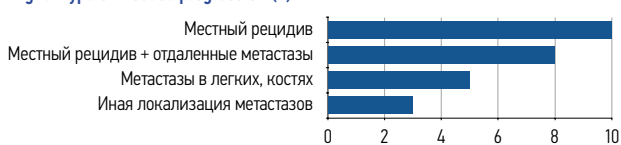
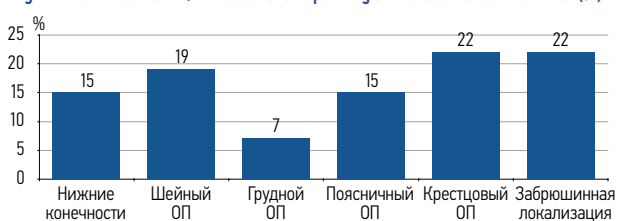


Рис. 4. Количество R1/R2 операций в зависимости от локализации опухоли (%).
Fig. 4. The number of R1/R2 resections depending on the location of the tumor (%).



в 1 случае – резекция правой яичковой вены, в 1 случае – ятрогенное повреждение бедренной артерии с ее пластикой.

Заболевание протекало бессимптомно у 4 (7%) больных и обнаружено в виде случайной находки (рис. 2). Чаще всего больные обращались в лечебное учреждение по поводу местной боли ($n=46$; 75%), пальпируемой опухоли ($n=31$; 51%) и радикулопатии ($n=19$, 31%). Также наблюдались сенсорные ($n=5$; 8%) и моторные (15%) нарушения, у 1 больного определялись тазовые расстройства. Интересно, что 2 и более симптомов наблюдалось у 32 (53%) пациентов. Частота проявления симптомов ЗООПН представлена на рис. 3. После оперативного вмешательства радикулопатия наблюдалась у 5 (8%), у 2 (3%) – чувствительные нарушения, у 1 больной сохранилось снижение двигательной активности в правой руке, наблюдавшееся и до операции в том же объеме.

Большинство пациентов – 59 (97%) госпитализированы в связи с первичной опухолью без признаков поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов. У 2 (3%) больных на момент постановки диагноза имелись метастазы в легких, в дальнейшем им проводилось комбинированное лечение (операция + ПХТ). Всего рецидив развился у 26 (43%) больных, при этом наиболее часто наблюдался местный рецидив ($n=10$; 16%), у 14 (23%) больных при дальнейшем наблюдении обнаружены отдаленные метастазы: в 5 (8%) случаях в легкие, в 8 (13%) в легкие и кости в совокупности с местным рецидивом, в 3 (5%) отдаленные метастазы другой локализации. Тип прогрессирования представлен на рис. 3.

Таблица 1. Общая характеристика изучаемой группы пациентов (n=61) Table 1. General characteristics of the studied group of patients (n=61)	
Возраст больных, лет	
≤47, абс. (%)	25 (41)
>47, абс. (%)	36 (59)
Пол, абс. (%)	
Мужской	38 (62)
Женский	23 (38)
Локализация первичной опухоли, абс. (%)	
Верхние конечности	13 (21)
Нижние конечности	12 (20)
Паравerteбрально	22 (36)
Забрюшинная локализация	14 (23)
Размер опухоли, абс. (%)	
>8 см	24 (39)
≤8 см	37 (61)
Степень дифференцировки, абс. (%)	
Grade 1	13 (22)
Grade 2	21 (34)
Grade 3	26 (44)
Подтип, абс. (%)	
Спорадические	48 (79)
НФ-1-ассоциированные	11 (18)
Радиоиндуцированные	2 (3)

Первичное хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» проводилось у 33 (54%) больных, при этом радикальную (R0) резекцию удалось выполнить в 26 (79%) случаях, местный рецидив развился у 6 (18%). Все 6 больных в дальнейшем повторно прооперированы в нашем центре, при этом в 5 случаях удалось выполнить радикальную (R0) резекцию; 28 (46%) пациентам проведено первичное хирургическое лечение до обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Из них местный рецидив развился у 18 (64%) больных. Оперативное вмешательство проводилось в основном в хирургических отделениях по месту жительства. Обращает на себя внимание, что при операциях, выполненных нерадикально, чаще всего опухоли располагались паравerteбрально в поясничном (15%) и крестцовом отделах позвоночника – ОП (22%), а также забрюшинно (22%). Реже – в шейном (19%) и грудном (7%) ОП и нижних конечностях (15%). Нерадикально проведенных операций на верхних конечностях в нашем исследовании не отмечено. Количество нерадикальных операций в зависимости от локализации первичной опухоли представлено на рис. 4.

Периоперационная лучевая/химиотерапия применялась у 33 (54%) больных. Периоперационная ЛТ проводилась у 19 (31%), неoadъювантная ЛТ – у 6 (10%), послеоперационная ЛТ – у 13 (21%). Средняя суммарная очаговая доза для периоперационной ЛТ составила 48 Гр (минимум – 22, максимум – 60), для неoadъювантной и адъювантной ЛТ суммарная очаговая доза составила 41 и 51 Гр соответственно. Всего у 14 (23%) лиц проводилась неoadъювантная ПХТ (НАХТ). Режимы, использовавшиеся при НАХТ: доксорубин по 75 мг/м² в виде внутривенной 72-часовой инфузии/ифосфамид по 2500 мг/м² в сутки внутривенно в 1–4-й дни (AI) – 9 (15%), гемцитабин/доцетаксел (Gem-Tax) – 1 (2%). Ниже мы представили применявшиеся схемы, в настоящий момент не использующиеся при НАХТ: циклофосфамид по 300 мг/м² внутривенно в 1–7-й дни каждые 6 нед/дактиномицин по 0,5 мг/м² внутривенно в 1–5-й дни/винкристин по 2 мг/м² внутривенно в 1 и 8-й дни (VAC) – 1 (2%) паци-

Таблица 2. Классификация послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo Table 2. Classification of postoperative complications according to Clavien–Dindo		
Степень осложнений	Послеоперационное осложнение	Количество наблюдений, абс. (%)
I	Поверхностная раневая инфекция	6 (26)
I	Невропатия бедренного нерва	2 (9)
I	Вторичный верхнеплечевой плексит справа	1 (4)
I	Радиклопатия SI нервных корешков	1 (4)
I	Лимфорея после подмышечной лимфодиссекции	1 (4)
II	Гемотранфузионная терапия (переливание эритроцитарной массы)	2 (9)
II	Частичная тонкокишечная непроходимость	2 (9)
II	Тромбоз глубоких вен голени	2 (9)
IIIa	Ликворея и сопутствующие осложнения	1 (4)
IIIa	Мочевая инфекция	1 (4)
IIIb	Инфицирование эндопротеза поясничного ОП	1 (4)
IIIb	Абсцедирование мягких тканей правого бедра	1 (4)
IIIb	Формирование мочевого свища, пролежень в области крестца, частичная тонкокишечная механическая непроходимость	1 (4)
IV степень	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развившийся на фоне массивной кровопотери	1 (4)

енту, дакарбазин по 900 мг/м²/доксорубин по 60 мг/м² в виде внутривенной 72-часовой инфузии/ифосфамид по 6000 мг/м² в виде внутривенной 72-часовой инфузии/месна по 100–120% дозы ифосфамида (MAID) – 1 (2%). Послеоперационная ПХТ проведена у 8 (13%) больных, чаще всего использовались схемы AI и Gem-Tax. Госпитальная, а также послеоперационная летальность в нашей работе составили 0%. Послеоперационные осложнения встречались в 38% (n=23) случаев. Все хирургические осложнения классифицированы по системе Clavien–Dindo: I – 11 (55%), II – 6 (30%), IIIa – 1 (5%), IIIb – 3 (15%), IV – 1 (5%). Послеоперационных осложнений V степени не наблюдалось. Чаще всего встречалось нагноение послеоперационной раны: поверхностная инфекция (n=6; 26%), глубокая (n=3; 13%). При этом только в 1 случае произошло инфицирование металлоконструкции (поясничный ОП), которая в дальнейшем удалена. В 5 (22%) случаях наблюдалось развитие или прогрессирование неврологического дефицита (ухудшение показателя по шкале Френкеля после операции). Также стоит отметить развитие фантомных болей у 4/6 пациентов, перенесших калечащие операции (4 межлопаточно-грудных ампутации, 1 межподвздошно-брюшное вычленение, 1 ампутация нижней конечности). Структура послеоперационных осложнений представлена в табл. 2. Интраоперационно у 1 пациентки с ЗООПН LV корешка при мобилизации опухоли развился дефект твердой мозговой оболочки спинного мозга, который ушит, профилактически установлена система наружного дренирования ликвора с люмбальным катетером.

Общая и безрецидивная выживаемость

Медиана наблюдения в общей популяции больных составила 34 мес (95% доверительный интервал – ДИ 38,8–77,4). Среднее время от появления симптомов до постановки диагноза – 5,3 мес. Медиана ОВ у больных с ЗООПН составила 46 мес (95% ДИ 26,1–65,9). Однолетняя, 3-летняя и 5-летняя ОВ с ЗООПН составила 77, 46 и 31% соответственно. Медиана БРВ – 27 мес (8,7–45,3). Однолетняя, 3-летняя и 5-летняя БРВ – 49, 26 и 13% соответственно.

При сравнении результатов лечения больных с ЗООПН, перенесших радикальные (R0) или нерадикальные (R1/R2) операции, получены статистически значимые различия в показателях ОВ ($p<0,0001$) и БРВ ($p=0,006$). После ра-

дикальной операции медиана ОВ не достигнута, после нерадикальной операции медиана ОВ составила 34 мес. После радикальной операции медиана БРВ составила 124 мес, после нерадикальной – 48 мес. Влияние радикальности хирургического лечения на ОВ и БРВ представлено на рис. 5. В зависимости от расположения первичной опухоли не отмечено полученных статистически достоверных различий в результатах ОВ ($p=0,123$) и БРВ ($p=0,566$); рис. 6.

Степень злокачественности

При анализе зависимости степени злокачественности (Grade) опухоли на ОВ и БРВ получены следующие результаты: медиана ОВ при опухолях 1-й степени злокачественности не достигнута, при 2 и 3-й степени злокачественности составила 53 и 33 мес соответственно ($p=0,033$). Медиана БРВ при опухолях 1, 2 и 3-й степени злокачественности составила 119, 43, 15 мес соответственно ($p=0,078$). Влияние степени дифференцировки опухоли на ОВ и БРВ отражено на рис. 7. При сравнении ОВ ($p=0,244$) и БРВ ($p=0,512$) у больных с ЗООПН в зависимости от статуса НФ-1 также не обнаружено статистически значимых различий (рис. 8). Далее проведено сравнение результатов лечения у пациентов, перенесших первичное хирургическое лечение в референсном центре (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»), и больных, которым ранее уже выполнены оперативные вмешательства в непрофильных лечебных учреждениях. Проведение операции в специализированном центре демонстрирует существенное различие в показателях БРВ ($p=0,033$), однако в ОВ ($p=0,134$) не показало статистически достоверной разницы. Медиана БРВ в группе первичных опухолей составила 78 мес и 42 мес – в группе рецидивных. При анализе ОВ при первичном и рецидивном характере опухолевого процесса медиана составила 43 и 11 мес соответственно.

Также проанализировано влияние размеров первичной опухоли на показатели ОВ и БРВ. Проводилось разделение больных на 2 подгруппы при размерах опухоли более или менее 8 см (что соизмеримо с медианой размеров ЗООПН). Размеры опухоли достоверно оказывали негативное влияние на БРВ ($p=0,032$), однако статистически значимой разницы в показателях ОВ ($p=0,272$) не достигнуто. Медиана ОВ при размерах опухоли 8 см и меньше составила 73 мес и 43 мес – при размере более 8 см. При оценке БРВ медиана составила 46 и 17 мес соответственно (рис. 9).

Согласно результатам проведенного анализа локализация ЗООПН не является прогностически значимым фактором, влияющим на БРВ ($p=0,841$) и ОВ ($p=0,151$). Медиана ОВ и БРВ представлена в табл. 3.

Аналогично при анализе влияния адъювантной терапии (ПХТ, ЛТ) на ОВ

Рис. 5. ОВ и БРВ в зависимости от радикальности хирургического лечения.
Fig. 5. OS and DFS depending on the radicality of surgical treatment.

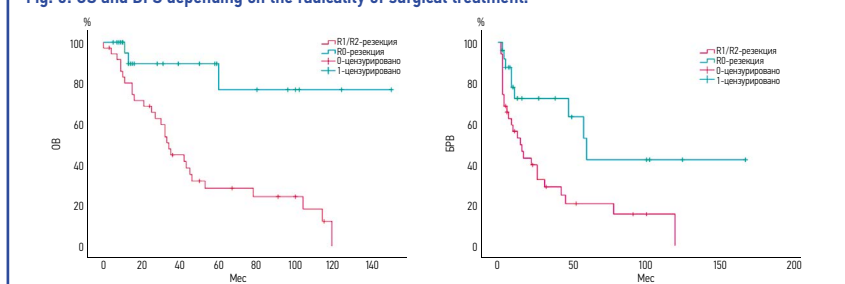


Рис. 6. ОВ и БРВ в зависимости от расположения первичной ЗООПН.
Fig. 6. OS and DFS depending on the location of the primary MPNST.

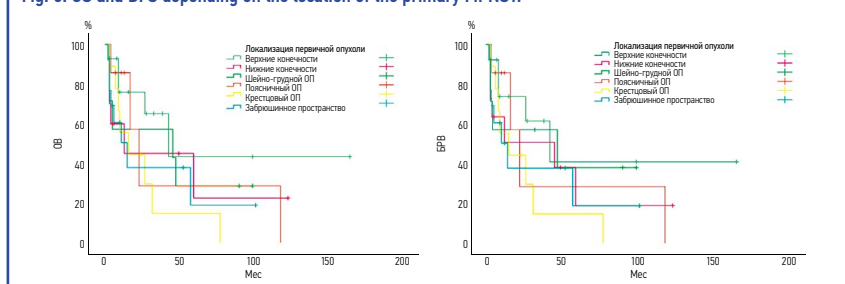
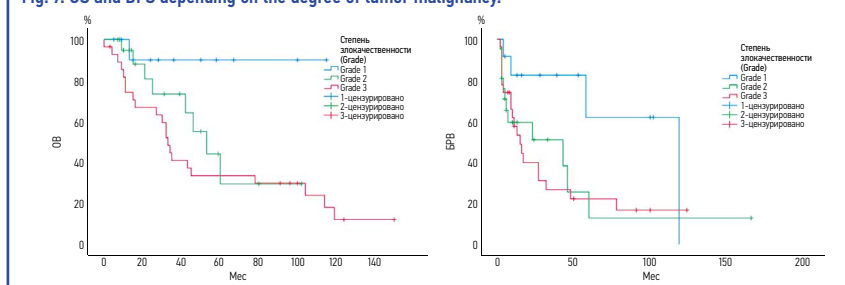


Рис. 7. ОВ и БРВ в зависимости от степени злокачественности опухоли.
Fig. 7. OS and DFS depending on the degree of tumor malignancy.



($p=0,124$) и БРВ ($p=0,477$) не получено статистически достоверных различий (рис. 10). Так, 5-летняя медиана после проведения адъювантной ЛТ составила 42 мес против 53 мес в группе динамического наблюдения. Медиана БРВ после проведения ПХТ составила 17 мес, 23 – после ЛТ и 32 мес в группе динамического наблюдения.

Для определения возможных прогностических факторов ОВ при помощи регрессионного анализа по Коксу методом обратного пошагового исключения по Вальду проведен однофакторный анализ. Оценивалось влияние таких показателей, как пол, возраст, локализация и размер опухоли, степень злокачественности, край резекции, характер опухолевого процесса (первичная или рецидивная опухоль), статус НФ-1, проведение НАХТ и адъювантной ЛТ (табл. 4).

В первую очередь проведен однофакторный анализ с пошаговым исключением незначимых факторов. В соответствии с полученными результатами радикально проведенное хирургическое вмешательство ($p=0,022$, ДИ 95% 0,072–0,811), а также степень злокачественности опухоли ($p=0,01$, ДИ 95% 2,050–17,452) являлись факто-

рами, статистически значимо влияющими на ОВ. Результаты однофакторного анализа представлены в табл. 4. Далее для подтверждения значимости прогностических факторов проведен многофакторный анализ, при котором подтверждено влияние края резекции ($p=0,023$) и степени злокачественности опухоли на ОВ ($p=0,006$); табл. 5.

Обсуждение

В работе представлены результаты хирургического лечения самой большой когорты пациентов с ЗООПН в нашей стране. Несмотря на ретроспективный характер исследования, проведенного в условиях одного центра, оно может помочь расширить знания о лечении и прогнозе данной категории больных. Так же, как и во многих проведенных исследованиях, посвященных данной теме, результаты лечения и выживаемость пациентов с ЗООПН остаются неудовлетворительными.

ЗООПН – агрессивная группа мягкотканых сарком, на долю которых приходится от 5 до 10% от их общего числа [8]. Заболеваемость составляет 0,1–0,5:100 тыс. человек в год [9]. Средняя продолжительность жизни пациентов с ЗООПН – 32 мес [10]. Медиана

Рис. 8. ОБ и БРВ в зависимости от статус НФ-1.
Fig. 8. OS and DFS depending on the status of NF-1.

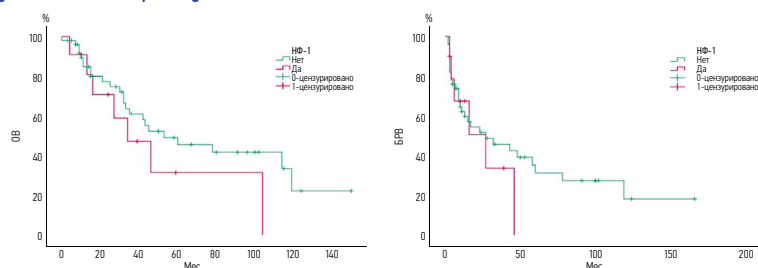


Рис. 9. ОБ и БРВ в зависимости от размера опухоли.
Fig. 9. OS and DFS depending on the size of the tumor.

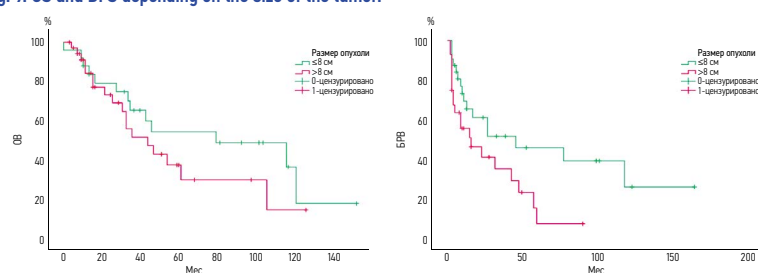
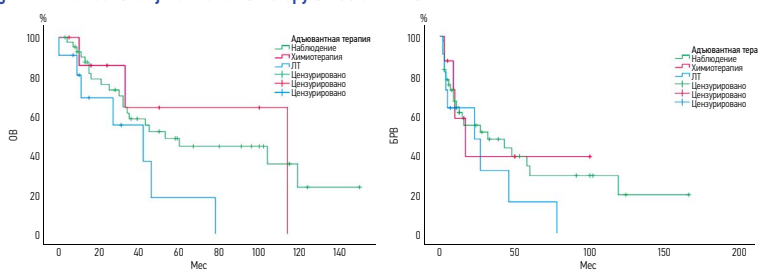


Рис. 10. Влияние адъювантной терапии на ОБ и БРВ.
Fig. 10. The effect of adjuvant chemotherapy on OS and DFS.



на выживаемости с момента установки диагноза, по данным ряда авторов, составляет 9 мес [11]. Причинами смерти пациентов являются, как правило, метастазы в легкие и печень [12].

Несмотря на имеющиеся современные онкологические стандарты, лечение ЗООПН является сложной и нерешенной задачей. Отсутствуют единые алгоритмы диагностики и протоколы лечения данных образований. Это связано с поздней диагностикой таких опухолей и отсутствием специфического лечения при генерализации процесса. Выживаемость больных, несмотря на проведение комбинированного лечения, остается крайне низкой. В нашей работе ОБ (5-летняя, 31%) сопоставима с результатами предыдущих исследований, в которых 5-летняя ОБ при проводимом лечении варьирует в пределах 30–60% [12, 13]. Следует учесть большее число пациентов с опухолями высокой степени злокачественности – G3 (n=24; 44%), чем G2 и G1, что, возможно, имеет связь с более низкой выживаемостью исследуемых больных.

Нерешенным по сей день остается вопрос лечения больных с НФ-1. У данной категории больных, как правило, развиваются многочисленные доброкаче-

ственные опухоли, включая уже существующие нейрофибромы, поэтому в клинической практике зачастую сложно дифференцировать вновь развившиеся злокачественные опухоли от лежащих в их основе доброкачественных образований, связанных с НФ-1 [2, 14]. Доля пациентов с НФ-1 в нашем анализе составила 18%, что ниже в сравнении с результатами предыдущих исследований, при которых она наблюдалась в 22–42% случаев [15, 16]. Данное число может быть уменьшено ввиду ретроспективности нашего исследования и неадекватного отражения симптомов болезни Реклингхаузена в медицинских картах. Имеются данные о том, что у больных с НФ-1 чаще возникают опухоли большего размера [17]. Нет единого мнения о прогнозе заболевания, связанного с НФ-1, в одних трудах [18] сообщается о худших результатах, чем при спорадическом типе, в то время как в нашей работе, как и в других [19], не обнаружено существенных различий.

Вопреки имеющимся сообщениям, свидетельствующим о разном прогнозе при опухолях гетерогенной локализации, а также более благоприятном прогнозе у пациентов с поражением ко-

нечностей, чем у больных с опухолями, расположенными в туловище [16, 17, 20], мы не обнаружили какой-либо значимой разницы. Следует отметить, что в нашем исследовании отсутствовали опухоли головы и шеи. Суммарно расположение опухоли в конечностях оказалось наиболее распространенным среди наших пациентов (n=25; 41%), что коррелирует с данными других исследований [6, 7, 15], в которых поражение конечностей варьировало в пределах 40–50%.

До сих пор проводятся дискуссии относительно периперационного химиолучевого лечения ЗООПН, причем некоторые работы предполагают ее положительную роль, в то время как другие этого не подтверждают. Мы не обнаружили, что использование НАХТ и адъювантной ЛТ или ПХТ имеет статистически достоверное влияние на отдаленные результаты лечения. Однако такие данные могут быть искажены использованием периперационного лечения при опухолях высокой степени злокачественности, число которых превалировало в нашем исследовании, а также в условиях, когда достижение радикальных хирургических границ резекции затруднено или невыполнимо. Большинство имеющихся литературных данных также не смогло показать эффективность ЛТ в выживаемости больных с ЗООПН [21, 22]. Единичные сообщения [15] демонстрируют снижение местного рецидивирования при добавлении к операции ЛТ, однако влияния на ОБ при этом не отмечено. В то же время итальянская группа продемонстрировала связь ЛТ и более высокой смертности без влияния на местный рецидив и отдаленные метастазы [17]. В нашем исследовании радиотерапия ассоциировалась с худшей ОБ и БРВ, как мы считаем, в основном из-за использования этого метода при более крупных и агрессивных опухолях.

Наши выводы относительно более короткой выживаемости у пациентов с опухолями высокой степени злокачественности согласуются с другими публикациями [20, 23]. Вероятность развития рецидива при опухолях G2/3 в сравнении с G1 увеличена более чем в 5 раз, а ОБ хуже в 3 раза. Несмотря на это, прямой зависимости от развития отдаленных метастазов и степени злокачественности опухоли в нашей работе не выявлено. Интересно, что в большинстве исследований также не сообщалось о связи между развитием локального рецидива и отдаленных метастазов в зависимости от уровня дифференцировки, за исключением работы M. Anghileri и соавт., [17] где пациенты с опухолями 3-й степени имеют в 2 раза выше риск развития отдаленных метастазов, что, по-видимому, может повлиять на отдаленные результаты лечения. При этом важно использовать единую систему классификации (FNCLCC или NCI) для предупреждения затруднений при сравнении исследований.

Таблица 3. Результаты ОВ и БРВ после хирургического лечения в зависимости от локализации первичной опухоли
Table 3. Results of OS and DFS after surgical treatment, depending on the localization of the primary tumor

P (log-rank)	Локализация	Число больных, n	Медиана, мес
ОВ (p=0,151)	Верхние конечности	13	114
	Нижние конечности	12	60
	Шейно-грудной ОП	7	104
	Поясничный ОП	7	38
	Крестцовый ОП	9	29
	Забрюшинная локализация	14	32
БРВ (p=0,841)	Верхние конечности	13	43
	Нижние конечности	12	48
	Шейно-грудной ОП	7	41
	Поясничный ОП	7	21
	Крестцовый ОП	9	26
	Забрюшинная локализация	14	15

В настоящее время, по мнению большинства авторов, радикальное удаление опухоли en-bloc с достижением отрицательных краев резекции остается краеугольным камнем лечения больных как с доброкачественными, так и злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов [24, 25]. Основываясь на нашем анализе, хирургические края резекции являются одним из наиболее важных факторов, влияющих на результаты лечения и выживаемость пациентов с ЗООПН, что подтверждают результаты большинства зарубежных авторов [26–28]. В литературе отмечен высокий процент послеоперационной инвалидизации, высокое число послеоперационных осложнений и рецидивов, проявляющихся грубыми неврологическими расстройствами, зачастую имеющими необратимый характер [29]. Выполнение радикального хирургического лечения ЗООПН в едином блоке также затрудняют такие факторы, как распространенность и множественность опухолевых узлов, частое вовлечение в неопластический процесс внутренних органов и сосудов [30].

Подводя итог, можно сказать, что ЗООПН является сложной и нерешенной задачей, что связано с агрессивным поведением и плохо изученной биологией опухоли. Основной целью лечения является проведение радикальной хирургической резекции. Отсутствие опухолевых клеток по линии резекции и степень дифференцировки являются наиболее важными прогностическими факторами. Роль периоперационной радио- или химиотерапии остается не до конца понятной и должна быть подтверждена в дальнейших исследованиях, которые также могут способствовать разработке новых вариантов лечения и улучшению выживаемости пациентов.

Заключение

Самыми значимыми факторами прогноза в нашем исследовании у больных со ЗООПН выступили радикально выполненная операция и степень злокачественности опухоли. Локализация первичной опухоли, размер опухоли и наличие НФ-1 не влияли на отдаленные результаты лечения.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. 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.

Таблица 4. Однофакторный анализ ОВ пациентов со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов
Table 4. Univariate analysis of the OS of patients with malignant peripheral nerve sheath tumors

	Значимость (p-value)	Отношение рисков (hazard ratio)	ДИ 95,0%	
			нижняя граница	верхняя граница
Пол (мужской/женский)	0,909	1,050	0,456	2,417
Возраст	0,876	1,002	0,974	1,031
Степень злокачественности				
Grade 1/2–Grade 3	0,001	5,981	2,050	17,452
НФ-1-ассоциированные/спорадические	0,601	1,303	0,483	3,511
Локализация				
Конечности/другое	0,519	1,315	0,572	3,021
R0-резекция	0,022	0,241	0,072	0,811
Размеры опухоли больше 8 см	0,907	1,055	0,428	2,603
НАХТ	0,377	1,484	0,618	3,566
Адьювантная ЛТ	0,555	0,734	0,263	2,050
Первичные/рецидивные опухоли	0,154	0,662	0,817	1,079

Таблица 5. Многофакторный анализ ОВ пациентов со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов
Table 5. Multivariate analysis of the OS of patients with malignant peripheral nerve sheath tumors

	Значимость (p-value)	Отношение рисков	ДИ 95,0%	
			нижняя граница	верхняя граница
Степень злокачественности				
Grade 1/Grade 2, 3	0,006	5,661	2,131	16,838
R0-резекция	0,023	0,336	2,835	23,414

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. Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Соответствие принципам этики. Проведение исследования было одобрено на заседании ученого совета НИИ клинической онкологии им. академика Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» 12.04.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved at a meeting of the Academic Council of Blokhin National Medical Research Center of Oncology on 12.04.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hwang IK, Hahn SM, Kim HS, et al. Outcomes of treatment for malignant peripheral nerve sheath tumors: Different clinical features associated with neurofibromatosis type 1. *Cancer Res Treat*. 2017;49(3):717-26.
- Kolberg M, Høland M, Agesen TH, et al. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol*. 2013;15(2):135-47.
- Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv51-67.
- von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2018: Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(5):536-63.
- Khu KJ, Midha R. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *World Neurosurg*. 2016;94:566-7.
- Valentin T, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: The experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *Eur J Cancer*. 2016;56:77-84.
- LaFemina J, Qin LX, Moraco NH, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):66-72.
- Cai Z, Tang X, Liang H, et al. Prognosis and risk factors for malignant peripheral nerve sheath tumor: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):1-12.
- James AW, Shurell E, Singh A, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(4):789-802.
- Goertz O, Langer S, Uthoff D, et al. Diagnosis, treatment and survival of 65 patients with malignant peripheral nerve sheath tumors. *Anticancer Res*. 2014;34(2):777-84.
- Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008;113(3):573-81.
- Zou C, Smith KD, Liu J, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. *Ann Surg*. 2009;249(6):1014-22.
- Mowery A, Clayburgh D. Malignant peripheral nerve sheath tumors: Analysis of the national cancer database. *Oral Oncol*. 2019;98:13-9.
- Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: A multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):834-43.
- Miao R, Wang H, Jacobson A, et al. Radiation-induced and neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) have worse outcomes than sporadic MPNST. *Radiother Oncol*. 2019;137:61-70.
- Stucky CCH, Johnson KN, Gray RJ, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST): The Mayo Clinic experience. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(3):878-85.
- Anghileri M, Miceli R, Fiore M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: Prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer*. 2006;107(5):1065-74.
- Porter DE, Prasad V, Foster L, et al. Survival in malignant peripheral nerve sheath tumours: A comparison between sporadic and neurofibromatosis type 1-associated tumours. *Sarcoma*. 2009;2009:756395. DOI:10.1155/2009/756395
- Cashen DV, Parisien RC, Raskin K, et al. Survival data for patients with malignant schwannoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;426(426):69-73.
- Martin E, Muskens IS, Coert JH, et al. Treatment and survival differences across tumor sites in malignant peripheral nerve sheath tumors: A SEER database analysis and review of the literature. *Neuro-Oncology Pract*. 2019;6(2):134-43.
- Yuan ZN, Xu LB, Zhao ZG, et al. Clinicopathological features and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumor: a retrospective study of 140 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2017;39(6):439-44.
- Kim AR, Stewart DR, Reilly KM, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors State of the Science: Leveraging Clinical and Biological Insights into Effective Therapies. *Sarcoma*. 2017;2017:7429697. DOI:10.1155/2017/7429697
- Kahn J, Gillespie A, Tsokos M, et al. Radiation therapy in management of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Front Oncol*. 2014;4:324.
- Desai KI. The surgical management of symptomatic benign peripheral nerve sheath tumors of the neck and extremities: An experience of 442 cases. *Clin Neurosurg*. 2017;81(4):568-80.
- Kim SM, Seo SW, Lee JY, Sung KS. Surgical outcome of Schwannomas arising from major peripheral nerves in the lower limb. *Int Orthop*. 2012;36(8):1721-5.
- Hajjabadi MM, Campos B, Sedlaczek O, et al. Interdisciplinary approach allows minimally invasive, nerve-sparing removal of retroperitoneal peripheral nerve sheath tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2020;405(2):199-205.
- Safae MM, Lyon R, Barbaro NM, et al. Neurological outcomes and surgical complications in 221 spinal nerve sheath tumors. *J Neurosurg Spine*. 2017;26(1):103-11.
- Montano N, D'Alessandris QG, D'Ercole M, et al. Tumors of the peripheral nervous system: Analysis of prognostic factors in a series with long-term follow-up and review of the literature. *J Neurosurg*. 2016;125(2):363-71.
- Chen J, Zheng YF, Tang SC, et al. Long-term outcomes of surgical resection with or without adjuvant therapy for treatment of primary spinal peripheral primitive neuroectodermal tumors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;175:25-33.
- Longhi A, Errani C, Magagnoli G, et al. High grade malignant peripheral nerve sheath tumors: Outcome of 62 patients with localized disease and review of the literature. *J Chemother*. 2010;22(6):413-8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.11.2022

Возможности ICG-флуоресцентной визуализации лимфатических узлов при радикальной цистэктомии у пациентов с раком мочевого пузыря

В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев✉, М.Р. Бакеев

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

«Золотым стандартом» лечения агрессивных форм рака мочевого пузыря выступает радикальная цистэктомия. Важным этапом является проведение тазовой лимфаденэктомии. Данная процедура имеет решающее значение для стадирования опухолевого процесса, определения тактики лечения и улучшения результатов оперативного вмешательства. В настоящее время активно развивается концепция сигнального лимфатического узла (ЛУ), позволяющая снизить необходимый уровень диссекции ЛУ таза. Уменьшение количества резецированных ЛУ повышает уровень хирургической безопасности пациента. Ведущим способом интраоперационной визуализации сигнальных ЛУ предстает флуоресценция индоцианином зеленым в ближнем инфракрасном диапазоне спектра. Перспективы данного метода диагностики при радикальной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря определяют вектор будущих научных исследований в этой области.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, тазовая лимфаденэктомия, сигнальный лимфатический узел, ICG-флуоресценция, обзор

Для цитирования: Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р. Возможности ICG-флуоресцентной визуализации лимфатических узлов при радикальной цистэктомии у пациентов с раком мочевого пузыря. Современная Онкология. 2022;24(4):454–457. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.201874

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Opportunities of ICG-fluorescent imaging of lymph nodes during radical cystectomy in patients with bladder cancer: A review

Valentin N. Pavlov, Marat F. Urmantsev✉, Marat R. Bakeev

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Today, the "golden standard" for the treatment of aggressive forms of bladder cancer is radical cystectomy. An important stage is the pelvic lymphadenectomy. This procedure is crucial for staging the tumor process, determining the subsequent treatment tactics and improving the results of surgery. Currently, the concept of a signaling lymph node (LN) is actively developing, which allows reducing the necessary level of dissection of the pelvic LN. Reducing the number of resected LN increases the level of surgical safety of the patient. The leading method of intraoperative visualization of signal LN is the fluorescence of indocyanine green in the near infrared range of the spectrum. The prospects of this diagnostic method for radical cystectomy in patients with bladder cancer determine the vector of future scientific research in this area.

Keywords: bladder cancer, radical cystectomy, pelvic lymphadenectomy, signal lymph node, ICG fluorescence, review

For citation: Pavlov VN, Urmantsev MF, Bakeev MR. Opportunities of ICG-fluorescent imaging of lymph nodes during radical cystectomy in patients with bladder cancer: A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(4):454–457. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.201874

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Урманцев Марат Фаязович** – канд. мед. наук, доц. каф. урологии с курсом Института дополнительного профессионального образования, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, зав. онкологическим отделением клиники ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: urmantsev85@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4657-6625; SPIN-код: 3506-7753

Павлов Валентин Николаевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии с курсом Института дополнительного профессионального образования, ректор ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: pavlov@bashgmu.ru; ORCID: 0000-0003-2125-4897; SPIN-код: 2799-6268

Бакеев Марат Радикович – студент ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: m.r.bakeev@bk.ru; ORCID: 0000-0002-4160-2820

✉ **Marat F. Urmantsev** – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: urmantsev85@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4657-6625; SPIN code: 3506-7753

Valentin N. Pavlov – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Bashkir State Medical University. E-mail: pavlov@bashgmu.ru; ORCID: 0000-0003-2125-4897; SPIN code: 2799-6268

Marat R. Bakeev – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: m.r.bakeev@bk.ru; ORCID: 0000-0002-4160-2820

Введение

Тазовая лимфаденэктомия при раке мочевого пузыря

Общепризнанным мировым стандартом лечения мышечно-инвазивной формы рака мочевого пузыря (РМП) признана радикальная цистэктомия (РЦ) [1]. В настоящее время существует 3 основных методики выполнения данного оперативного вмешательства – открытая, лапароскопическая и робот-ассистированная. Несмотря на различия в способах доступа и технических аспектах, одним из ключевых моментов всех видов РЦ выступает тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ). Как известно, причиной большинства смертей при злокачественных новообразованиях являются метастазы, при этом в первую очередь поражаются регионарные лимфатические узлы (ЛУ) [2–4]. Идентификация опухолевой инвазии в регионарных ЛУ таза при РМП имеет важное прогностическое значение. Гистологическое исследование ЛУ также позволяет определить стадию опухолевого процесса и необходимость адъювантной терапии [5]. Самым надежным методом оценки метастатического поражения ЛУ при РМП до сих пор остается ТЛАЭ.

Онкоурологическое сообщество проводит большое количество исследований, целью которых является изучение целесообразности, объема и границ ТЛАЭ при различных вариантах РМП. В настоящее время существует обычная (стандартная) и расширенная ТЛАЭ, лимфодиссекции при которых выполняют до уровня бифуркации общих подвздошных сосудов и бифуркации аорты или нижней брыжечной артерии соответственно [6]. В то же время не всем пациентам необходима абсолютная регионарная лимфодиссекция. С этой целью разработана концепция о сторожевом (сигнальном) ЛУ (СЛУ). СЛУ является первым ЛУ, расположенным на пути оттока лимфы от злокачественного новообразования. Концепция СЛУ основана на гипотезе о том, что при отсутствии метастатического поражения первично-дренирующего ЛУ опухолевые клетки не поражают оставшиеся регионарные ЛУ [7]. СЛУ выступает в роли своеобразного барьера на пути распространения злокачественного процесса. Особенностью РМП является огромная вариабельность путей лимфооттока, в связи с чем картирование СЛУ становится определяющим фактором при выполнении ТЛАЭ [5]. Отсутствие необходимости для расширенной, а в некоторых случаях и стандартной ТЛАЭ может позволить снизить риски развития интра- и послеоперационных осложнений, а также уменьшить время оперативного вмешательства.

Значительная перспектива концепции СЛУ и возможность перехода от ТЛАЭ к «точечной» резекции представили серьезную задачу о способах идентификации пораженных метастазами ЛУ. За последнее десятилетие большую популярность приобрел способ интраоперационной оптической визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне [8]. В данной методике используют краситель индоцианин зеленый (indocyanine green – ICG), который обеспечивает флуоресценцию СЛУ в случае их поражения [8, 9]. Технология визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне интегрирована в современные эндовидеохирургические системы и успешно применяется при операциях на желудочно-кишечном тракте, желчном пузыре и органах малого таза [10–15]. На данном этапе накоплено достаточное количество информации о применении ICG-флуоресценции у пациентов с РМП.

ICG-флуоресценция в эндоскопической хирургии

ICG, трикарбоцианин, является флуоресцентным маркером. Представляет собой водорастворимое вещество с пиком спектрального поглощения при 806 нм и с пиком эмиссионной флуоресценции при 830 нм [16]. История данного соединения начинается с 1959 г., когда Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило его применение при ангиографии, – с тех пор ICG использовали в разных областях медицины. ICG визуализируется благодаря флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне (применяется в роботических хирургических системах da Vinci®, оснащенных технологией Firefly®).

При внутривенном введении ICG быстро связывается с альбуминами плазмы (95%) и почти мгновенно визуализируется в сосудистой сети и органах-мишенях. Большой проблемой эффективного использования флуоресцирующих веществ являлась сопутствующая фоновая аутофлуоресценция компонентов крови, таких как гемоглобин эритроцитов и вода. Преимущество ICG обусловлено характерной для него способностью испускать свет в ближнем инфракрасном диапазоне спектра ($\lambda=600-900$ нм), в котором отсутствует фоновая аутофлуоресценция. При этом для адекватного определения флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне суммарная глубина проникновения ICG в ткань варьирует от 0,5 до 1,5 см [17, 18]. При подслизистом введении ICG диффундирует в лимфатическую систему, где связывается с липопротеинами и дренируется через лимфатические сосуды и узлы. В связи с этим ICG предстал перспективным маркером для картирования СЛУ [16].

Противопоказанием для применения ICG является аллергия на йод, который в небольшом количестве содержится в веществе. В аспекте других осложнений ни одно исследование не выявило какого-либо влияния ICG на канцерогенез, мутагенез и нарушение фертильности. Следует помнить о лекарственных веществах, которые могут снизить максимальную абсорбцию ICG, к таким соединениям относят бисульфат натрия, содержащий во многих гепариновых производных [16, 17].

Отдельного внимания заслуживает применение у беременных женщин. ICG относится к категории С для беременных, в связи с чем требуются дальнейшие исследования в этой области. Согласно рекомендациям Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США стандартная доза ICG варьирует в зависимости от возраста: взрослые получают 5,0 мг, а дети и новорожденные – 2,5 и 1,25 мг соответственно. Суммарная доза должна быть менее 2 мг/кг. При урологических вмешательствах рекомендуется разводить ICG в стерильной воде для получения раствора с концентрацией вещества 2,5 мг/мл, который можно использовать для внутривенного или интраурального введения [16, 18].

ICG-флуоресценция нашла применение во многих областях абдоминальной хирургии и хирургии органов малого таза. Различные способы введения красителя позволяют использовать его для визуализации и дифференциации многих органов и тканей. В настоящее время ICG применяют для картирования СЛУ при злокачественных опухолях пищевода, желудка, толстой кишки, мочевого пузыря, предстательной железы, шейки матки, эндометрия и яичников [10–15, 19–22]. При этом исследователи отмечают высокую чувствительность данного метода интраоперационной визуализации, что подтверждается гистологической верификацией опухолевой инвазии в большинстве резецированных СЛУ.

Анализируя данные, для картирования СЛУ оптимальным способом является перитуморозная инъекция ICG, благодаря чему флуоресценция достигается в течение 15–30 мин [23]. Другим направлением применения ICG-визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне выступает интраоперационное обнаружение различных типов опухолей. ICG можно использовать для диагностики гепатобилиарных опухолей, среди которых – метастазы в печени, холангиокарцинома и гепатоцеллюлярная карцинома [24–28]. Есть также данные об успешном применении данной технологии при дифференциации различных типов опухолей надпочечников [29–31]. Исследователи оценивали различия в перфузии между здоровыми и опухолевыми тканями, что позволило провести интраоперационную диагностику злокачественных новообразований. Следующей важной областью применения ICG-флуоресценции выступает визуализация структур, повреждения которых в пределах анатомически «опасных» областей способствуют возникновению серьезных интра- и послеоперационных осложнений. В настоящее время с этой целью идентифицируют желчные протоки и мочеточники [32–35]. Вместе с этим ICG используют для оценки тканевой перфузии при выполнении желудочно-пищеводных и колоректальных анастомозов [36–39] и при сегментэктомиях печени [40, 41].

ICG-визуализация ЛУ у пациентов с РМП

Современный подход к лечению наиболее агрессивных форм РМП подразумевают выполнение РЦ с ТЛАЭ. При этом этап ТЛАЭ увеличивает время операции и может спровоцировать развитие таких послеоперационных осложнений, как застой лимфы, боли в малом тазу, сдавление мочеоточника, развитие инфекционного процесса [42]. РМП характеризуется большой вариабельностью паттернов лимфооттока, что затрудняет процесс картирования СЛУ [43]. В связи с данным фактом ICG-визуализация облегчает процесс идентификации СЛУ. В нескольких исследованиях продемонстрировано успешное применение флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне при лимфодиссекции СЛУ у пациентов с РМП.

В своем исследовании В. Schaafsma и соавт. изучали достоверность метода интраоперационной ICG-флуоресцентной визуализации СЛУ при РМП с определением наиболее эффективной методики доставки красителя. В эксперименте приняли участие 20 пациентов с мышечно-инвазивной формой РМП. Авторы сравнивали методы цистоскопической инъекции слизистой оболочки мочевого пузыря и внутрибрюшной серозной инъекции. Результаты работы показали преимущество цистоскопической инъекции слизистой оболочки с растяжением мочевого пузыря. Данный метод ICG-флуоресценции позволил диагностировать СЛУ *in vivo* в 11 (92%) из 12 случаев. Исследователи также отметили будущую перспективу метода подслизистого введения ICG, который позволит уменьшить частоту ложноотрицательных случаев и поможет визуализировать более подробную схему лимфооттока при РМП [44].

В другом значимом исследовании W. Polom и соавт. проводили биопсию СЛУ в группе из 47 пациентов, сравнивая методы ICG-визуализации и радиоколлаидной диагностики. У всех пациентов СЛУ, выявленные с помощью радиоколлаида, соответствовали таковым при ICG-флуоресценции. Однако в 12 (25,6%) из 47 случаев с помощью ICG идентифицировано больше СЛУ. В заключение авторы указали на высокую диагностическую ценность и легкость выполнения ICG-флуоресцентной визуализации, но среди недостатков отметили небольшую глубину проникновения в ткани и большее по сравнению с радиоколлаидом количество ложноположительных ЛУ [5].

Т. Манны и соавт. в своей работе изучали интраоперационную ICG-визуализацию опухоли мочевого пузыря, идентификацию СЛУ при РМП, а также мезентериальную ангиографию. Флуоресценция опухолевой ткани и картирование СЛУ достигнуты у 9 (90%) из 10 пациентов. При этом данная методика обладала чувствительностью 75% и специфичностью 52%. ICG-флуоресцентная ангиография оказалась успешной у 8 (100%) из 8 пациентов. Авторы отметили надежность и безопасность интраоперационной ICG-визуализации у пациентов с РМП [45]. Флуоресценция в ближнем инфракрасном диапазоне может стать основным методом визуализации СЛУ при РЦ у пациентов с РМП. Учитывая прогностическую ценность лимфодиссекции при РМП, картирование ЛУ с помощью ICG-визуализации обладает большим потенциалом [46].

Заключение

В заключение следует отметить перспективу развивающегося направления флуоресцентной хирургии. Дополнительные методы интраоперационной диагностики оказывают серьезную помощь при выполнении как рутинных, так и технически сложных оперативных вмешательств. Метод ICG-флуоресцентной визуализации продемонстрировал свою эффективность и безопасность во многих разделах хирургии. Текущее состояние онкоурологических вмешательств требует минимизации периоперационных рисков и индивидуализации оказываемого лечения. Шаблонное выполнение ТЛАЭ не соответствует современным требованиям компетентной онкологической помощи. В связи с этим интраоперационная ICG-визуализация может стать главным предиктором успешного лечения и улучшения качества жизни у пациентов с РМП. Безусловно, гарантом увеличения выживаемости и снижения смертности выступают низкие послеоперационные осложнения. Лимфодиссекция СЛУ под контролем ICG-флуоресценции начинает составлять серьезную конкуренцию стандартной и расширенной ТЛАЭ в аспекте минимизации осложнений. Визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне не ограничивается картированием СЛУ при РМП. Уже сейчас можно наблюдать активное применение данного способа для интраоперационной верификации опухолей, оценки состоятельности анастомозов и определения границ резекций. В ближайшем будущем методы флуоресцентной визуализации прочно войдут в состав большинства лапароскопических и робот-ассистированных операций.

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. В.Н. Павлов – формирование концепции, анализ данных литературы; М.Ф. Урманцев – анализ данных литературы, написание обзора; М.Р. Бакеев – анализ данных литературы, написание обзора.

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. V.N. Pavlov – concept formulation, literature data analysis; M.F. Urmantsev – literature data analysis, review writing; M.R. Bakeev – literature data analysis, review writing.

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol*. 2014;65(4):778–92.
- Mehlen P, Puisieux A. Metastasis: a question of life or death. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(6):449–58.
- Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(4):274–84.
- Pini G, Matin SF, Suardi N, et al. Robot assisted lymphadenectomy in urology: pelvic, retroperitoneal and inguinal. *Minerva Urol Nefrol*. 2017;69(1):38–55.
- Polom W, Markuszewski M, Cytawa W, et al. Fluorescent Versus Radioguided Lymph Node Mapping in Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(3):e405–9.
- Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol*. 2004;171(1):139–44.
- Inoue S, Shiina H, Mitsui Y, et al. Identification of lymphatic pathway involved in the spread of bladder cancer: Evidence obtained from fluorescence navigation with intraoperatively injected indocyanine green. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(5–6):E322–8.
- Polom K, Murawa D, Rho YS, et al. Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology: a literature review. *Cancer*. 2011;117(21):4812–22.

9. Xiong L, Gazyakan E, Yang W, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):843-9.
10. Абоян И.А., Пакус Д.И., Пакус С.М., и др. Робот-ассистированная тазовая лимфаденэктомия с использованием ICG-диагностики у пациентов с раком предстательной железы. *Онкоурология* 2018;14(3):51-7 [Aboyan IA, Pakus DI, Pakus SM, et al. Robot-assisted pelvic lymph node dissection using ICG testing in patients with prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2018;14(3):51-7 (in Russian)].
11. Imboden S, Papadia A, Nauwerk M, et al. A Comparison of Radiocolloid and Indocyanine Green Fluorescence Imaging. Sentinel Lymph Node Mapping in Patients with Cervical Cancer Undergoing Laparoscopic Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4198-203.
12. Papadia A, Imboden S, Siegenthaler F, et al. Laparoscopic Indocyanine Green Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(7):2206-11.
13. Hachey KJ, Gilmore DM, Armstrong KW, et al. Safety and feasibility of near-infrared image-guided lymphatic mapping of regional lymph nodes in esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(2):546-54.
14. Kinami S, Oonishi T, Fujita J, et al. Optimal settings and accuracy of indocyanine green fluorescence imaging for sentinel node biopsy in early gastric cancer. *Oncol Lett*. 2016;11(6):4055-2.
15. Currie AC, Brigg A, Thomas-Gibson S, et al. A pilot study to assess near infrared laparoscopy with indocyanine green (ICG) for intraoperative sentinel lymph node mapping in early colon cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(11):2044-51.
16. Pathak RA, Hemal AK. Intraoperative ICG-fluorescence imaging for robotic-assisted urologic surgery: current status and review of literature. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(5):765-71.
17. Schaafsma BE, Mieog JS, Hutteman M, et al. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol*. 2011;104(3):323-32.
18. Schols RM, Bouvy ND, van Dam RM, Stassen LP. Advanced intraoperative imaging methods for laparoscopic anatomy navigation: an overview. *Surg Endosc*. 2013;27(6):1851-9.
19. Chennamsetty A, Zhumkhawala A, Tobis SB, et al. Lymph node fluorescence during robot-assisted radical prostatectomy with indocyanine green: prospective dosing analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(4):e529-34.
20. Buda A, Bussi B, Di Martino G, et al. Sentinel lymph node mapping with near-infrared fluorescent imaging using indocyanine green: a new tool for laparoscopic platform in patients with endometrial and cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(2):265-9.
21. Buda A, Dell'Anna T, Vecchione F, et al. Near-infrared sentinel lymph node mapping with indocyanine green using the VITOM II ICG exoscope for open surgery for gynecologic malignancies. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(4):628-32.
22. Buda A, Passoni P, Corrado G, et al. Near-infrared fluorescence-guided sentinel node mapping of the ovary with indocyanine green in a minimally invasive setting: a feasible study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(1):165-70.
23. van Manen L, Handgraaf HJM, Diana M, et al. A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery. *J Surg Oncol*. 2018;118(2):283-300.
24. Ishizawa T, Masuda K, Urano Y, et al. Mechanistic background and clinical applications of indocyanine green fluorescence imaging of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):440-8.
25. Aoki T, Yasuda D, Shimizu Y, et al. Image-guided liver mapping using fluorescence navigation system with indocyanine green for anatomical hepatic resection. *World J Surg*. 2008;32(8):1763-7.
26. Boogerd LS, Handgraaf HJ, Lam HD, et al. Laparoscopic detection and resection of occult liver tumors of multiple cancer types using real-time near-infrared fluorescence guidance. *Surg Endosc*. 2017;31(2):952-61.
27. Peloso A, Franchi E, Canepa MC, et al. Combined use of intraoperative ultrasound and indocyanine green fluorescence imaging to detect liver metastases from colorectal cancer. *HPB (Oxford)*. 2013;15(12):928-34.
28. Abo T, Nanashima A, Tobinaga S, et al. Usefulness of intraoperative diagnosis of hepatic tumors located at the liver surface and hepatic segmental visualization using indocyanine green-photodynamic eye imaging. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(2):257-64.
29. DeLong JC, Chakedis JM, Hosseini A, et al. Indocyanine green (ICG) fluorescence-guided laparoscopic adrenalectomy. *J Surg Oncol*. 2015;112(6):650-3.
30. Sound S, Okoh AK, Bucak E, et al. Intraoperative tumor localization and tissue distinction during robotic adrenalectomy using indocyanine green fluorescence imaging: a feasibility study. *Surg Endosc*. 2016;30(2):657-62.
31. Manny TB, Pompeo AS, Hemal AK. Robotic partial adrenalectomy using indocyanine green dye with near-infrared imaging: the initial clinical experience. *Urology*. 2013;82(3):738-42.
32. Dip F, Roy M, Lo Menzo E, et al. Routine use of fluorescent incisionless cholangiography as a new imaging modality during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2015;29(6):1621-6.
33. Dip FD, Asbun D, Rosales-Velderrain A, et al. Cost analysis and effectiveness comparing the routine use of intraoperative fluorescent cholangiography with fluoroscopic cholangiogram in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2014;28(6):1838-43.
34. Siddighi S, Yune JJ, Hardesty J. Indocyanine green for intraoperative localization of ureter. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(4):436.e1-2.
35. Lee Z, Moore B, Giusto L, Eun DD. Use of indocyanine green during robot-assisted ureteral reconstructions. *Eur Urol*. 2015;67(2):291-8.
36. Kumagai Y, Ishiguro T, Haga N, et al. Hemodynamics of the reconstructed gastric tube during esophagectomy: assessment of outcomes with indocyanine green fluorescence. *World J Surg*. 2014;38(1):138-43.
37. Koyanagi K, Ozawa S, Oguma J, et al. Blood flow speed of the gastric conduit assessed by indocyanine green fluorescence: new predictive evaluation of anastomotic leakage after esophagectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4386.
38. Watanabe J, Ota M, Suwa Y, et al. Evaluation of the intestinal blood flow near the rectosigmoid junction using the indocyanine green fluorescence method in a colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(3):329-35.
39. Kin C, Vo H, Welton L, Welton M. Equivocal effect of intraoperative fluorescence angiography on colorectal anastomotic leaks. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(6):582-7.
40. Inoue Y, Arita J, Sakamoto T, et al. Anatomical liver resections guided by 3-dimensional parenchymal staining using fusion indocyanine green fluorescence imaging. *Ann Surg*. 2015;262(1):105-11.
41. Kawaguchi Y, Nomura Y, Nagai M, et al. Liver transection using indocyanine green fluorescence imaging and hepatic vein clamping. *Br J Surg*. 2017;104(7):898-906.
42. Котов С.В., Простомолотов А.О. Симптоматические лимфатические кисты после онкоурологических операций на органах малого таза и влияние их анатомической локализации на клиническую картину. *Вестник урологии*. 2020;8(4):72-9 [Kotov SV, Prostomolotov AO. Symptomatic lymphatic cysts after oncological operations on the pelvic organs and influence of their anatomical localization on the clinical appearance. *Urology Herald*. 2020;8(4):72-9 (in Russian)].
43. Hurler R, Naspro R. Pelvic lymphadenectomy during radical cystectomy: a review of the literature. *Surg Oncol*. 2010;19(4):208-20.
44. Schaafsma BE, Verbeek FP, Elzevier HW, et al. Optimization of sentinel lymph node mapping in bladder cancer using near-infrared fluorescence imaging. *J Surg Oncol*. 2014;110(7):845-50.
45. Manny TB, Hemal AK. Fluorescence-enhanced robotic radical cystectomy using unconjugated indocyanine green for pelvic lymphangiography, tumor marking, and mesenteric angiography: the initial clinical experience. *Urology*. 2014;83(4):824-9.
46. Patel MN, Hemal AK. Molecular Targeted Fluorescence-Guided Intraoperative Imaging of Bladder Cancer Nodal Drainage Using Indocyanine Green During Radical and Partial Cystectomy. *Curr Urol Rep*. 2016;17(10):74.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.11.2022



OMNIDOCTOR.RU

Комбинированное применение микросфер НераSphere и гадотеридола для определения нецелевой эмболизации яичников при эмболизации маточных артерий. Серия наблюдений

Б.М. Шарафутдинов^{✉1,2}, С.А. Рыжкин^{1,3-5}, Д.А. Галимьянов¹, Э.А. Газиев¹

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

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

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁵ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», Казань, Россия

Аннотация

Обоснование. Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью тазовых органов у женщин. Одним из эффективных способов лечения миом является эмболизация маточных артерий (ЭМА), возможным осложнением которой является нецелевая эмболизация яичников. В настоящее время нет определенности в отношении влияния нецелевой эмболизации яичников на фертильность и функциональность яичников, в том числе потому, что не описано точных доказательных способов определения нецелевой эмболизации.

Цель. Найти высокоточный метод определения нецелевой эмболизации яичников при ЭМА.

Материалы и методы. Представлена серия клинических случаев использования комбинированного эмболизационного материала на основе парамагнитного контрастного препарата гадотеридола и насыщаемых микросфер НераSphere.

Результаты. При поступлении пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастированием. После ЭМА данным комбинированным эмболизационным материалом на 2-е сутки госпитализации выполнялось повторное МРТ органов малого таза без контрастирования. В первом клиническом случае в строме яичников гиперинтенсивных зон не выявлено, во втором случае по данным повторного МРТ в строме левого яичника обнаружен ранее не выявленный гиперинтенсивный сигнал диаметром до 6 мм.

Заключение. Использование данного комбинированного препарата при проведении ЭМА значительно увеличивает точность обнаружения возможной нецелевой эмболизации яичников уже в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: эмболизация маточных артерий, эмболизация яичниковых артерий, гадотеридол

Для цитирования: Шарафутдинов Б.М., Рыжкин С.А., Галимьянов Д.А., Газиев Э.А. Комбинированное применение микросфер НераSphere и гадотеридола для определения нецелевой эмболизации яичников при эмболизации маточных артерий. Серия наблюдений. Современная Онкология. 2022;24(4):458–463. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.201896

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Миома матки является наиболее частым доброкачественным заболеванием, возникающим у женщин. По различным данным, миома матки встречается примерно у 70% женщин всех возрастов. Миомы, которые связаны с меноррагией и анемией у женщин репродуктивного возраста, составляют до 50% всех миом [1]. Лечение симптоматических миом включает в себя консервативную тактику, хирургическое вмешательство (гистерэктомия, гистерорезектоскопия, миомэктомия), а также эмболизацию маточных артерий (ЭМА).

ЭМА является эффективным способом лечения не только миомы матки. Начиная с 1995 г. ЭМА применяется также при послеродовых кровотечениях, аденомиозе, сосудистой мальформации матки, а также в случаях высокого риска массивного кровотечения при хирургических вмешательствах. Однако, как и все методы лечения, ЭМА связана с рядом осложнений. Чрезмерная эмболизация может вызвать обширное повреждение миометрия и эндометрия, яичников или маточных труб, что в редких случаях может приводить к некрозу матки, инфекциям, а также нарушению функции яичников.

Нецелевая эмболизация яичников при проведении ЭМА может возникать из-за особенностей кровоснабжения данных органов. Анастомозы между маточными и яичниковыми артериями выявляются примерно в 10–30% случаев [2]. М. Razavi и соавт. [3] описана классификация 3 типов маточно-яичниковых анастомозов: I тип – кровоток направлен в сторону матки (Ia – кровоток направлен из яичниковой артерии в матку; Ib – яичниковые артерии временно контрастируются во время инъекции контрастным веществом и/или эмболизационным материалом в маточную артерию за счет более высокого давления), II тип – прямой связи между яичником и маткой нет, III тип – кровоток в анастомозе направлен в сторону яичника. Анастомозы Ib и III типов могут увеличивать риск недостаточной эмболизации целевых миоматозных узлов и нарушение функции яичников за счет возможного нецелевого попадания эмболизационного материала в капиллярное русло яичников при проведении ЭМА [4].

Имеющиеся исследования, связывающие ЭМА и снижение функциональной активности яичников, достаточно противоречивы [5]. В частности, в исследовании ЕММУ высокий уровень фолликулостимулирующего гормона, наблю-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шарафутдинов Булат Марсович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием рентгенохирургических методов диагностики и лечения Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ, ассистент каф. кардиологии, рентгеноваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: bulaty555@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4149-118X; SPIN-код: 6282-4554

[✉]Bulat M. Sharafutdinov – Cand. Sci. (Med.), Kazan Federal University, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: bulaty555@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4149-118X; SPIN code: 6282-4554

Combination of microspheres and gadoteridol for the determination of non-target ovarian embolization during uterine artery embolization. A case series

Bulat M. Sharafutdinov^{1,2}, Sergey A. Ryzhkin^{1,3-5}, Diaz A. Galim'yanov¹, Edgar A. Gaziev¹

¹Kazan Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

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

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁵Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, Russia.

Abstract

Background. Uterine myoma is the most common benign tumor of the pelvic organs in women. One of the effective therapies for myomas is uterine artery embolization (UAE), which can be associated with unintended ovarian embolization. However, there is no certainty about the effect of unintended ovarian embolization on fertility and ovarian function since no precise evidence-based ways of identifying unintended embolization have been described.

Aim. To develop a highly accurate method for identifying unintended ovarian embolization during UAE.

Materials and methods. A series of clinical cases of the utilization of combined embolization material based on the paramagnetic contrast agent gadoteridol and saturable HepaSphere microspheres are presented.

Results. On admission, patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvic organs with contrast enhancement. After UAE with this combined embolization material, another pelvic MRI without contrast enhancement was performed on the in-hospital day 2. In the first clinical case, no hyperintensive zones were detected in the ovarian stroma. However, in the second case, a previously undetected hyperintensive signal up to 6 mm in diameter was seen in the stroma of the left ovary by repeat MRI.

Conclusion. Using this combined material during UAE significantly increases the accuracy of possible unintended ovarian embolization detection as soon as in the early postoperative period.

Keywords: uterine artery embolization, ovarian artery embolization, gadoteridol

For citation: Sharafutdinov BM, Ryzhkin SA, Galim'yanov DA, Gaziev EA. Combination of microspheres and gadoteridol for the determination of non-target ovarian embolization during uterine artery embolization. A case series. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):458–463.

DOI: 10.26442/18151434.2022.4.201896

даемый у пациенток со сниженным овариальным резервом, также увеличен после ЭМА [6]. В другом исследовании, проведенном К. Karlsen и соавт., частота беременности в группе ЭМА ниже, а частота выкидышей выше по сравнению с группой миомэктомии [7]. В то же время авторы исследования подчеркивают, что необходимы дальнейшие исследования влияния ЭМА на овариальный резерв. Н. Kim и соавт. изменили размер используемого эмболизационного материала на более крупный, с 500–710 мкм на 710–1000 мкм, однако в некоторых случаях рефлюкс к маточно-яичниковым анастомозам, доходящий до паренхимы яичников, неизбежен [8]. С другой стороны, считается что непреднамеренная эмболизация маточно-яичниковых анастомозов не вызывает значительного влияния на кровоснабжение и функциональность яичников. Исследование FEMME не обнаружило устойчивых различий в показателях фертильности между группами ЭМА и миомэктомии. Важным аспектом данного исследования является утверждение об отсутствии воздействия на овариальную функцию в группе ЭМА. Однако, учитывая средний возраст участников исследования около 40 лет, а также отсутствие данных в долгосрочной перспек-

тиве, вопрос влияния нецелевой эмболизации остается открытым [9].

В настоящее время существует несколько методов оценки функциональной активности яичников: определение концентраций фолликулостимулирующего гормона и/или лютеинизирующего гормона, антимюллерова гормона и ингибина В в крови, оценка количества и диаметра антральных фолликулов и объема яичников при проведении ультразвукового исследования (УЗИ). Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза является предпочтительным перипроцедуральным методом оценки анатомических особенностей кровоснабжения миоматозных узлов, а также наличия коллатерального кровообращения [10].

Недостатком описанных способов оценки овариального резерва является отсутствие выявления самого факта непосредственной нецелевой эмболизации применяемым в ходе ЭМА эмболизационным материалом. Предложенный авторами постпроцедуральный способ оценки эмболизации яичниковых артерий позволяет в ранние сроки обнаружить эмболизационный материал в нецелевом органе, его анатомическое распределение и объем.

Информация об авторах / Information about the authors

Рыжкин Сергей Александрович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. мед. физики Института физики ФГАОУ ВО КФУ, зав. каф. радиотерапии и радиологии им. акад. А.С. Павлова ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», ст. науч. сотр. отд. радиобиологии ФГБНУ ФЦТРБ-ВНИИВ. E-mail: rsa777@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-2595-353X; SPIN-код: 5955-5712

Галимьянов Диаз Альбертович – зав. отд.-нием лучевой диагностики медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ. E-mail: Da.Galimyanov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7725-7697; SPIN-код: 7021-5543

Газиев Эдгар Айратович – врач отд.-ния рентгенохирургических методов диагностики и лечения Медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ. E-mail: gazievdgar@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8692-1967; SPIN-код: 7135-6593

Sergey A. Ryzhkin – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kazan Federal University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan State Medical University, Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety. E-mail: rsa777@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-2595-353X; SPIN code: 5955-5712

Diaz A. Galim'yanov – Department Head, Kazan Federal University. E-mail: Da.Galimyanov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7725-7697; SPIN code: 7021-5543

Edgar A. Gaziev – Doctor, Kazan Federal University. E-mail: gazievdgar@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8692-1967; SPIN code: 7135-6593

Рис. 1. Клинический пример №1. МРТ с контрастированием до проведения ЭМА.
Fig. 1. Clinical case 1. Contrast-enhanced MRI before UAE.

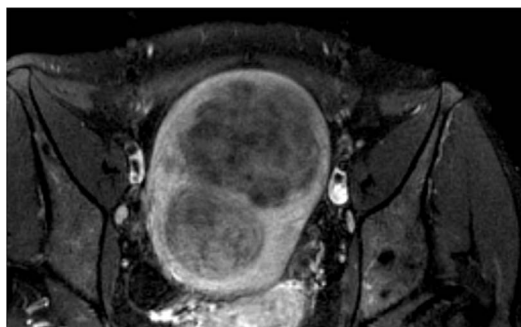


Рис. 2. Клинический пример №1. Ангиограмма правой маточной артерии до ЭМА.
Fig. 2. Clinical case 1. Angiogram of the right uterine artery before UAE.

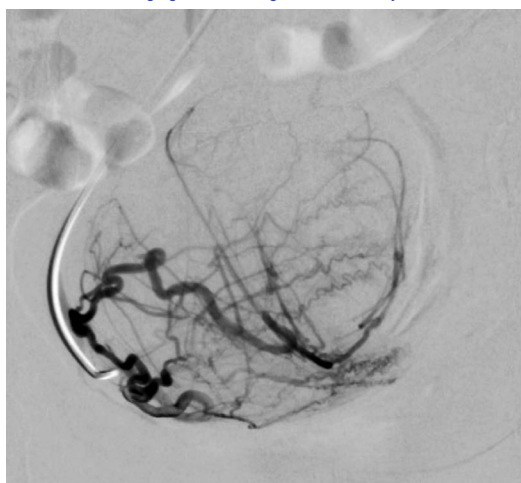


Рис. 3. Клинический пример №1. Ангиограмма левой маточной артерии до ЭМА.
Fig. 3. Clinical case 1. Angiogram of the left uterine artery before UAE.

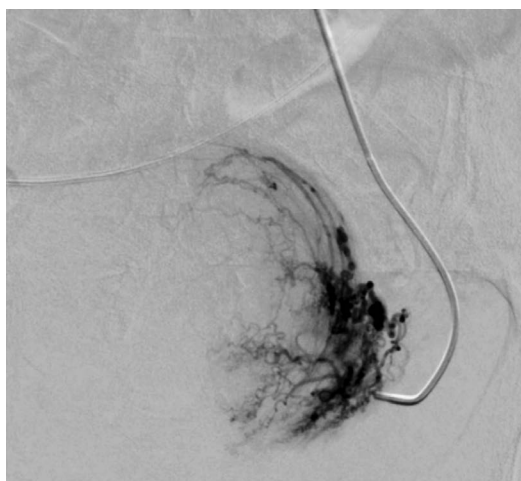


Рис. 4. Клинический пример №1. Ангиограмма правой маточной артерии после ЭМА.
Fig. 4. Clinical case 1. Angiogram of the right uterine artery after UAE.

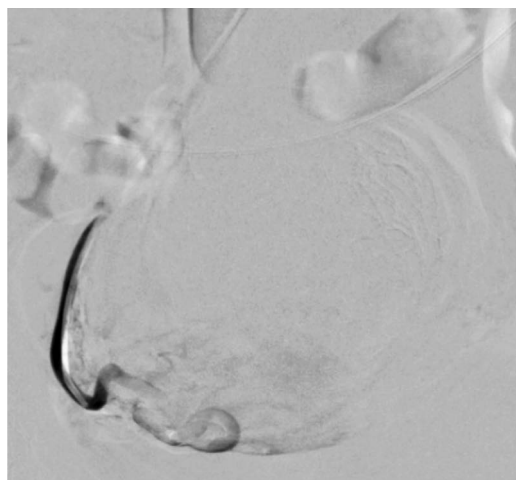


Рис. 5. Клинический пример №1. Ангиограмма левой маточной артерии после ЭМА.
Fig. 5. Clinical case 1. Angiogram of the left uterine artery after UAE.



чение размера частиц происходит при контакте с кровью, физраствором или контрастной средой. После увеличения частиц размер полученных микросфер благодаря их полимерным свойствам остается неизменным.

Гадотеридол является неионогенным парамагнитным контрастным веществом, используемым в исследованиях МРТ. В частности, гадотеридол зарекомендовал себя при визуализации очагов нарушенного кровоснабжения головного и спинного мозга, а также очагов с нарушением гематоэнцефалического барьера.

Комбинированный препарат готовится путем насыщения микросфер НераSphere гадотеридолом. Стерильный шприц емкостью 10 мл наполняется гадотеридолом. Далее в виал с микросферами НераSphere 150–200 мкм полностью вводится содержимое шприца с гадотеридолом. Для однородного распределения микросфер содержимое виала взбалтывается 5–10 раз, в течение 10 мин происходит насыщение микросфер гадотеридолом. Примерный размер восстановленных гадотеридолом микросфер составляет 600–800 мкм. Данный готовый комбинированный препарат используется в качестве эмболизационного материала при ЭМА с последующим МРТ-исследованием в раннем послеоперационном периоде (в течение суток после ЭМА) для точного определения нецелевой эмболизации яичниковых артерий.

Материалы и методы

В описанных далее клинических случаях использован комбинированный эмболизационный материал для проведения ЭМА, состоящий из микросфер НераSphere и гадотеридола.

НераSphere – эластичные микросферы сферической формы с гидрофильной поверхностью из суперабсорбирующего полимера, представлены в сухом виде, способны абсорбировать жидкость с 4-кратным увеличением диаметра относительно своего неизменного состояния в сухом виде. Увели-

Рис. 6. Клинический пример №1. МРТ без контрастирования после ЭМА.
Fig. 6. Clinical case 1. Non-contrast-enhanced MRI after UAE.

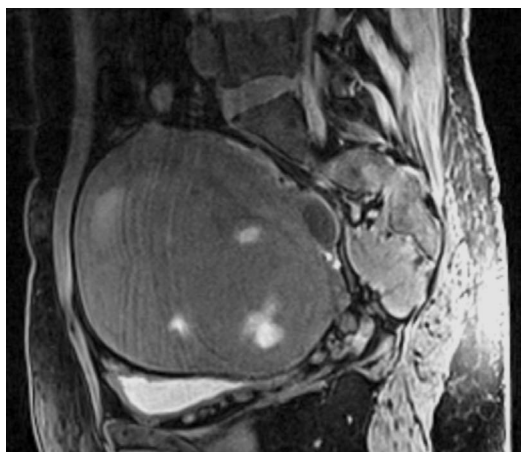


Рис. 7. Клинический пример №2. МРТ с контрастированием до проведения ЭМА.
Fig. 7. Clinical case 2. Contrast-enhanced MRI before UAE.



Рис. 8. Клинический пример №2. Ангиограмма правой маточной артерии до ЭМА.
Fig. 8. Clinical case 2. Angiogram of the right uterine artery before UAE.

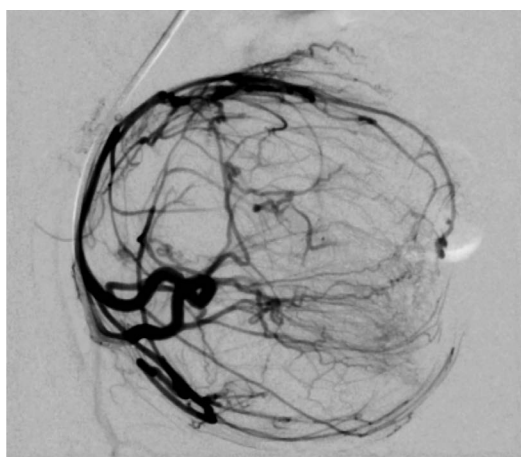


Рис. 9. Клинический пример №2. Ангиограмма левой маточной артерии до ЭМА.
Fig. 9. Clinical case 2. Angiogram of the left uterine artery before UAE.

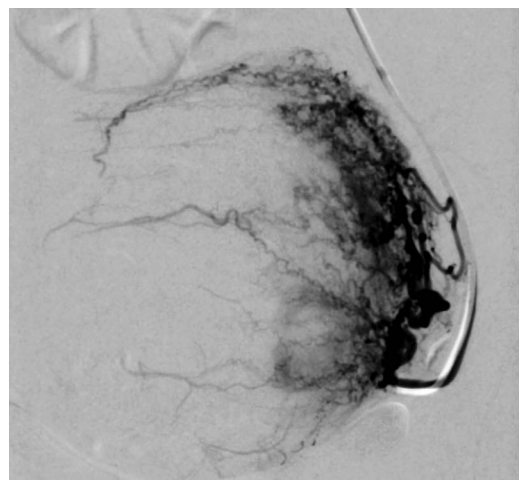
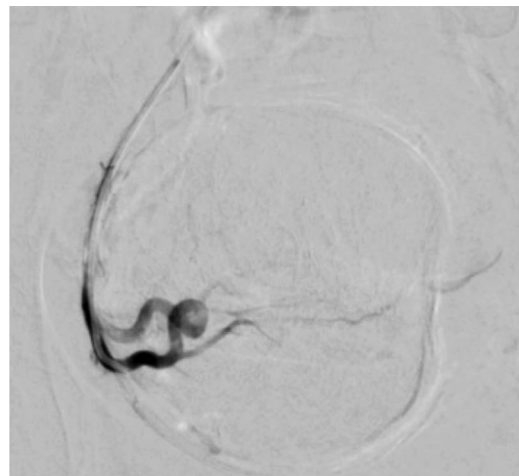


Рис. 10. Клинический пример №2. Ангиограмма правой маточной артерии после ЭМА.
Fig. 10. Clinical case 2. Angiogram of the right uterine artery after UAE.



При поступлении пациентке проведено МРТ органов малого таза с контрастированием (рис. 1). По данным МРТ: по передней стенке матки интерстициально расположены 2 узла: 73×72×72 мм вентральный и 58×44×50 мм дорзальный, оба обладают значительным масс-эффектом с деформацией полости органа; по задней стенке, ближе к дну органа, аналогичного характера миоматозные узлы до 16×15×10 мм преимущественно субмукозной локализации.

Яичники расположены типично: правый – 34×17×17 мм с фолликулами до 14 мм, левый – 42×21×18 мм с фолликулами до 16 мм. При оценке DWI/ADC – без особенностей. При оценке постконтрастных серий отмечается неомогенное накопление контрастного вещества в структуре миоматозных узлов тела матки.

В первые сутки госпитализации пациентка направлена в отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения (РХМДиЛ) для проведения ЭМА.

Выполнены пункция и катетеризация правой лучевой артерии в ретроградном направлении. Далее катетером выполнена селективная катетеризация правой и левой маточных артерий. Выявлена миома матки больших размеров с выраженным перифиброидным сплетением. При проведении ангиографии брюшной аорты и таза дополнительных источников кровоснабжения не выявлено. Катетер по проводнику проведен последовательно в горизонтальные сегменты левой и правой маточных ар-

Результаты Клинический пример 1

Пациентка И. 1975 года рождения поступила в отделение гинекологии 08.02.2021 с жалобами на обильные месячные в течение 7 дней, со снижением гемоглобина до 87 г/л. Стоит на диспансерном учете по поводу миомы тела матки в течение 6 лет. Выставлен диагноз – «интерстициально-субмукозная миома тела матки с прогрессирующим ростом, геморрагическим синдромом».

Рис. 11. Клинический пример №2. Ангиограмма левой маточной артерии после ЭМА.
Fig. 11. Clinical case 2. Angiogram of the left uterine artery after UAE.

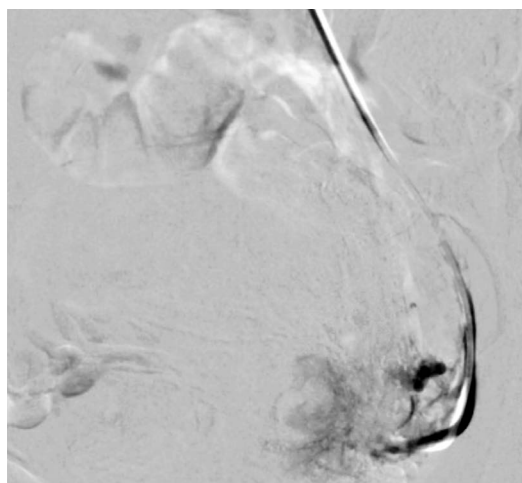
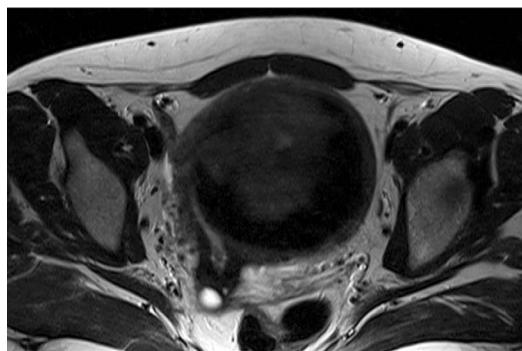


Рис. 12. Клинический пример №2. МРТ без контрастирования после проведения ЭМА.
Fig. 12. Clinical case 2. Non-contrast-enhanced MRI after UAE.



терий, питающих узлы (рис. 2, 3). Проведена эмболизация насыщенными гадотеридолом микросферами до стаза контраста в дистальных сегментах маточных артерий. Рентгеновский контроль эффективности эмболизации – на рис. 4, 5. Катетер и интродьюсер удалены. Наложена давящая асептическая повязка.

На 2-е сутки госпитализации, по прошествии 18 ч после ЭМА, пациентке выполнено повторное МРТ органов малого таза без введения контрастного вещества для выявления эффективности эмболизации, а также выявления нецелевой эмболизации яичников (рис. 6). При сравнении с МР-картиной от 08.02.2021 – отчетливо визуализированы описываемые ранее миоматозные узлы, отмечается небольшое увеличение их размеров: до 84×73×76 мм вентрально по передней стенке, до 65×46×60 мм дорзально расположенного узла по передней стенке и до 19×16×14 мм узла по задней стенке. По данным импульсной последовательности T1-взвешенного изображения с жироподавлением в структуре всех узлов визуализируются гиперинтенсивные участки сливного характера, в строме яичников гиперинтенсивных зон не выявлено.

Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось, 11.02.2021 проведено трансвагинальное УЗИ матки и придатков – кровотока в миоматозном узле не визуализируется, яичники – без особенностей. Пациентка выписана на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Клинический пример 2

Пациентка А. 1977 года рождения поступила в отделение гинекологии 11.02.2021 с жалобами на обильные менструации до 10 дней, со сгустками в течение последнего года. Ми-

ома матки впервые обнаружена в 2017 г. Выставлен диагноз – «интрамуральная лейомиома матки».

При поступлении пациентке проведено МРТ органов малого таза с контрастированием (рис. 7): матка увеличена до 122×98×107 мм за счет массивного шаровидного миоматозного узла по передней стенке до 89 мм в диаметре. Правый яичник расположен над маткой, общим размером 24×14×30 мм, его структура гомогенная, фолликулярный аппарат выражен слабо, с наличием немногочисленных мелкокистозных включений до 5 мм в диаметре. Левый яичник расположен в задних отделах таза над маткой, общим размером 23×19×28 мм, фолликулярный аппарат выражен слабо, с наличием немногочисленных мелкокистозных включений до 5 мм в диаметре. При оценке DWI/ADC – без особенностей.

В 1-е сутки госпитализации пациентка направлена в отделение РХМДиЛ для проведения ЭМА.

Выполнены пункция и катетеризация правой лучевой артерии в ретроградном направлении. Далее катетером выполнена селективная катетеризация правой и левой маточных артерий. Выявлена миома матки больших размеров с выраженным перифиброидным сплетением. При проведении ангиографии брюшной аорты и таза дополнительных источников кровоснабжения не выявлено. Катетер по проводнику проведен последовательно в горизонтальные сегменты левой и правой маточных артерий, питающих узлы (рис. 8, 9). Проведена эмболизация насыщенными гадотеридолом микросферами до стаза контраста в дистальных сегментах маточных артерий. Рентгеновский контроль эффективности эмболизации – рис. 10, 11. Катетер и интродьюсер удалены. Наложена давящая асептическая повязка.

На 2-е сутки госпитализации, по прошествии 18 ч, пациентке выполнено повторное МРТ органов малого таза без контрастирования для выявления эффективности эмболизации, а также выявления нецелевой эмболизации яичников (рис. 12). При сравнении с предоперационной МР-картиной – отчетливо визуализирован описываемый ранее миоматозный узел по передней стенке, повысилась его контурация без признаков значительного изменения размеров; отмечается субтотальное повышение интенсивности сигнала по T2 от структуры узла. При оценке серий T1 с подавлением сигнала от жировой ткани структура миоматозного узла представлена диффузным повышением интенсивности сигнала. Строма правого яичника – без изменений. В структуре левого яичника выявляется ранее отсутствующий гиперинтенсивный сигнал в T1 с подавлением сигнала от жировой ткани диаметром до 6 мм.

Так, 13.03.2021 проведено трансвагинальное УЗИ матки и придатков – кровотока в миоматозном узле не визуализируется, правый яичник – без особенностей, левый – не визуализируется. Пациентка выписана на 6-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Заключение

В этом исследовании мы показываем клиническую значимость применения комбинированного эмболизационного материала, состоящего из гадотеридола и микросфер НераSphere для определения нецелевой эмболизации сосудистого русла органов малого таза. Насколько нам известно, это исследование является первым применением этой техники к данному клиническому показанию, и наши результаты иллюстрируют ее более широкий потенциал для визуализации и определения нецелевой эмболизации органов малого таза. Кроме того, трудно предсказать возможное коллатеральное кровоснабжение органов малого таза в особенностях миомы матки и яичников только по анатомическим изображениям.

Данная методика определения нецелевой эмболизации может повысить эффективность и безопасность эмболизации гиперваскулярных новообразований малого таза.

Что касается ЭМА, то существует некоторая естественная субъективность рентгенэндоваскулярных хирургов в отношении размера и количества эмболизирующих веществ, ис-

пользуемого для достижения стаза контраста и определения конечной точки эмболизации сосудистого русла.

Способ определения нецелевой эмболизации органов малого таза не только может обеспечить ценность для постпроцедурного анализа возможных ишемических осложнений, но также показывает его потенциал в качестве клинического инструмента для изучения иногда сложного коллатерального сосудистого русла органов малого таза, и в частности миомы матки и яичников, что особенно важно для пациенток фертильного возраста с нереализованной репродуктивной функцией.

В будущем ожидаются дальнейшие исследования и работа по оптимизации точности и прецизионности целевой эмболизации гиперваскулярных новообразований, особенно в мелких артериях, таких как маточные и яичниковые артерии. Поскольку методы определения целевой эмболизации сосудистых новообразований продолжают развиваться, клинические результаты эффективности и безопасности инновационных методик до и после ЭМА дают дополнительную информацию о целевом кровотоке как о биомаркере и прогнозе ответа на рентгенэндоваскулярное лечение, что позволит приумножить и сохранить репродуктивный потенциал, особенно у пациенток фертильного возраста.

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 consents were obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1646-55. DOI:10.1056/NEJMcp1411029
2. Pelage JP, Cazejust J, Pluot E, et al. Uterine fibroid vascularization and clinical relevance to uterine fibroid embolization. *Radiographics*. 2005;25 (Suppl. 1):S99-117. DOI:10.1148/rq.25si055510
3. Razavi MK, Wolansky KA, Hwang GL, et al. Angiographic classification of ovarian artery-to-uterine artery anastomoses: initial observations in uterine fibroid embolization. *Radiology*. 2002;224(3):707-12. DOI:10.1148/radiol.2243011513
4. Lanciego C, Diaz-Plaza I, Ciampi JJ, et al. Utero-ovarian anastomoses and their influence on uterine fibroid embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(5):595-601. DOI:10.1016/j.jvir.2012.01.077
5. Kaump GR, Spies JB. The impact of uterine artery embolization on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(4):459-67. DOI:10.1016/j.jvir.2012.12.002
6. de Bruijn AM, Ankum WM, Reekers JA, et al. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):745.e1-12. DOI:10.1016/j.ajog.2016.06.051
7. Karlsten K, Hrobjartsson A, Korsholm M, et al. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(1):13-25. DOI:10.1007/s00404-017-4566-7
8. Kim HS, Tsai J, Lee JM, et al. Effects of utero-ovarian anastomoses on basal follicle-stimulating hormone level change after uterine artery embolization with tris-acryl gelatin microspheres. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(6):965-71. DOI:10.1097/01.RVI.0000220425.23309.15
9. Manyonda I, Belli AM, Lumsden MA, et al. Uterine-Artery Embolization or Myomectomy for Uterine Fibroids. *N Engl J Med*. 2020;383(5):440-51. DOI:10.1056/NEJMoa1914735
10. Ishisaki JY, Kato H, Zhang X, et al. Comparison of 1.5 T and 3 T non-contrast-enhanced MR angiography for visualization of uterine and ovarian arteries before uterine artery embolization. *Eur Radiol*. 2022;32(1):470-76. DOI:10.1007/s00330-021-08141-z

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.11.2022



Дистанционная мультимодальная преабилитация при наличии кахексии и резектабельного рака желудка: клиническое наблюдение

В.К. Лядов^{✉1-3}, Т.С. Болдырева¹, Е.Е. Ачкасов⁴, А.Ю. Горшков⁵, М.Г. Чашин⁵, Е.В. Проценко³, В.В. Стародубова⁶, В.Н. Галкин³

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;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Высокая распространенность кахексии и саркопении у онкологических больных привели к развитию концепции «преабилитации». Мультимодальная преабилитация подразумевает сочетание лечебной физкультуры (ЛФК), нутритивной поддержки и психологической помощи на этапе подготовки пациентов к проведению противоопухолевого лечения.

Цель. Представить результаты лечения пациентки, проходившей программу дистанционной мультимодальной преабилитации перед хирургическим лечением рака антрального отдела желудка на фоне кахексии.

Материалы и методы. У пациентки 74 лет, страдавшей ранним раком антрального отдела желудка, отмечено снижение массы тела на 28% от исходной за 6 мес на фоне соматоформного расстройства. В течение 2 нед пациентка проходила комплексную подготовку к операции, включавшую нутритивную поддержку, ЛФК, консультации психотерапевта на дистанционной основе.

Результаты. Отмечено улучшение функциональных показателей: повышение толерантности к физической нагрузке с низкой до средней, увеличение силы захвата руки по данным динамометрии, скорости ходьбы. Ранний и поздний послеоперационные периоды протекали без осложнений, больная выписана на 8-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Мультимодальная дистанционная преабилитация является возможным вариантом подготовки пациентов к хирургическому лечению рака желудка при наличии кахексии.

Ключевые слова: преабилитация, рак желудка, кахексия, саркопения

Для цитирования: Лядов В.К., Болдырева Т.С., Ачкасов Е.Е., Горшков А.Ю., Чашин М.Г., Проценко Е.В., Стародубова В.В., Галкин В.Н. Дистанционная мультимодальная преабилитация при наличии кахексии и резектабельного рака желудка: клиническое наблюдение. Современная Онкология. 2022;24(4):464–467. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.201986

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Лядов Владимир Константинович – д-р мед. наук, проф. 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; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN-код: 5385-7889

Болдырева Татьяна Сергеевна – ординатор каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dikovatatyanasergeevna@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4174-6637; SPIN-код: 7597-3600

Ачкасов Евгений Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: 2215.g23@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-9964-5199

Горшков Александр Юрьевич – канд. мед. наук, рук. лаб. микроциркуляции и регионарного кровообращения ФГБУ НМИЦ ТПМ. E-mail: Aygorshkov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1423-214X; SPIN-код: 6786-8438

Чашин Михаил Георгиевич – науч. сотр. лаб. микроциркуляции и регионарного кровообращения ФГБУ НМИЦ ТПМ. E-mail: dr.chashchin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6292-3837; SPIN-код: 4511-5960

Проценко Елена Владимировна – клин. психолог ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: elena-procenco@mail.ru

✉ 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; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN code: 5385-7889

Tatyana S. Boldyreva – Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dikovatatyanasergeevna@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4174-6637; SPIN code: 7597-3600

Evgeny E. Achkasov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: 2215.g23@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-9964-5199

Alexander Yu. Gorshkov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: Aygorshkov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1423-214X; SPIN code: 6786-8438

Mikhail G. Chashchin – Res. Officer, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: dr.chashchin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6292-3837; SPIN code: 4511-5960

Elena V. Protsenko – Clinical Psychologist, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: elena-procenco@mail.ru

Remote multimodal prehabilitation in the presence of cachexia and resectable gastric cancer: a clinical case

Vladimir K. Lyadov¹⁻³, Tatyana S. Boldyreva¹, Evgeny E. Achkasov⁴, Alexander Yu. Gorshkov⁵, Mikhail G. Chashchin⁵, Elena V. Protsenko³, Valentina V. Starodubova⁶, Vsevolod N. Galkin³

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

⁵National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

⁶Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Abstract

Background. The high frequency of cachexia and sarcopenia (skeletal muscle depletion) in patients with cancer led to the development of “prehabilitation” concept. Multimodal prehabilitation includes physical training, nutritional and psychological support before anticancer treatment.

Aim. To present the results of treatment of a patient with cachexia who underwent a multimodal prehabilitation program before surgery for gastric cancer.

Materials and methods. A 74-year-old woman with early stage cancer of the gastric antrum had lost 28% of total body weight in the previous 6 months because of a dysphoric disorder. The patient underwent a multimodal prehabilitation for 2 weeks prior to surgery, which included nutritional (600 ml sipping per day) and psychological support as well as a supervised remote physical exercise program based on nordic walking.

Results. The patient increased functional walking capacity from low to medium, grip strength and gait speed. The postoperative period went uneventfully and the patient was discharged home 8 days after surgery.

Conclusion. Multimodal remote prehabilitation is a potentially beneficial option in cachectic patients with gastric cancer who need surgery.

Keywords: prehabilitation, gastric cancer, cachexia, sarcopenia

For citation: Lyadov VK, Boldyreva TS, Achkasov EE, Gorshkov AY, Chashchin MG, Protsenko EV, Starodubova VV, Galkin VN. Remote multimodal prehabilitation in the presence of cachexia and resectable gastric cancer: a clinical case. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):464–467.

DOI: 10.26442/18151434.2022.4.201986

Введение

Синдром раковой кахексии служит важной причиной развития осложнений противоопухолевого лечения, ухудшения качества жизни пациентов и наконец летальности. Считается, что более 1/2 онкологических пациентов на момент смерти страдают от проявлений данного феномена [1].

В 2011 г. под эгидой Европейской группы по изучению паллиативной помощи международная группа экспертов сформулировала определение раковой кахексии как «многофакторного синдрома, характеризующегося прогрессирующей потерей массы скелетной мускулатуры (вне зависимости от наличия или отсутствия потери массы жировой ткани) и невозможностью полноценной коррекции с помощью нутритивной поддержки, а также ведущего к нарастающим функциональным нарушениям» [2]. В консенсусе представлены четкие диагностические критерии раковой кахексии: потеря более 5% массы тела за последние 6 мес (при отсутствии голодания) либо снижение индекса массы тела ниже 20 кг/м² и потеря более 2% массы тела либо наличие саркопении с потерей массы тела более 2% от исходной. В определении кахексии подчеркивается, что истощение скелетной мускулатуры, или саркопения, является одним из ведущих компонентов данного синдрома. Показано, что более чем у 1/2 пациентов с распространенными опухолями органов пищеварения на момент начала лечения выявляется саркопения или истощение скелетной мускулатуры, что объясняется сочетанием алиментарного дефицита и перестройки метаболизма на фоне выделения опухолевыми клетками провоспалительных цитокинов [3, 4].

Особое значение диагностики и коррекции кахексии приобретают у пациентов с опухолями органов пищеварения, в том числе желудка, для которых уже на этапе местно-распростра-

ненного процесса характерно частое развитие саркопении и других нарушений пищевого статуса. Кахексия является одной из очевидных причин высокой распространенности хирургических осложнений после комплексных операций на органах желудочно-кишечного тракта. Одним из путей решения этой проблемы является внедрение в практику концепции «преабилитации», т.е. подготовки пациентов к проведению противоопухолевого лечения с помощью сочетания лечебной физкультуры (ЛФК), нутритивной и психологической поддержки [5]. Актуальные российские клинические рекомендации по лечению рака желудка включают преабилитацию как обязательный компонент ведения всех хирургических пациентов [6], однако ни в мировой, ни в российской литературе не представлены детализированные и валидированные в клинической практике программы подобной подготовки больных.

Мы представляем результаты лечения пациентки, проходившей программу дистанционной мультимодальной преабилитации в рамках подготовки к хирургическому лечению рака антрального отдела желудка.

Клиническое наблюдение

Пациентка М. 74 лет находилась на стационарном лечении в отделении онкологии №4 ГБУЗ «ГКОБ №1» с 18 по 29 июля 2022 г. С начала 2022 г. пациентка отмечала жалобы на общую слабость, постепенное снижение массы тела на 23 кг при отсутствии голодания. На момент госпитализации масса тела пациентки составила 57 кг при росте 167 см, индекс массы тела – 20,4 кг/м². В июне 2022 г. заметила образование под кожей правой околоушной области, в связи с чем обратилась к онкологу. По данным ультразвукового исследования выявлена опухоль околоушной слюнной желе-

Информация об авторах / Information about the authors

Стародубова Валентина Владимировна – д-р мед. наук, доц., зам. дир. по научной и лечебной работе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». SPIN-код: 3538-6196

Галкин Всеволод Николаевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКОБ №1». SPIN-код: 3148-4843

Valentina V. Starodubova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. SPIN code: 3538-6196

Vsevolod N. Galkin – D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncology Hospital. SPIN code: 3148-4843

зы размерами до 32 мм, цитологически установлено наличие плеоморфной аденомы с неопределенным потенциалом злокачественности. Онкологом рекомендовано проведение дообследования. При эзофагогастродуоденоскопии диагностированы множественные язвы в антральном отделе желудка. Биопсия: тубулярная аденокарцинома слизистой оболочки желудка низкой степени злокачественности, G1. По данным компьютерной томографии грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием отдаленных и регионарных метастазов не выявлено.

Из сопутствующих заболеваний обращало на себя внимание наличие бронхиальной астмы (неаллергическая форма, легкое персистирующее течение, дыхательная недостаточность 0), гипертонической болезни I стадии I-й степени, а также астеноневротического синдрома. Пациентка наблюдалась у психиатра в связи с наличием недифференцированного соматоформного расстройства, по поводу которого ежедневно получала флуоксетин (20 мг), оланзапин (10 мг). Потеря массы тела за предшествовавшие 6 мес превысила 28% от исходной, что соответствует наличию у пациентки кахексии. Оценено функциональное состояние: по данным динамометрии сила захвата доминантной руки составила 31 кг, недоминантной – 28,5 кг (пороговое значение для саркопении <16 кг для женщин), тест ходьбы на 400 м – 05 мин 51 с (пороговое значение – 6 мин). Проведен анализ скелетно-мышечной мускулатуры с помощью компьютерной томографии на уровне III поясничного позвонка (рис. 1). Площадь скелетной мускулатуры составила 106,5 см², скелетно-мышечный индекс LIII (отношение площади мышц на уровне LIII позвонка к квадрату роста пациента) – 38,3 см²/м². В соответствии с диагностическими критериями Prado (<38,5 см²/м² для женщин) и Martin (<41 см²/м² для женщин) данные результаты можно трактовать как наличие у больной саркопении [7, 8].

В связи с высоким риском развития послеоперационных осложнений на фоне выраженной потери массы тела и наличия саркопении пациентке предложена мультимодальная подготовка к операции. Пациентке в полном объеме разъяснены цели программы преабилитации, после чего она подписала информированное согласие на участие. Данная программа проводится нами в рамках клинического исследования «Преабилитация пациентов с резектабельными опухолями органов пищеварения при наличии саркопении», грант №2021-01 Фонда поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд). Получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №6 от 30 мая 2022 г.)

Дополнительное обследование до проведения преабилитации

Помимо стандартных предоперационных обследований: анализы крови (табл. 1), электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей – до начала преабилитации проведено нагрузочное тестирование с использованием велоэргометра (модифицированный протокол Брюса) и оценкой следующих параметров: исходная частота сердечных сокращений (ЧСС), исходное артериальное давление (АД), пиковая ЧСС во время теста, пиковое АД во время теста, длительность нагрузочной пробы (в мин), период восстановления АД (в мин), период восстановления ЧСС (в мин), толерантность к физической нагрузке (ТФН). Результаты представлены в табл. 2. По данным исходного теста, проведенного до преабилитации, установлена низкая ТФН – 2,2 метаболического эквивалента (MET), проба прекращена по достижении субмаксимальной ЧСС (130 уд/мин – 89%).

Также до начала преабилитации пациентка консультирована психологом. Исходное состояние пациентки по госпитальной шкале депрессии и тревоги HADS составило A – 17 баллов, D – 11 баллов, по шкале Спилбергер-Ханина – 16 баллов, шкале самооценки интенсивности переживаний (от 0 до 10) – 8 баллов. Данные результаты соответствовали скрытой (латентной) депрессии.

Преабилитация

С 29.06.2022 по 14.07.2022 проводилась дистанционная преабилитация. После консультации врача ЛФК определена кратность занятий, исходя из уровня начальной подготовки, – 3 раза в неделю по 45 мин. Программа ЛФК включала подготовительный блок – в течение 10 мин (комплекс упражнений стоя), аэробную нагрузку (с использованием скандинавской ходьбы) – 20 мин, заминку с растяжкой (5 мин). Тренировки проводились пациентом самостоятельно, под контролем врача ЛФК (дистанционно с помощью фитнес-трекера, передававшего врачу информацию о ЧСС пациентки во время тренировки).

Также пациентка ежедневно вела дневник питания и получала дополнительное лечебное питание (Суппортан напиток 200 мл) по программе: 1-й день преабилитации – 200 мл, 2 и 3-й дни – по 400 мл, с 4-го по 14-й день – по 600 мл.

Во время преабилитации пациентка повторно консультирована психологом, проводились беседы с целью коррекции психологического состояния. При повторном нагрузочном тестировании отмечено повышение ТФН до средней (4,4 MET), проба прекращена в связи с усталостью пациентки и отказом от продолжения тестирования (достигнутая ЧСС 110 уд/мин – 75% от максимальных значений). При повторной оценке функционального статуса также отмечена положительная динамика: сила захвата рук по результатам динамометрии увеличилась на 0,5 кг для каждой руки, время ходьбы на 400 м снизилось на 17,7 с и составило 05 мин 34 с. Масса тела пациентки осталась прежней – 57 кг.

В плановом порядке 20.07.2022 выполнено оперативное вмешательство в объеме лапароскопической дистальной субтотальной резекции желудка с D2-лимфодиссекцией. Продолжительность операции составила 195 мин, объем кровопотери – 100 мл. Гистологическое заключение: опухоль (тубулярная аденокарцинома G2) размером 2×1 см, с изъязвлением, прорастанием в подслизистый слой, расположена в 4 и 7,5 см от краев резекции, в 22 лимфатических узлах опухолевого роста нет, pT1bN0 L0 V0 Pn0 R0.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. На 1-е сутки после операции пациентка переведена из интенсивной терапии в хирургическое отделение, полностью активизирована, начала пить воду. На 2-е сутки получала сипинги, далее с 3-х суток – щадящую диету и выписана на 8-е сутки в удовлетворительном состоянии. При контрольном обследовании через 3 мес после операции признаков прогрессирования нет, состояние больной удовлетворительное, масса тела – 52 кг.

Обсуждение и заключение

Влияние структурированной предоперационной подготовки на результаты хирургического лечения у онкологических пациентов изучается на протяжении длительного времени. Так, в 2020 г. L. Daniels и соавт. [9] представили результаты систематического обзора литературы и метаанализа, посвященного оценке результатов преабилитации перед плановыми онкологическими вмешательствами на органах желудочно-кишечного тракта у пожилых пациентов. В исследование включено 33 работы, обобщившие результаты лечения 3962 пациентов. К сожалению, авторы отметили чрезвычайную гетерогенность проведенных исследований, в большинстве из которых отдельно оценивался эффект программ ЛФК, нутритивной или психологической поддержки, отказа от курения. Лишь 10 исследований (5 рандомизированных, 5 когортных) посвящено изучению мультимодальных программ преабилитации, при этом в рамках метаанализа продемонстрировано статистически значимое снижение риска развития послеоперационных осложнений в этой группе (снижение риска -0,1, 95% доверительный интервал -0,18--0,02; $p=0,01$).

Особый интерес к мультимодальным программам преабилитации при раке желудка обусловлен сочетанием факторов. Прежде всего, в России сохраняется высокий уровень заболеваемости раком желудка (32 063 человека в 2020 г.) при высоких показателях запущенности (III–IV стадия –

Рис. 1. Оценка площади скелетно-мышечной мускулатуры на уровне LIII.
Fig. 1. Assessment of skeletal muscle area at the LIII level.



60,7%), при этом средний возраст заболевших приближается к 70 годам. Для онкологических пациентов пожилого и старческого возраста характерны выраженная коморбидность, высокая частота развития тяжелой анемии, проявлений кахексии и старческой астении. Между тем все реже сочетание указанных факторов служит противопоказанием к плановому оперативному лечению, что зачастую может приводить к росту числа послеоперационных осложнений и летальных исходов. Так, в исследовании A. Pasquer и соавт. при анализе более 7900 операций при раке желудка показано, что у пожилых пациентов с большим числом сопутствующих заболеваний 30-дневная летальность превышает 10% [10]. Представленный нами клинический случай демонстрирует, что сочетание ЛФК, нутритивной и психологической поддержки способно улучшить функциональное состояние пациентов даже при наличии признаков кахексии, в частности саркопении. Нам представляется, что подобные комплексные программы предоперационной подготовки имеют большой потенциал в отношении улучшения результатов лечения рака желудка при наличии кахексии. Однако важными и нерешенными вопросами остаются оптимальная продолжительность подобных программ, их содержание, возможность и показания к дистанционной реализации преабилитации, наличие противопоказаний.

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

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

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

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей до и после преабилитации
Table 1. Change of laboratory parameters before and after prehabilitation

Показатели	Гемоглобин	Лимфоциты	Глюкоза	Общий белок	Альбумин
До	136	1,9	5,55	82,94	38,5
После	134	1,91	6,45	78,11	39,40

Таблица 2. Динамика показателей теста Брюса до и после преабилитации
Table 2. Change of Bruce test results before and after prehabilitation

Показатели	Исходная ЧСС	Исходное АД	Пиковая ЧСС, абс. (%)	Пиковое АД	Пороговая нагрузка, Вт	ТОН	МЕТ
До	98	140/80	130 (89)	170/90	25	Низкая	2,2
После	83	95/70	119 (75)	160/80	50	Средняя	4,4

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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 ДПО РМАНПО (протокол №6 от 30 мая 2022 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol №6 dated 30.05.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках гранта №2021-01 Фонда поддержки научных исследований в онкологии «Преабилитация пациентов с резектабельными опухолями органов пищеварения при наличии саркопении».

Funding source. The study was carried out within the framework of Grant №2021-01 of the Foundation for Support of Scientific Research in Oncology, "Prehabilitation of patients with resectable tumors of the digestive tract and sarcopenia".

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sadeghi M, Keshavarz-Fathi M, Baracos V, et al. Cancer cachexia: diagnosis, assessment and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;127:91-104. DOI:10.1016/j.critrevonc.2018.05.006
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70218-7
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169
- Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6:197-207. DOI:10.1002/jcsm.12043
- Minnella EM, Carli F. Prehabilitation and functional recovery for colorectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(7):919-26.
- Рак желудка. Клинические рекомендации. *Современная Онкология*. 2021;23(4):541-71. [Gastric cancer: Russian clinical guidelines. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):541-71 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.4.201239
- Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629-35. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70153-0
- Martin L, Birdsall L, Macdonald N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539-47. DOI:10.1200/JCO.2012.45.2722
- Daniels SL, Lee MJ, George J, et al. Prehabilitation in elective abdominal cancer surgery in older patients: systematic review and meta-analysis. *BJS Open*. 2020;4(6):1022-41. DOI:10.1002/bjs.50347
- Pasquer A, Renaud F, Hec F, et al. Is Centralization Needed for Esophageal and Gastric Cancer Patients With Low Operative Risk?: A Nationwide Study. *Ann Surg*. 2016;264(5):823-30. DOI:10.1097/SLA.0000000000001768

Статья поступила в редакцию /
The article received: 16.09.2022

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 29.11.2022



OMNIDOCTOR.RU

Анемия и дефицит железа у онкологических больных: роль внутривенных препаратов железа (обзор литературы)

Д.Д. Сакаева^{✉1,2}

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ГК «Мать и дитя», Уфа, Россия

Аннотация

Анемия у пациентов со злокачественными опухолями – частая патология, которая оказывает заметное негативное влияние на качество жизни и общий прогноз. Патогенез анемии сложный и многофакторный, зависит от типа и стадии злокачественного новообразования, статуса питания, функции почек, возраста и пола, цитостатика, дозы и схемы введения химиотерапевтического препарата, при этом зачастую основным и потенциально поддающимся терапии фактором развития анемии является дефицит железа. У пациентов онкологического профиля он может быть вызван целым рядом сопутствующих механизмов, включая кровотечение (например, при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта или после хирургического вмешательства), недостаточного питания, приема лекарственных средств и секвестрации железа в макрофагах, вызванной воздействием гепсидина, с последующим железodefицитным эритропоэзом. Разнообразие клинических проявлений анемии обуславливает трудности в установлении универсальных критериев, которые бы позволили выработать оптимальные методы лечения данной патологии. В настоящее время терапия анемии при злокачественных опухолях включают заместительную терапию препаратами железа, препаратами, стимулирующими эритропоэз (эритропоэтины), а также гемотрансфузии. При этом гемотрансфузии следует свести к минимуму из-за больших рисков и расходов. Доказано, что терапия препаратами железа является эффективным подходом в коррекции дефицита железа, может повышать эффективность препаратов, стимулирующих эритропоэз, и снижает потребность в гемотрансфузиях. В опубликованных руководствах предлагается широкое применение внутривенных препаратов железа. В данной статье мы обсуждаем некоторые возможные подходы к лечению дефицита железа у онкологических пациентов в различных клинических условиях. При этом мы основываемся на текущих рекомендациях и подчеркиваем необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: функциональный дефицит железа, анемия, внутривенные препараты железа, злокачественные опухоли

Для цитирования: Сакаева Д.Д. Анемия и дефицит железа у онкологических больных: роль внутривенных препаратов железа (обзор литературы). Современная Онкология. 2022;24(4):468–476. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202018

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Anemia and iron deficiency in cancer patients: the role of intravenous iron supplements (a literature review)

Dina D. Sakaeva^{✉1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²GC “Mother and Child”, Ufa, Russia

Abstract

Anemia in patients with malignancies is a common disorder that has a markedly negative impact on quality of life and overall prognosis. The pathogenesis of anemia is complex and multifactorial, depending on the type and stage of malignancy, nutritional status, renal function, age and gender, cytostatic drug, dose, and chemotherapeutic regimen, with iron deficiency often being the main and potentially treatable factor for anemia. In cancer patients, it can be caused by various concomitant mechanisms, including bleeding (e.g., in malignant gastrointestinal tumors or after surgery), malnutrition, medication, and hepcidin-induced iron sequestration in macrophages, with subsequent iron-deficient erythropoiesis. The variety of clinical manifestations of anemia makes it challenging to establish universal criteria to develop optimal treatments. Current therapy for anemia in malignant tumors includes replacement therapy with an iron supplement, erythropoiesis-stimulating agents (erythropoietins), and blood transfusions. However, blood transfusions should be minimized due to the high risks and costs. Therapy with an iron supplement is an effective approach to correcting the iron deficiency. It can increase the efficacy of erythropoiesis-stimulating drugs and reduce the need for blood transfusions. Published guidelines suggest the wide use of intravenous iron supplements. This article discusses possible approaches to treating iron deficiency in cancer patients in various clinical settings. We build on current guidelines and emphasize the need for further research in this area.

Keywords: functional iron deficiency, anemia, intravenous iron supplements, malignant tumors

For citation: Sakaeva DD. Anemia and iron deficiency in cancer patients: the role of intravenous iron supplements (a literature review). Journal of Modern Oncology. 2022;24(4):468–476. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202018

Информация об авторе / Information about the author

✉ Сакаева Дина Дамировна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ, зам. глав. врача по онкологии Клинического госпиталя ГК «Мать и дитя». E-mail: d_sakaeva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4341-6017

✉ Dina D. Sakaeva – D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, GC “Mother and Child”. E-mail: d_sakaeva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4341-6017

Анемия является часто возникающим и потенциально опасным осложнением у пациентов онкологического профиля, которое снижает качество и продолжительность жизни. Своевременное выявление и лечение данной патологии позволяет улучшить клинические результаты лечения пациентов, что также способствует улучшению переносимости противоопухолевой терапии и улучшению ответа на нее.

В проспективном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 34 европейских странах (European Cancer Anemia Survey) с участием около 15 тыс. пациентов с диагнозом солидных или гематологических опухолей в период с 2001 по 2002 г., анемия (уровень гемоглобина – $Hb < 12$ г/дл) выявлялась примерно у 39% на момент включения в исследование, а в течение 6 мес последующего наблюдения ее общая распространенность увеличилась до 67% [1]. В большинстве случаев анемия была легкой степени ($Hb > 10$ г/дл в соответствии с рекомендациями Национальной комплексной сети по борьбе с раком, National Comprehensive Cancer Network [2]), но у 10% исходно и у 39,9% пациентов в период наблюдения зафиксированы значения $Hb < 10$ г/дл. В другой обзорной статье, опубликованной в 2004 г., сообщалось о значительном колебании показателей распространенности анемии при злокачественных опухолях (от 30 до примерно 90%), что отчасти объяснялось использованием разных пороговых значений для диагностики анемии ($Hb < 9$ или $Hb < 11$ г/дл) [3].

Анемия чаще возникает на фоне рецидивов опухоли, противоопухолевой терапии, при опухолях на поздней стадии (так, ее частота у пациентов с опухолями толстой кишки на ранней стадии составляет 40%, а на поздних стадиях заболевания – 80%). Кроме того, распространенность анемии варьирует в зависимости от типа злокачественной опухоли и показатель ее распространенности выше среди пациентов с гемобластомами, такими как множественная миелома и лимфома. Самая высокая частота анемии характерна для солидных опухолей легких и молочной железы, затем следуют гинекологические и желудочно-кишечные злокачественные новообразования [4].

Несмотря на все более широкое использование таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек у онкологических пациентов, химиотерапия (ХТ) остается основным методом лечения. У пациентов, получающих ХТ, анемия является самым частым ожидаемым осложнением лечения [5]. Кроме миелосупрессивных эффектов ХТ могут возникать и другие состояния, которые способствуют снижению образования эритроцитов и приводят к анемии: заболевания почек, сопровождающиеся дефицитом эритропоэтина (ЭПО), поражение костного мозга опухолью, дефицит витаминов и, что, возможно, наиболее важно, функциональный дефицит железа (ФДЖ) [5]. Синонимы ФДЖ – «анемия хронического заболевания» и «анемия воспаления». Анемия, вызванная ХТ (АВХТ), является серьезным осложнением и может отсрочить или ограничить проведение терапии, а также способствует развитию сильного утомления пациента и снижению качества его жизни [6].

К сожалению, не все врачи назначают регулярные обследования, измерения или даже документальную фиксацию симптомов, связанных с анемией. Кроме того, в настоящее время не разработано единых общепризнанных пороговых значений как для ее диагностики, так и для определения тяжести. Отсутствие стандартизированных систем объективной оценки тяжести анемии и ее различных проявлений затрудняет количественную оценку данного состояния.

Для классификации тяжести анемии предложена шкала оценки анемии Национального онкологического института рака [7]:

- Степень 0 = в пределах нормы: Hb составляет 12–16 г/дл для женщин и 14–18 г/дл для мужчин.
- Степень 1 = легкая: Hb – 10–12 г/дл для женщин и 10–14 г/дл для мужчин.

- Степень 2 = умеренная: Hb – 8–10 г/дл.
- Степень 3 = тяжелая: Hb – 6,5–8 г/дл.
- Степень 4 = жизнеугрожающая: $Hb < 6,5$ г/дл.
- Степень 5 = смерть.

Прогнозировать развитие АВХТ и соответствующую потребность в гемотрансфузии можно по целому ряду показателей, которые в том числе включают ответ на лечение препаратами железа [5], пожилой возраст [8], наличие метастазов [9], степень снижения уровня Hb в течение 1-го месяца лечения, а также тип опухоли и продолжительность лечения [10]. Кроме того, у пациентов с поздними стадиями злокачественных заболеваний обычно наблюдаются более тяжелые формы анемии на момент постановки диагноза и регистрируются худшие показатели выживаемости [11]. Степень тяжести АВХТ прямо пропорциональна количеству повторных курсов ХТ, несмотря на проводимую гемотрансфузию, что предполагает наличие определенных ограничений в отношении продолжительности лечебного эффекта гемотрансфузий [9].

АВХТ часто возникает в результате терапии препаратами на основе платины [12]. Факторы, которые ассоциированы с развитием анемии, вызванной препаратами платины, следующие: раннее снижение уровня Hb после начала лечения, кумулятивная доза препарата платины, пожилой возраст, отсутствие ответа на ХТ и высокая концентрация остаточной платины в системном кровотоке после введения препарата [10, 13]. Механизмы развития АВХТ на фоне терапии препаратами платины включают прямое подавление эритроидных клеток-предшественников в костном мозге, а также нефротоксическое действие на клетки почек, продуцирующих ЭПО [14, 15]. Состояния дефицита ЭПО, возникшие в результате цисплатин-индуцированного повреждения почечных канальцев, можно предотвратить или излечить путем заместительной рекомбинантной гормональной терапии [16]. Сильный миелосупрессивный эффект могут также оказывать бесплатиновые режимы ХТ, включая антимикротубулярные и биологические препараты и кампотечины [17, 18].

Анемия при злокачественных опухолях может сопровождаться широким спектром симптомов в зависимости от степени тяжести и скорости развития. Повышенная утомляемость является самым тягостным из них [19, 20], затем следуют такие симптомы, как снижение умственных способностей, спутанность сознания и депрессия, особенно у пожилых людей. Могут также возникать тошнота, потеря аппетита, одышка, обмороки и падения, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца, легких и почек. Следует отметить, что снижение качества жизни становится особенно заметным при снижении уровня Hb до 11,5–10 г/дл, что обычно рассматривается как легкая анемия и большинством врачей не воспринимается как значимая проблема [21, 22]. Нередко симптомы, связанные с анемией, являются самым первым тревожным признаком скрытого новообразования, как это часто бывает у пациентов, страдающих раком толстой кишки.

Степень выраженности симптомов определяется степенью выраженности анемии, типом злокачественного заболевания, а также исходным состоянием функции сердца и легких [23]. Тяжесть анемии оказывает влияние на соответствующую симптоматику, при этом анемия с острым началом чаще является причиной более выраженных симптомов. При постепенно развивающейся анемии активизируются адаптивные механизмы, позволяющие приспособиться к снижению кислородтранспортной функции крови, и поэтому появление острой симптоматики нехарактерно. Некоторые из этих адаптивных механизмов включают увеличение коронарного кровотока и сердечного выброса, а также изменение вязкости крови и утилизации кислорода в тканях [2].

АВХТ чаще наблюдается при гематологических злокачественных заболеваниях, чем при солидных опухолях, в частности проявляется при заболеваниях миелоидного ряда [10]. Из всех злокачественных опухолей анемия чаще

всего регистрируется при лимфомах, раке легкого, гинекологических опухолях и опухолях мочевого пузыря, при этом необходимость в трансфузии возникает в 50–60% случаев [8]. Из всех солидных опухолей именно при раке легкого наблюдается наиболее высокая частота гемотрансфузий, и, как правило, в этих случаях гемотрансфузию проводят при более высоком уровне Hb, что связано как с пожилым возрастом, так и с подозрением на другое сопутствующее заболевание легких [24, 25].

Анемия на исходном этапе, до начала ХТ, коррелирует с повышенной вероятностью развития АВХТ. При этом, если до начала ХТ уровень Hb < 11 г/дл, с большей вероятностью выполняются трансфузии эритроцитов, чем при нормальном исходном уровне Hb [9, 25].

Патогенез анемии при злокачественных опухолях является сложным и многофакторным, и даже у одного и того же пациента в разное время могут преобладать разные механизмы (например, после операции или ХТ) [5]. Анемия может развиваться как следствие недостаточного питания и мальабсорбции (что приводит к дефициту железа и других питательных элементов, например фолатов или витамина B₁₂), острого и/или хронического кровотечения, системного воспаления, метастатической инфильтрации костного мозга и миелосупрессии, связанной с проводимой терапией. Реже при злокачественных опухолях анемия может быть обусловлена другими механизмами, включая гемолиз, гемофагоцитоз и гиперспленизм (рис. 1).

Однако не все этиологические варианты одинаково важны при разных типах злокачественных опухолей. Например, при опухолях желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и женских половых органов наиболее частой причиной являются явное или скрытое кровотечение и дефицит железа, тогда как при раке молочной железы и простаты относительно частой причиной является замещение костного мозга метастатическими очагами [26]. Анемию также можно объяснить снижением выработки эндогенного ЭПО, например при сопутствующем хроническом заболевании почек, или снижением реакции костного мозга на ЭПО [24].

Несмотря на то что за последние 10–20 лет пролито достаточно света на патогенез ФДЖ, окончательно он не изучен [27]. В процессе поступления в организм и движения железа по всему организму ключевую роль играют два вида клеток – это эритроциты желудочно-кишечного тракта (отвечающие за абсорбцию железа из пищевого субстрата или из пероральных препаратов железа) и макрофаги ретикулоэндотелиальной системы в костном мозге (отвечающие за мобилизацию запасов железа, используемых в первую очередь для эритропоэза). Двумя ключевыми белками в этом механизме являются ферропортин, который транспортирует железо и присутствует в эритроцитах и макрофагах, контролирует экспорт железа из клеток; и гепсидин – белок воспалительного ответа, регулирующий способность ферропортина экспортировать железо.

На рис. 1 обобщены аспекты метаболизма железа, связанные с нормальной утилизацией железа в организме и эритропоэзом, а также свойственные для состояния воспаления (возникающего при доброкачественных или злокачественных опухолях), которые приводят к ФДЖ. Представлены известные лиганды, рецепторы, внутриклеточные сигнальные пути и гормоны, регулирующие мобилизацию железа, перечислены все известные компоненты жизненного цикла железа.

В нормальных условиях при отсутствии воспаления (низкие концентрации гепсидина) железо из пищи или из пероральных препаратов железа поступает внутрь; эритроциты проксимального отдела тонкой кишки поглощают его, и оно транспортируется с помощью ферропортина эритроцитов в кровеносные сосуды, где затем связывается с трансферрином сыворотки и переносится либо в эритроциты, макрофаги костного мозга, либо в другие ткани организма, например в головной мозг [27]. Железо запасается в макрофагах

селезенки и костного мозга до тех пор, пока оно не понадобится для эритропоэза; и когда такая потребность возникает, железо транспортируется ферропортином макрофагов к сывороточному трансферрину, а затем поступает в клетки-предшественники эритроцитов, где используется для синтеза Hb (рис. 1).

ЭПО является физиологическим регулятором образования эритроцитов. Он вырабатывается фибробластами в почках в ответ на гипоксию. В условиях воспаления (нижняя часть рис. 1) вырабатывается интерлейкин-6, вызывающий высвобождение гепсидина в печени. Гепсидин блокирует экспорт железа из эритроцитов и макрофагов, что приводит к «железному блоку»: железо не может мобилизоваться из депо ретикулоэндотелиальной системы (системы макрофагов) в достаточном количестве, в результате чего развивается его дефицит. (Для простоты изложения на рисунке показано только ингибирование макрофагального ферропортина под действием гепсидина.) Это приводит к снижению уровня железа в сыворотке, увеличению накопления железа в макрофагах костного мозга (т.е. ферритина) и развитию состояния ФДЖ. Эритроферрон является отрицательным регулятором выработки гепсидина. Он продуцируется эритроцитами в ответ на поступление ЭПО.

В условиях воспаления, которое имеет место при злокачественных опухолях, а также при других воспалительных заболеваниях, в ответ на воздействие цитокинов, таких как интерлейкин-6, в печени увеличивается синтез гепсидина. Повышенные уровни гепсидина приводят к ингибированию ферропортин-опосредованного транспорта железа как в эритроцитах, так и в макрофагах. Связывание гепсидина с ферропортином приводит к интернализации и лизосомной деградации комплекса гепсидин–ферропортин с последующей секвестрацией железа как в эритроцитах, так и в макрофагах (рис. 1). Результатом этого повышения активности гепсидина является снижение уровня сывороточного железа, количества железа, связанного с трансферрином, и недостаток железа, доступного для эритропоэза, несмотря на адекватные (или повышенные) его запасы в организме в целом, отсюда и название ФДЖ.

Недавно открытый гормон эритроферрон секретируется эритроцитами и снижает уровень гепсидина, увеличивая биодоступность железа для эритропоэза в условиях стресса (см. рис. 1) [28]. Из этой информации можно сделать два важных вывода:

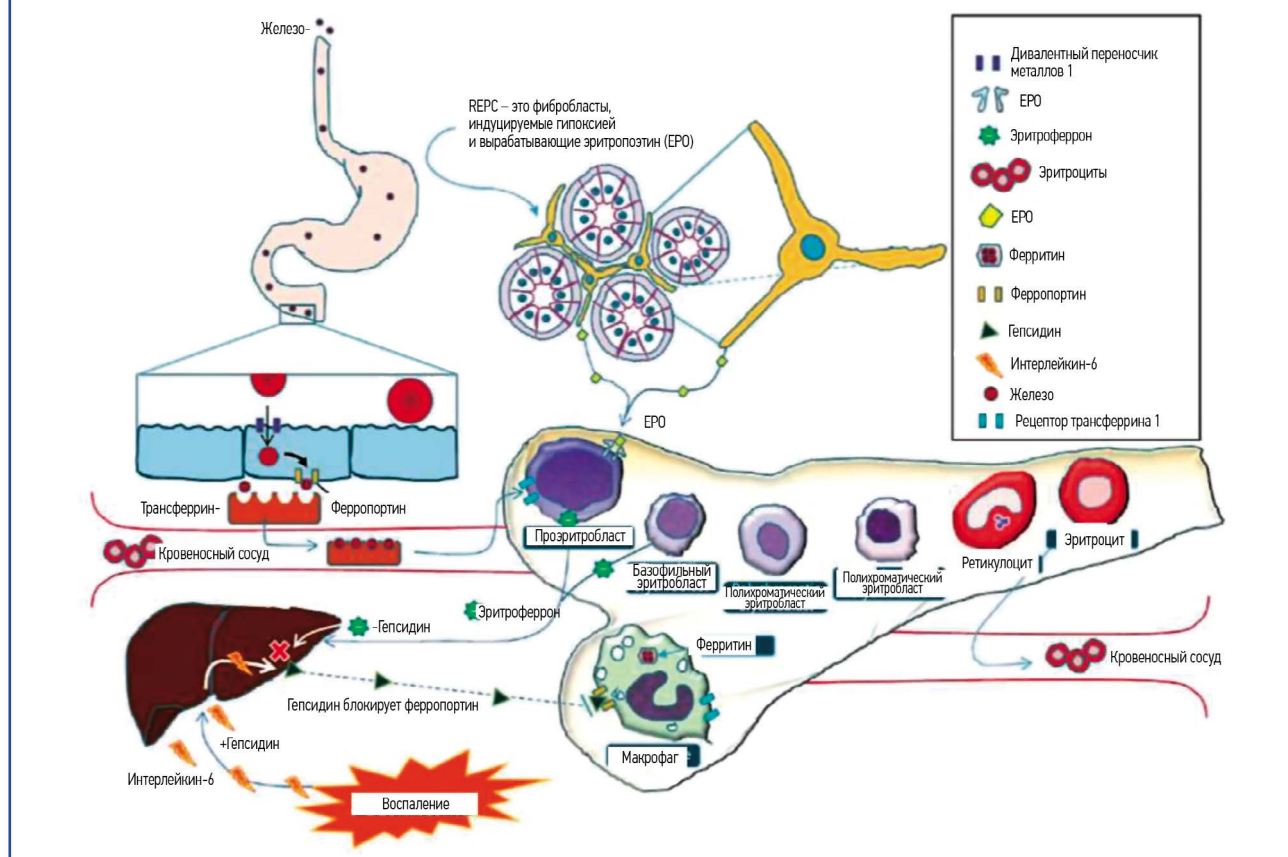
- пероральные препараты железа могут быть неэффективны при лечении ФДЖ любой этиологии, поскольку поступившее перорально железо может быть секвестрировано в эритроцитах и недоступно для эритропоэза;
- внутривенные (в/в) препараты железа должны быть эффективными с точки зрения преодоления желудочно-кишечной и макрофагальной блокады при ФДЖ.

Общепризнано, что анемия является независимым предиктором плохого прогноза у пациентов онкологического профиля. В комплексном систематическом обзоре, где анализировалось 60 исследований, посвященных оценке выживаемости, у онкологических пациентов с анемией наблюдалось общее увеличение риска смерти на 65% по сравнению с пациентами без анемии. Этот показатель варьировал от 19% при опухолях легких до почти 75% при злокачественных опухолях головы и шеи или лимфоме [29]. Влияние анемии на выживаемость было сопряжено с задержкой начала или неполным выполнением режима ХТ.

При анемии также наблюдается более слабый ответ на противоопухолевую терапию, поскольку для реализации цитотоксичности, достигаемой под действием лучевой терапии (ЛТ) и некоторых химиотерапевтических препаратов, требуется поддержание достаточных уровней кислорода в тканях. Кроме того, снижение кислородтранспортной способности крови (O₂) может способствовать внутриопухолевой гипоксии с активацией индуцируемых гипоксией факторов, которые считаются главными регуляторами прогрессирования злокачественных опухолей [30–33], по-

Рис. 1. Нормальный метаболизм железа, эритропоэз и патогенез ФДЖ [47].

Fig. 1. Normal iron metabolism, erythropoiesis, and pathogenesis of functional iron deficiency (FID) [47].



сколько регулируют активацию генов-мишеней, которые участвуют в ангиогенезе, уклонении от иммунитета и метаболическом перепрограммировании злокачественных клеток [34], что делает их устойчивыми к ХТ и ЛТ [35, 36].

Учитывая влияние анемии на качество жизни, прогрессирование заболевания и выживаемость среди пациентов онкологического профиля, первостепенное значение имеют адекватные стратегии ее лечения. Результаты нескольких исследований показали, что лечение анемии при злокачественных опухолях приводит к заметному улучшению качества жизни [37], особенно среди лиц с легкой и средней степенью тяжести. Это также потенциально может улучшить переносимость и эффективность противоопухолевой терапии и повлиять на прогноз заболевания [20].

Лечение анемии у пациентов онкологического профиля часто требует междисциплинарного подхода, направленного на выявление и лечение основной причины (когда это возможно) и на восстановление уровня Hb. Упомянутое исследование European Cancer Anemia Survey показало, что терапию анемии проводили менее чем у 40% пациентов, и в основном с применением препаратов, стимулирующих эритропоэз (ПСЭ), и с помощью гемотрансфузий [23].

Несмотря на то что трансфузия эритроцитарных препаратов в большинстве случаев позволяет быстро улучшить показатели Hb, в 1–3% случаев после трансфузий возникают нежелательные реакции [38]. В их число входят тромбозы, инфекции, иммунологические нарушения, острое повреждение легких, связанное с гемотрансфузией, неиммунные гемолитические реакции, гемолиз несовместимых эритроцитов или трансфузия несовместимой плазмы, аллергические реакции и образование антител к человеческому лейкоцитарному антигену.

Гемодинамические и гематологические последствия, связанные с увеличением количества эритроцитов, включают артериальную гипертензию, трансфузионную циркуляторную перегрузку, а также снижение кровотока в почках и го-

ловном мозге [14]. По мере роста потребности пациентов в большем количестве и большей частоте гемотрансфузий возрастает риск инфекций, передаваемых при гемотрансфузиях, аллергических реакций и тяжелых трансфузионных реакций [39].

После забора у донора кровь может храниться до 42 сут, при этом по мере увеличения срока хранения ее качество постепенно снижается. Более длительное хранение препаратов крови сопряжено с изменениями метаболизма, формы и реологических свойств эритроцитов; снижается число углеводов, липидов и белков в мембранах клеток; изменяются показатели секреции, адгезии и кислородтранспортной функции [40].

В моделях аденокарциномы поджелудочной железы *in vitro* наблюдались прогрессирование и миграция злокачественных клеток, что коррелировало с более длительным временем хранения эритроцитарных препаратов [41]. Однако большинство иммунологических и инфекционных осложнений, возникающих при гемотрансфузии, являются следствием попадания лейкоцитов донора. Даже вирусы, которые могут попасть в организм реципиента при гемотрансфузии (наиболее распространен гепатит В), также используют лейкоциты донора в качестве вектора для заражения организма хозяина [14]. Кроме того, трансфузии эритроцитарных препаратов могут пагубно сказаться на эффективности ХТ.

У онкологических пациентов, перенесших операцию, также выявлена независимая связь между гемотрансфузиями и повышенным риском неблагоприятных исходов. Многочисленные исследования и результаты метаанализов показали, что у онкологических пациентов, которым выполнялись гемотрансфузии в периоперационном периоде, присутствует повышенный риск смерти, заболеваемости и рецидива опухоли [42]. Результаты систематического обзора показали, что более строгий подход к гемотрансфузии (например, пороговые значения Hb, требующие гемотрансфузии, на уров-

Таблица 1. В/в препараты железа, изученные в клинических исследованиях по лечению АВХТ Table 1. IV iron supplements studied in clinical trials on the treatment of chemotherapy-induced anemia (CTIA)				
Препарат	Торговое название	Доза, мг	Инфузия время, мин	Кратность
LMW iron dextran	INFeD®	100–2,000	60–240	Однократные или разделенные дозы с достижением 1–2 г
Железа сахара	Venofer®	200–300	5–60	Разделенные дозы с достижением 1 г
Железа глюконат	Ferlecit®	125	60	Разделенные дозы с достижением 1 г
Железа карбонксималтоза	Injectafer®	750	7,5–15	Однократная инфузия
Ферумокситол	Feraheme®	510	15 и больше	Две дозы в течение 1 нед
Железа изомальтозид	Monofer®	500–1,000	2–15	Однократные или разделенные дозы с достижением 1–2 г

Таблица 2. Резюме клинических исследований по лечению АВХТ с использованием в/в препаратов железа в сочетании с ПСЭ Table 2. Summary of clinical trials on the treatment of CTIA using intravenous iron supplements in combination with erythropoiesis-stimulating agents (ESA)			
В/в препарат железа	Пациенты, абс.	ПСЭ	Результаты
НМ железа декстран	157	Эпоэтин	Усиливал ответ на ПСЭ. Пероральный препарат железа неэффективен
Железа сахара	67	Эпоэтин	Усиливал ответ на ПСЭ и делал возможным применение более низких доз ПСЭ
Железа глюконат	187	Эпоэтин	Усиливал ответ на ПСЭ
Железа глюконат/железа сахара	396	Дарбэпоэтин	Усиливал ответ на ПСЭ и снижал частоту трансфузий
Железа глюконат	149	Дарбэпоэтин	Усиливал ответ на ПСЭ
НМ железа декстран	243	Дарбэпоэтин	Усиливал ответ на ПСЭ
Железа глюконат	502	Дарбэпоэтин	–
Железа карбоксималтозат	73	Не указано	Усиливал ответ на ПСЭ

не 7–8 г/дл) в онкологической хирургии снижает уровень использования препаратов крови без сопутствующего увеличения показателей смертности и заболеваемости [27].

Важной альтернативой гемотрансфузиям в лечении анемии стал рекомбинантный человеческий ЭПО, разработанный в 1990-х годах. Более ранние исследования показали, что ПСЭ уменьшают потребность в гемотрансфузиях у пациентов онкологического профиля [30, 31], а также облегчают симптомы анемии и улучшают качество жизни [43]. Однако в конце 2000-х годов возникли опасения по поводу использования ПСЭ у пациентов онкологического профиля. Метаанализ показал, что использование ПСЭ сопровождалось повышенным риском венозной тромбоэмболии и смерти, особенно если целевой уровень Hb превышал значение 12 г/дл. Об увеличении смертности и/или прогрессировании заболевания сообщалось, в частности, в исследованиях, в которых ПСЭ использовались не по утвержденным показаниям, например у пациентов с анемией, проходивших только ЛТ, или у пациентов, не проходивших ЛТ и не получавших ХТ [44].

Рис. 2. Взаимосвязь между насыщением трансферрина железом (TSAT), ферритином, запасами железа и вероятностью ответа со стороны показателя уровня Hb на терапию препаратом железа [46]: а – анемия с абсолютным дефицитом железа (ААДЖ); очень хорошо реагирует на пероральные или в/в препараты железа. Этим пациентам не следует назначать ПСЭ пока не будут восстановлены запасы железа; б – анемия при ФДЖ (АФДЖ); несмотря на то что у этих пациентов нормальные запасы железа, регистрируется низкий показатель TSAT, что указывает на железодефицитный эритропоэз. Такие пациенты, скорее всего, не будут реагировать на терапию пероральным препаратом железа, но должны реагировать на в/в препараты. ПСЭ не следует использовать у данной категории пациентов, пока не будут достигнуты нормальные значения TSAT; с – две группы пациентов, у которых может иметь место ФДЖ: пациенты с повышенным уровнем ферритина, но низкими значениями TSAT (с₁) и пациенты с нормальными значениями TSAT, но низкими уровнями ферритина (с₂).
Fig. 2. The relationship between transferrin saturation (TSAT), ferritin, iron stores, and the probability of Hb response to iron therapy [46]: a – anemia with absolute iron deficiency (AID); it responds very well to oral or intravenous iron supplements. These patients should not be administered ESA until iron reserves have been restored; b – anemia in FID (AFID); although these patients have normal iron stores, a low TSAT is observed, indicating iron-deficient erythropoiesis. Such patients are unlikely to respond to oral iron therapy but should respond to IV supplements. ESA should not be used in this category of patients until normal TSAT has been achieved; c – two groups of patients in whom FID may occur: patients with elevated ferritin but low TSAT (c₁) and patients with normal TSAT but low ferritin (c₂).



Способность ПСЭ стимулировать прогрессирование или рецидив опухоли, возможно, за счет активации рецепторов ЭПО, экспрессируемых опухолевыми клетками, обсуждается уже достаточно давно. Однако лишь в немногих исследованиях изучался конкретно этот вопрос, а немногочисленные доклинические и клинические данные не смогли однозначно подтвердить прямое или косвенное влияние ПСЭ на опухолевый рост и прогрессирование заболевания. В более поздних исследованиях получены обнадеживающие данные касательно эффективности ПСЭ при условии ограничения их использования – только у категории пациентов, получающих ХТ, и при установке более низких целевых уровней Hb [43, 44]. Тем не менее в настоящее время достигнут консенсус в отношении того, что ПСЭ не показаны онкологическим пациентам с анемией, которым не проводится ХТ (за исключением миелодиспластических синдромов с низким риском) [45]. В то же время по вопросу в отношении пациентов, получающих ХТ с целью полного излечения, сохраняются разногласия.

Учитывая потенциальные риски, связанные с использованием гемотрансфузий и ПСЭ, а также более глубокие данные о патофизиологии обмена железа и его значения при анемии в онкологии, потенциально ценным и многообещающим терапевтическим подходом становится именно применение в/в препаратов железа (табл. 1).

По состоянию на февраль 2019 г. опубликовано 7 клинических исследований с участием пациентов с АВХТ, при лечении которых сравнивались в/в препараты железа в сочетании с ПСЭ и режимы терапии только препаратами ПСЭ. В табл. 2 резюмированы данные по результатам этих исследований, используемым в/в препаратам железа, количеству обследованных пациентов с АВХТ и ключевым ответным показателями [46].

Все клинические исследования, в которых применяли препараты железа для в/в введения, продемонстрировали положительные результаты. Их польза при анемии с ФДЖ в значительной степени не зависела от исходных показателей сывороточного железа.

Резюме клинических исследований по лечению АВХТ путем монотерапии в/в препаратами железа: в каждом исследовании достигнуты положительные результаты, которые приводили либо к повышению уровня Hb, либо к снижению потребности в трансфузии эритроцитов, либо к тому и другому. Монотерапия в/в препаратами железа имеет преимущество как в лечении абсолютного дефицита железа, так и ФДЖ; кроме того, онкологический статус пациента (излечимый или неизлечимый), тип противоопухолевой терапии (ХТ, биологическая или гормональная терапия) и исходный уровень Hb не входят в число обязательных критериев при определении возможности применения в/в препаратов железа.

Таким образом, лечение с применением монотерапии в/в препаратами железа допустимо у более широкой группы пациентов, чем терапия в/в препаратами железа в сочетании с ПСЭ или только ПСЭ.

Дефицит железа можно рассматривать как состояние, диагностируемое по результатам оценки целого спектра лабораторных показателей обмена железа (рис. 2).

Как видно, при крайней степени абсолютного дефицита железа (ферритин ниже 30 нг/мл или TSAT < 20%) ожидается, что пациенты ответят на монотерапию препаратом железа. При противоположном крайнем условии восполнения его запасов (ферритин – 800 нг/мл и TSAT – 50%) анемию у пациентов можно оптимальным образом лечить с помощью монотерапии ПСЭ, если есть соответствие указанным критериям. При промежуточном состоянии ФДЖ (ферритин – 30–800 нг/мл или TSAT – 20–50%) у клиницистов есть два варианта действий, обоснованных данными клинических исследований, которые представлены в табл. 2: монотерапия в/в препаратом железа или в сочетании с ПСЭ.

Если врачи и пациенты избегают ПСЭ ввиду описанных ограничений, а также из-за потенциальных рисков, сопряженных с терапией ПСЭ, то, исходя из заданных целей и предпочтений, в этих случаях подходящим вариантом может быть монотерапия в/в препаратом железа. В соответствии с руководящими принципами Национальной комплексной сети по борьбе с раком, в качестве подходящего метода также доступен и рекомендован третий вариант терапии – трансфузия эритроцитарных препаратов (табл. 3).

К настоящему времени поступает все больше доказательств эффективности монотерапии в/в препаратами железа, особенно при использовании более новых соединений третьего поколения [47, 48]. Первоначально в трех небольших исследованиях с участием пациенток онкогинекологического профиля, которые получали химиолучевую терапию, зарегистрировано значительное снижение потребности в гемотрансфузиях после применения в/в препарата железа сахарозы [49–51].

Позднее в обсервационном исследовании карбоксималътозата железа – комплекса трехвалентного железа, состоящего из многоядерного железогидроксидного ядра с углеводным лигандом трехвалентного железа – ЖКМ (средняя доза – 1000 мг), в котором участвовали более 600 пациентов с активными злокачественными новообразованиями и анемией при злокачественных опухолях и/или анемией, вызванной ХТ, наблюдался аналогичный гематологический ответ при использовании только в/в препарата железа по сравнению с терапией в комбинации с ПСЭ [52].

Увеличение Hb было более выраженным у пациентов с низким исходным уровнем Hb (меньше 10 в сравнении с 10 г/дл и больше) и у пациентов с уровнем ферритина в сыворотке ниже 100 нг/мл. Примечательно, что у пациентов с уровнем ферритина до 500 нг/мл, но с низким насыщением трансферрина также наблюдался положительный эффект от терапии ЖКМ, что доказывает, что у онкологических пациентов можно достичь эффективного ответа на в/в препарат железа даже при ФДЖ.

В рамках изучения данного вопроса в небольшом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании проводили оценку терапии ЖКМ без ПСЭ с целью

Таблица 3. Средства терапии при АВХТ
Table 3. Therapies for CTIA

Лечение	Показания	Преимущества	Недостатки/нежелательные явления
Трансфузия эритроцитарных препаратов	- Симптоматическая АВХТ - Рассматривать при Hb < 8 г/дл - Учитывать сопутствующие заболевания - Стратегия трансфузии одной единицы препарата, с постепенным титрованием до разрешения симптоматики	- Быстрое улучшение показателя уровня Hb - Быстрое улучшение симптоматики анемии - Улучшение качества жизни	- Передача возбудителей - Трансфузионные реакции - Аллоиммунизация - Повышенный риск тромбозов - Трансфузионная циркуляторная перегрузка - Может повлиять на прогрессирование заболевания - Перегрузка железом
Введение ПСЭ	- Симптоматическая АВХТ - Рассматривать при Hb ≤ 10 г/дл	- Снижение потребности в эритроцитарных препаратах - Снижение тяжести и длительности АВХТ - Улучшение качества жизни	- Повышенный риск тромбозов - Осложнения, связанные с повышенной вязкостью - Артериальная гипертензия - Судороги - Изолированная эритроцитарная аплазия - Медленно улучшает показатель уровня Hb
Применение в/в препаратов железа	- Абсолютный дефицит железа (TSAT < 20%, ферритин < 30 нг/мл) - ФДЖ (TSAT < 50%, ферритин – 30–500 нг/мл) - Рассмотреть возможность применения при Hb ≤ 11 или при снижении на 2 г/дл и больше от исходного уровня 12 г/дл и больше в условиях абсолютного дефицита железа, определенного по уровню сывороточного ферритина меньше 100 нг/мл - Рассмотреть возможность применения до применения ПСЭ	- Снижение потребности в эритроцитарных препаратах - Способствует оптимальному ответу на ПСЭ	- Перегрузка железом - Гипертензия - Тошнота, рвота, диарея - Головная боль - Головокружение - Одышка - Зуд - Медленно улучшает показатель уровня Hb

коррекции анемии у пациентов с лимфомой и ФДЖ (ФДЖ диагностировали при TSAT ≤ 20% и уровне ферритина выше 40 нг/мл у мужчин и выше 30 нг/мл у женщин). К 8-й неделе у пациентов в группе ЖКМ среднее увеличение уровня Hb было значительно выше по сравнению с контрольной [52].

Применение в/в препарата ЖКМ в качестве монотерапии также эффективно стимулировало гематологический ответ в группе пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта [53]. Результаты исследования T. Steinmetz и соавт. также указывали на целесообразность использования исходных уровней ферритина ниже 100 нг/мл в качестве предиктора ответа на терапию. Лечение с применением ЖКМ также обеспечивало значительное повышение качества жизни у пациентов с различными солидными опухолями [52].

В отличие от в/в препаратов железа пероральные не обеспечивали согласованного клинического или гематологического улучшения у онкологических пациентов [54, 55]. Наличие у них сопутствующего воспаления, дискомфорта в желудочно-кишечном тракте, полипрагмазии и мальабсорбции делают терапию пероральными препаратами железа не самым оптимальным вариантом лечения.

Врачи должны информировать пациентов о возможных вариантах терапии, а также о свойственных им профилях риска и пользы. В то время как риски терапии ПСЭ являются хорошо изученными, отдаленные риски в/в терапии препаратами железа у онкологических пациентов в достаточной степени еще не установлены.

Данные, полученные в эпидемиологических исследованиях и на моделях животных, свидетельствуют о некоторых опасениях относительно возможной роли нарушения метаболизма железа при определенных типах злокачественных опухолей, включая стимулирование опухолевого роста и усиление окислительного стресса. Однако актуальность таких экспериментальных данных в отношении онкологических пациентов довольно ограничена, поскольку их обычно получали при использовании высоких доз препаратов железа, а также путей введения и лекарственных форм, которые не применяют в клинической практике [56].

С другой стороны, к настоящему времени практически нет данных из проспективных исследований, где осуществлялась оценка отдаленных результатов терапии в/в препаратами железа (отдельно или в комбинации с ПСЭ) у онкологических пациентов с анемией. Результаты краткосрочных исследований являются весьма обнадеживающими, так как в них у пациентов, получавших в/в препараты железа и ПСЭ, не зарегистрировано усиления прогрессирования опухо-

ли [53]. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, выполненном в 2015 г., в котором оценивали лечение в/в препаратом железа и ПСЭ в небольшой группе пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, при медиане длительности наблюдения 1,4 года не обнаружено какого-либо отрицательного влияния на отдаленные результаты или выживаемость [57].

В более позднем ретроспективном когортном исследовании с участием пациентов, перенесших операцию по поводу колоректальной карциномы, при расширенном периоде наблюдения (медиана 3,9 года) подтверждено, что общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в группе, получавшей в/в препарат железа (ЖКМ в диапазоне доз 1000–2000 мг), существенно не различались с таковыми в сопоставимой группе, не получавшей в/в препарат железа, т.е. препарат, продемонстрировав выраженный антианемический эффект, не оказал отрицательного влияния на отдаленные результаты лечения.

Что касается риска инфицирования, то у онкологических пациентов, получавших в/в препарат железа, тревожные сигналы не зарегистрированы. Тем не менее, учитывая роль железа в формировании иммунного ответа и в микробной пролиферации, в текущих актуальных руководствах рекомендуется избегать применения в/в препаратов железа у пациентов даже только с подозрением на наличие активной инфекции [58].

Заключение

Дефицит железа представляет собой основную причину анемии при злокачественных опухолях, особенно у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта, с заболеваниями на поздних стадиях, при проведении ХТ, а также в периоперационном периоде. Тем не менее дефицит железа при онкологических заболеваниях зачастую остается недооцененным и в недостаточной степени леченым состоянием. Частично это связано с трудностями его выявления при использовании традиционных лабораторных биомаркеров. Растет количество данных, свидетельствующих об эффективности в/в препаратов железа при лечении анемии у онкологических пациентов как в рамках монотерапии, так и в комбинации с ПСЭ с точки зрения улучшения качества жизни и снижения потребности в гемотрансфузиях. Требуется дальнейший исследовательский поиск наиболее оптимальных биомаркеров дефицита железа (включая гепсидин), а также оценка долгосрочной безопасности применения в/в препаратов железа при данном специфическом и сложном состоянии.

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.

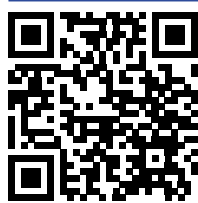
Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European cancer anaemia survey (ecas): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293-306. DOI:10.1016/j.ejca.2004.06.019
- Bryer E, Henry D. Chemotherapy-induced anemia: etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine*. 2018;6:21-31. DOI:10.2147/IJCTM.S187569
- Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: A systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(Suppl. 7A):11S-26S. DOI:10.1016/j.amjmed.2003.12.008
- Grotto HZ. Anaemia of cancer: An overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol*. 2008;25(1):12-21. DOI:10.1007/s12032-007-9000-8
- Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol*. 2014;89(2):203-12. DOI:10.1002/ajh.23628
- Langer CJ, Choy H, Glaspy JA, Colowick A. Standards of care for anemia management in oncology. *Cancer*. 2002;95(3):613-23. DOI:10.1002/cncr.10712
- Radziwon P, Krzakowski M, Kalinka-Warzech E. Anemia in cancer patients-expert group recommendations. *Oncol Clin Pract*. 2017;13(5):202-10. DOI:10.5603/OCP.2017.0023
- Tas F, Eralp Y, Basaran M, et al. Anemia in Oncology Practice. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(4):371-79. DOI:10.1097/00000421-200208000-00011
- Barrett-Lee PJ, Ludwig H, Birgegard G, et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey. *Oncology*. 2006;70(1):34-48. DOI:10.1159/000091675
- Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer. *Clin Lab Haematol*. 2005;27(1):1-13. DOI:10.1111/j.1365-2257.2004.00664.x
- Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer – meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD007303. DOI:10.1002/14651858.CD007303.pub2
- Bamias A, Aravantinos G, Kalofoinos C, et al. Prevention of anemia in patients with solid tumors receiving platinum-based chemotherapy by recombinant human Erythropoietin (rHuEpo): a prospective, open label, randomized trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology*. 2003;64(2):102-10. DOI:10.1159/000067766
- Pivot X, Guardiola E, Etienne M, et al. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anaemia. *Eur J Cancer*. 2000;36(7):852-7. DOI:10.1016/s0959-8049(00)00010-1
- Spivak JL, Gascón P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist*. 2009;14(Suppl. 1):43-56. DOI:10.1634/theoncologist.2009-S1-43
- Rothmann SA, Paul P, Weick JK, et al. Effect of cis-diamminedichloroplatinum on erythropoietin production and hematopoietic progenitor cells. *Int J Cell Cloning*. 1985;3(6):415-23. DOI:10.1002/stem.5530030607
- Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest*. 1995;95(4):1650-9. DOI:10.1172/JCI117840
- Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(19):1616-4. DOI:10.1093/jnci/91.19.1616
- Reitan JF, Kudrik FJ, Fox K, et al. The burden of blood transfusion: a utilization and economic analysis – a pilot study in patients with chemotherapy-induced anemia (CIA). *J Med Econ*. 2013;16(5):633-8. DOI:10.3111/13696998.2013.778269
- van Eeden R, Rapoport BL. Current trends in the management of anaemia in solid tumours and haematological malignancies. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016;10(2):189-94. DOI:10.1097/SPC.0000000000000209
- Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: Impact on patient fatigue and long-term outcome. *Oncology*. 2005;69(Suppl. 2):2-7. DOI:10.1159/000088282
- Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002;95(4):888-95. DOI:10.1002/cncr.10763
- Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol*. 2007;25(9):1027-32. DOI:10.1200/JCO.2006.07.1514
- Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol*. 1998;25(3 Suppl. 7):2-6.
- Adamson JW. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;159-65. DOI:10.1182/asheducation-2008.1.159
- Skilling JR, Sridhar FG, Wong C, Paddock L. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. A retrospective cohort study. *Am J Clin Oncol*. 1993;16(1):22-5. DOI:10.1097/00000421-199302000-00006
- Gaspar BL, Sharma P, Das R. Anemia in malignancies: Pathogenetic and diagnostic considerations. *Hematology*. 2015;20:18-25. DOI:10.1179/1607845414Y.0000000161
- Busti F, Marchi G, Ugolini S, et al. Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):94. DOI:10.3390/ph11040094
- Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: A systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001;91(12):2214-21.
- Schito L, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: Master regulators of cancer progression. *Trends Cancer*. 2016;2(12):758-70. DOI:10.1016/j.trecan.2016.10.016
- Deeb G, Vaughan MM, McInnis I, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha protein expression is associated with poor survival in normal karyotype adult acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2011;35(5):579-84. DOI:10.1016/j.leukres.2010.10.020
- Morine Y, Shimada M, Utsunomiya T, et al. Hypoxia inducible factor expression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2011;58(110-111):1439-44. DOI:10.5754/hge11156
- Zheng SS, Chen XH, Yin X, Zhang BH. Prognostic significance of hif-1alpha expression in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e65753. DOI:10.1371/journal.pone.0065753
- Semenza GL. Hif-1 and tumor progression: Pathophysiology and therapeutics. *Trends Mol Med*. 2002;8(4 Suppl.):S62-7. DOI:10.1016/s1471-4914(02)02317-1
- Harrison LB, Chadha M, Hill RJ, et al. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist*. 2002;7(6):492-508. DOI:10.1634/theoncologist.7-6-492
- Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: Causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist*. 2004;9(Suppl. 5):4-9. DOI:10.1634/theoncologist.9-0005-4
- Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: A review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol*. 2003;14(4):511-9. DOI:10.1093/annonc/mdg167
- McCullough JJ. Complications in transfusion. In: *Transfusion Medicine*. 3rd ed. UK: Wiley-Blackwell, 2011.
- Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: transfusions. *Oncologist*. 2011;16(Suppl. 3):12-8. DOI:10.1634/theoncologist.2011-S3-12
- Eder AF, Chambers LA. Noninfectious complications of blood transfusion. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(5):708-18. DOI:10.5858/2007-131-708-NC0BT
- Hess JR. Red cell storage. *J Proteomics*. 2010;73(3):368-73. DOI:10.1016/j.jpro.2009.11.005
- Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2012;256(2):235-44. DOI:10.1097/SLA.0b013e31825b35d5
- Prescott LS, Taylor JS, Lopez-Olivo MA, et al. How low should we go: A systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. *Cancer Treat Rev*. 2016;46:1-8. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.03.010
- Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: A randomized,

- double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol.* 2003;122(3):394-403. DOI:10.1046/j.1365-2141.2003.04448.x
44. Smith RE Jr, Aapro MS, Ludwig H, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: Results of a phase iii, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1040-50. DOI:10.1200/JCO.2007.14.2885
 45. Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer.* 2012;106(7):1249-58. DOI:10.1038/bjc.2012.42
 46. Rodgers GM, Gilreath JA. The role of intravenous iron in the treatment of anemia associated with cancer and chemotherapy. *Acta Hematol.* 2019;142(1):13-20. DOI:10.1159/000496967
 47. Girelli D, Ugolini S, Busti F, et al. Modern iron replacement therapy: Clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol.* 2018;107(1):16-30. DOI:10.1007/s12185-017-2373-3
 48. Coussirou J, Debourdeau A, Stancu A. Impact of ferric carboxymaltose on the evolution of hemoglobin and ecog performance status in iron-deficient patients with solid tumors: A 3-month follow-up retrospective study. *Support Care Cancer.* 2018;26(11):3827-34. DOI:10.1007/s00520-018-4250-x
 49. Kim YT, Kim SW, Yoon BS, et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2007;105(1):199-204. DOI:10.1016/j.ygyno.2006.11.014
 50. Danguwan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):522-5. DOI:10.1016/j.ygyno.2009.12.004
 51. Athibovonsuk P, Manchana T, Sirisabya N. Prevention of blood transfusion with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):679-82. DOI:10.1016/j.ygyno.2013.09.028
 52. Steinmetz T, Tschenechne B, Harlin O, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol.* 2013;24(2):475-82. DOI:10.1093/annonc/mds338
 53. Verhaeghe L, Bruyneel L, Stragier E, et al. The effectiveness of intravenous iron for iron deficiency anemia in gastrointestinal cancer patients: A retrospective study. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):654-63. DOI:10.20524/aog.2017.0189
 54. Gaftor-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia – Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol.* 2013;52(1):18-29. DOI:10.3109/0284186X.2012.702921
 55. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: A meta-analysis of randomized trials. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(2):179-87. DOI:10.1007/s00432-011-1072-3
 56. Beguin Y, Aapro M, Ludwig H, et al. Epidemiological and nonclinical studies investigating effects of iron in carcinogenesis – A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;89(1):1-15. DOI:10.1016/j.critrevonc.2013.10.008
 57. Wilson MJ, Dekker JWT, Buettner S, et al. The effect of intravenous iron therapy on long-term survival in anaemic colorectal cancer patients: Results from a matched cohort study. *Surg Oncol.* 2018;27(2):192-9. DOI:10.1016/j.suronc.2018.03.005
 58. Nairz M, Dichtl S, Schroll A, et al. Iron and innate antimicrobial immunity-depriving the pathogen, defending the host. *J Trace Elem Med Biol.* 2018;48:118-33. DOI:10.1016/j.jtemb.2018.03.007



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.11.2022



Фосапрепитант: современные возможности предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией

Н.А. Огнерубов✉

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

Аннотация

Актуальность. Среди современных методов лечения злокачественных опухолей химиотерапия (ХТ) занимает лидирующее положение. Тошнота и рвота, индуцированные ХТ, наблюдаются у 30–90% пациентов на протяжении 0–120 ч после применения умеренно и высокоэметогенной ХТ. Их наличие может весьма серьезно повлиять на качество лечения, повседневную жизнедеятельность и приверженность лечению, что снижает эффективность терапии и продолжительность жизни.

Материалы и методы. Автор приводит результаты систематического обзора научных статей, включая клинические исследования, посвященные эффективности применения антагониста рецепторов нейрокина-1 фосапрепитанта для предотвращения тошноты и рвоты, индуцированных ХТ. Исследовались данные из базы PubMed.

Результаты. Предупреждение и лечение тошноты и рвоты, ассоциированных с ХТ, представляет жизненно важную проблему, и ее следует рассматривать как необходимый этап при применении специальных методов лечения, включая симптоматическую терапию. С этой целью международные организации рекомендуют применять тройную комбинацию с включением антагонистов рецепторов нейрокина-1, серотониновых 5-гидрокситриптами-3-рецепторов и дексаметазона. Согласно полученным данным эффективность фосапрепитанта доказана в острой, отсроченной и общей фазах в ряде крупных, хорошо спланированных исследований – препарат позволяет снизить частоту нежелательных явлений в 2,7–4,4 раза по сравнению с апрепитантом.

Заключение. Фосапрепитант является антагонистом рецепторов нейрокина-1, при внутривенном введении он быстро превращается в апрепитант. Применение его в составе триплета с антагонистами серотониновых 5-гидрокситриптами-3-рецепторов и дексаметазоном у пациентов, получающих умеренно и высокоэметогенную ХТ, позволяет достичь большей частоты полных ответов при контроле тошноты и рвоты. В целом фосапрепитант хорошо переносится.

Ключевые слова: фосапрепитант, антагонисты рецепторов нейрокина-1, химиотерапия, тошнота, рвота

Для цитирования: Огнерубов Н.А. Фосапрепитант: современные возможности предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией. Современная Онкология. 2022;24(4):477–486. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202019

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Fosaprepitant: current options to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review

Nikolai A. Ognerubov✉

Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia

Abstract

Background. Chemotherapy (CT) is a mainstay of treatment for malignant tumors. CT-induced nausea and vomiting are observed in 30–90% of patients within 0–120 h after moderate and highly emetogenic CT administration. These adverse events can severely impact the quality of treatment, daily life, and adherence to treatment, thus reducing the effectiveness of therapy and survival.

Materials and methods. The author provides the results of a systematic review of research papers, including clinical studies, on the efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist fosaprepitant to prevent CT-induced nausea and vomiting. Data from the PubMed database were reviewed.

Results. The prevention and treatment of CT-associated nausea and vomiting are vital during special therapy, including symptomatic therapy. International organizations recommend using a triple combination with antagonists of neurokinin-1 and 5-hydroxytryptamine-3 receptors and dexamethasone. According to the data obtained, the efficacy of fosaprepitant has been proven in delayed and general phases in several large, well-planned studies; the drug reduces the incidence of adverse events by 2.7–4.4 times compared with aprepitant.

Conclusion. Fosaprepitant is an antagonist of neurokinin-1 receptors; when administered intravenously, it rapidly converts into aprepitant. When used as part of a triple combination with 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists and dexamethasone in patients receiving moderate and highly emetogenic CT leads to a higher rate of complete response when controlling nausea and vomiting. In general, fosaprepitant is well tolerated.

Keywords: fosaprepitant, neurokinin-1 receptor antagonists, chemotherapy, nausea, vomiting

For citation: Ognerubov NA. Fosaprepitant: current options to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(4):477–486. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202019

Информация об авторе / Information about the author

✉ Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института 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

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

Введение

В настоящее время злокачественные опухоли являются глобальной проблемой и тяжелым бременем для здравоохранения всего мира. По данным Globocan, в 2020 г. число новых случаев рака в мире увеличилось, составив 19,3 млн, как и количество смертей – 10 млн [1]. В последние годы для лечения злокачественных опухолей предложены новые методы, такие как таргетная терапия, иммунотерапия и генная терапия. Тем не менее традиционная цитотоксическая химиотерапия (ХТ) занимает лидирующее положение. Ввиду особенностей механизма действия химиопрепараты наряду с опухолевыми клетками повреждают и нормальные клетки, что приводит к развитию побочных эффектов. В рутинной практике при лечении злокачественных новообразований тошнота и рвота относятся к наиболее частым – от 70 до 80% больных. Это причиняет страдания, нарушающие ритм и качество жизни пациентов, снижает приверженность лечению и, как следствие, – эффективность терапии и продолжительность жизни пациентов [2].

Для оценки влияния тошноты и рвоты, индуцированных применением умеренно и высокоэметогенной ХТ, на качество жизни, проведено проспективное многоцентровое наблюдательное исследование в 14 учреждениях Дании, Франции, Италии, Германии, Великобритании и США с 2001 по 2002 г. Всего в исследование включили 298 больных после умеренно и высокоэметогенной ХТ – 231 и 67 пациентов соответственно [3].

Согласно полученным данным о рвоте сообщили 36,4% больных, причем острая рвота отмечена в 13,2% наблюдений, а отсроченная – в 32,5%. Тошноту отмечали 59,7% больных, причем в 36,2% случаев она наблюдалась в течение первых 24 ч, а отсроченная – в 54,3%. Частота острой рвоты у лиц с умеренно и высокоэметогенной ХТ была практически одинаковой, составив 11,9 и 13,2% соответственно.

В то же время пациенты, получавшие высокоэметогенную терапию (в 91% случаев с цисплатином), значительно чаще сообщали об отсроченной рвоте ($p < 0,05$). Различий в частоте между острой и отсроченной тошнотой у пациентов обеих групп не отмечено. Однако больные, получавшие высокоэметогенную терапию, отмечали более выраженную отсроченную тошноту со 2-го по 5-й день.

По мнению авторов, индуцированные ХТ отсроченные тошнота и рвота оказывают более серьезное влияние на повседневную жизнь, чем острые. Это может быть обусловлено большей продолжительностью, в течение которой может наблюдаться тошнота и рвота. Влияние тошноты и рвоты на повседневную жизнь пациентов различно – почти у каждого второго больного снижалось качество жизни даже несмотря на применение умеренно эметогенной ХТ [3].

Одним из эффективных методов профилактики тошноты и рвоты является предварительное введение противорвотных препаратов до ХТ и во время нее. Медицинские мероприятия по профилактике и устранению данных состояний имеют много недостатков как организационного, так и медицинского характера. Так, исследования В. Zhang и соавт. (2018 г.) продемонстрировали недостаточный уровень соблюдения рекомендаций по применению противорвотных средств [4].

В зависимости от риска возникновения и частоты рвоты все противоопухолевые препараты делятся на 4 группы (классы):

- высокий риск – более 90%;
- умеренный риск – 30–90%;
- низкий риск – 10–30%;
- минимальный – ниже 10% [5].

В зависимости от времени возникновения тошноты и рвоты, ассоциированных с ХТ, различают 3 фазы:

- Острая рвота; развивается сразу после введения препарата и на протяжении суток, 0–24 ч; отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.
- Отсроченная рвота; возникает в течение 25–120 ч; менее интенсивная, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой.
- Рвота на протяжении общей фазы 0–120 ч.

Неконтролируемая рвота развивается на фоне применения антиэметиков и требует дополнительной медикаментозной коррекции. Рефрактерная рвота возникает на последующих циклах при неэффективности противорвотных препаратов на предыдущих курсах лечения. Рефлекторная развивается в виде условного рефлекса на ХТ и/или сопутствующие ей условия. Известно, что риск возникновения рвоты зависит от количества предшествующих циклов [6]. Факторы риска развития тошноты и рвоты делятся на ассоциированные с ХТ и с пациентом. К связанным с ХТ факторам относятся препарат, дозовый режим и способ его введения, локализацию очага; к категории, ассоциированной с пациентом, – женский пол, молодой возраст (до 55 лет), частоту употребления алкоголя, предшествующие циклы ХТ, тошноту во время беременности, склонность к укачиванию в транспорте, тревожность [7–11].

Патофизиологический механизм возникновения тошноты и рвоты, индуцированных ХТ, обусловлен сложной нейронной сетью в кишечнике и центральной нервной системе. Его реализация осуществляется благодаря наличию нейротрансмиттеров, таких как гистамин, дофамин, глюкокортикоиды, серотонин, вещество Р и соответствующие им рецепторы, в частности нейрокинин-1 и 5-гидрокситриптамин-3-рецепторы (5-НТ3).

Один путь включает действие вещества Р на рецепторы нейрокинина-1 в кишечнике и центральной нервной системе. ХТ индуцирует высвобождение вещества Р в указанных областях, которые, воздействуя на рецепторы нейрокинина-1, вызывают их активацию во время острой и отсроченной фаз. Кроме того, есть доказательства перекрестного взаимодействия между путями рвоты, в связи с этим комбинация антагонистов рецепторов нейрокинина-1, серотонина 5-НТ3 и дексаметазона оказывает синергетическое противорвотное действие [12]. В настоящее время у большинства пациентов, получающих умеренно и высокоэметогенную ХТ, с целью профилактики тошноты и рвоты применяют терапию, состоящую из ингибиторов рецепторов нейрокинина-1, 5-НТ3 и дексаметазона [13, 14].

Несоблюдение режима лечения может сказаться на эффективности терапии. Кроме того, некоторые пациенты испытывают затруднения при глотании, а биодоступность может быть снижена из-за нарушения работы желудочно-кишечного тракта [15]. Тем не менее, несмотря на успехи по предотвращению и лечению тошноты и рвоты, индуцированных ХТ, только в 70–80% случаев возможно получить желаемый эффект [16]. А более 30% пациентов страдают от этих состояний после применения противорвотных препаратов [2].

До открытия рецепторов нейрокинина-1 основными противорвотными препаратами были антагонисты 5-НТ3-рецепторов и глюкокортикоиды. Их применение позволяло улучшать контроль тошноты и рвоты у пациентов, получавших ХТ [17]. Однако сложившаяся клиническая практика свидетельствовала о недостаточной эффективности этих препаратов в лечении отсроченных тошноты и рвоты относительно острой фазы [18]. Кроме того, некоторые авторы сообщали, что введение антагонистов серотониновых 5-НТ3-рецепторов способствовало увеличению частоты тошноты при снижении доли рвоты [19].

Дексаметазон является эффективным препаратом для подавления индуцированных ХТ тошноты и рвоты и входит практически во все противорвотные схемы. Однако даже краткосрочное его применение может вызвать стероид-индуцированные побочные эффекты, такие как повышение уровня глюкозы в крови и снижение минеральной плотности костной ткани [20]. В связи с этим в литературе приводятся результаты исследований как по однодневному, так и трехдневному применению дексаметазона с целью профилактики тошноты и рвоты, ассоциированных с умеренно и высокоэметогенной ХТ [21]. Так, международные руководства рекомендуют постоянное введение дексаметазона в отсроченной фазе (2–5-й дни) пациентам, получающим ХТ с цисплатином [13].

Для пациентов, получающих карбоплатин, рекомендации Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO), Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке (Multinational Association of Supportive Care in Cancer – MASCC), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) содержат указания о применении однократной дозы дексаметазона в комбинации с антагонистами рецепторов нейрокина-1 и 5-HT₃ [22].

Группа авторов в апреле 2022 г. опубликовала результаты сетевого метаанализа, сравнивавшего однодневное и трехдневное применения дексаметазона в сочетании с ингибиторами рецепторов нейрокина-1 и серотониновых 5-HT₃-рецепторов для предотвращения тошноты и рвоты, индуцированных карбоплатином и некарбоплатиновой ХТ [23].

В анализ включили 17 рандомизированных клинических исследований с участием 4534 пациентов за период до 15 мая 2021 г. Первичная конечная точка включала полный клинический ответ – отсутствие рвоты и необходимости применения препаратов для экстренной помощи в отсроченную фазу (25–120 ч). Вторичная конечная точка характеризовалась отсутствием тошноты в отсроченную фазу.

Авторы сообщили, что противорвотные эффекты трехдневного применения дексаметазона в сочетании с антагонистами рецепторов нейрокина-1 и однодневного применения дексаметазона в аналогичной комбинации у пациентов, получавших карбоплатин и некарбоплатиновые режимы ХТ, статистически значимо не различались. Тем не менее трехдневное применение дексаметазона оказывает большее противорвотное действие, чем однодневная доза. Разница в абсолютном риске составила 9 и 24,7%. Эти данные свидетельствуют, что непрерывное введение дексаметазона начиная со 2-го дня может повысить эффективность профилактики тошноты и рвоты с отсроченным началом у больных, получающих карбоплатин и некарбоплатиновую ХТ [23].

Успехи в понимании патофизиологии тошноты и рвоты, обусловленных ХТ, привели к появлению новых вариантов противорвотной терапии. Так, в 2003 г. одобрен первый антагонист рецепторов нейрокина-1 – апрепитант¹. Его внедрение значительно повысило эффективность контроля тошноты и рвоты, ассоциированных с ХТ, и препарат включили в стандартные схемы противорвотной терапии [20, 24–27].

Антагонисты рецепторов нейрокина-1 обладают противовоспалительной, противорвотной и противоопухолевой активностью. Так, апрепитант ингибирует пролиферацию, индукцию апоптоза и остановку клеточного цикла при плоскоклеточном раке пищевода [28].

Международные рекомендации Национальной комплексной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network – NCCN), MASCC, ESMO содержат указания по профилактике тошноты и рвоты, индуцированных умеренно и высокоэметогенной ХТ. С этой целью рекомендуется тройная терапия, включающая антагонисты рецепторов нейрокина-1 и серотониновых 5-HT₃-рецепторов, а также дексаметазон. В некоторых рекомендациях в эту схему добавляют оланзапин [27, 29, 30].

Антагонисты рецепторов нейрокина-1 подробно изучены и включены в комбинации с другими противорвотными препаратами для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных умеренно эметогенной ХТ. В многонацио-

нальном рандомизированном исследовании III фазы включение апрепитанта в эти рекомендации показало более высокую эффективность предотвращения тошноты и рвоты, чем его отсутствие, составляя 83,2% против 71,3% [31].

В 2008 г. одобрена его внутривенная форма – фосапрепитант – пролекарство, которое после введения быстро метаболизируется в апрепитант² [32]. Его можно вводить пациентам с дисфагией, тем самым улучшая соблюдение режимов ХТ³.

Фосапрепитант является пролекарством апрепитанта, высокоаффинным антагонистом рецепторов нейрокина-1. Терапевтический эффект обусловлен действием апрепитанта⁴. Его биодоступность составляет почти 100%, что намного выше, чем у апрепитанта. Он удобен в применении и обладает характеристиками быстрого действия. Фосапрепитант может быстро превращаться в активные соединения в печени [33]. Нейротрансмиттер вещество Р является природным лигандом для рецепторов нейрокина-1, расположенных в центральной нервной системе, и принимает участие в патофизиологии отсроченной рвоты.

Апрепитант имеет низкое сродство к рецепторам нейрокина-2 и -3, а также незначительное сродство или его отсутствие к серотониновым, дофаминовым или глюкокортикоидным рецепторам. Он усиливает противорвотное действие ондансетрона и дексаметазона как в острой, так и в отсроченной фазе рвоты, вызванной цисплатином⁵. Он проникает через гематоэнцефалический барьер. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, концентрация фосапрепитанта в головном мозге после однократного внутривенного введения в дозе 150 мг в связи с нейрокининовыми рецепторами-1 обнаружена в 100% случаев через 24 ч, в 97% – через 48 ч и в 41–75% – через 120 ч⁶ [34].

Одной из проблем, связанных с применением фосапрепитанта, являются реакции в месте инфузии и развитие гиперчувствительности. По данным ретроспективных исследований, частота их колеблется от 1,2 до 67%. Они проявляются в виде отека, покраснения, сыпи, боли, экстравазации и тромбофлебита [9, 35–37]. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе фосапрепитанта были утомляемость, диарея и запор [38].

Многие противорвотные схемы лечения снижают частоту рвоты, но в меньшей степени способны уменьшить и частоту возникновения тошноты. Однако пациенты, получавшие умеренно и высокоэметогенную ХТ, показывают, что тошнота является более серьезной проблемой, чем рвота [39]. Контроль над тошнотой все-таки остается субоптимальным. Результаты клинических исследований по изучению эффективности фосапрепитанта относительно тошноты неоднозначны. Не обнаружено существенных различий на основе фосапрепитанта по частоте отсутствия тошноты или значительной тошноты в любой фазе при высокоэметогенной ХТ.

Практически все рандомизированные клинические исследования по сравнительной эффективности противорвотных препаратов сосредоточены на контроле рвоты. Только некоторые из них включали конечные точки по контролю тошноты, обычно как вторичные или исследовательские [38]. На сегодняшний день несколько исследований продемонстрировало значительное улучшение контроля над тошнотой при добавлении антагонистов рецепторов нейрокина-1 к антагонистам серотониновых 5-HT₃-рецепторов и дексаметазону [38, 40]. Так, по данным С. Weinstein и соавт. (2016 г.),

¹EMEND: Package Insert and Label Information Merck Sharp & Dohme LLC. Available at: <https://druginserts.com/lib/rx/meds/emend-2/> Accessed: 13.09.2022.

²Patient Information EMEND® (EE mend) (fosaprepitant) for injection. Available at: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/emend_iv/emend_iv_ppi.pdf. Accessed: 13.09.2022.

³EMEND (fosaprepitant dimeglumine) for Injection, 150 mg. Merck Sharp & Dohme Corp. Food and Drug Administration. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022023Orig1s004.pdf. Accessed: 13.09.2022.

⁴IVEMEND 150 mg powder for solution for infusion. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ivemend-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 13.09.2022.

⁵EMEND (fosaprepitant) for injection, for intravenous use Initial U.S. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022023s0171bl.pdf. Accessed: 13.09.2022.

⁶EMEND (fosaprepitant) for injection, for intravenous use Initial U.S. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022023s0171bl.pdf. Accessed: 13.09.2022.

применение однократной дозы фосапрепитанта в составе триплета для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных умеренно эметогенной ХТ, достоверно увеличивало долю пациентов без значительной тошноты в общей фазе – 83,2%, в группе контроля – 77,9% [38].

Для пациентов, получающих умеренно и высокоэметогенную ХТ с целью предупреждения тошноты и рвоты, во всех основных международных руководствах рекомендуются схемы из трех препаратов, которые включают антагонисты рецептора нейрокинина-1 и серотониновых 5-HT₃-рецепторов и дексаметазон или оланзапин [41]. Эффективность однократного внутривенного введения 150 мг фосапрепитанта в комбинации с антагонистами серотониновых 5-HT₃-рецепторов и дексаметазоном для профилактики тошноты и рвоты, ассоциированных с высокоэметогенной ХТ, изучалась в 2 рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях III фазы [40, 42].

S. Grunberg и соавт. (2011 г.) изучили эффективность однократной дозы фосапрепитанта по сравнению с апрепитантом при лечении тошноты и рвоты, индуцированных высокоэметогенной ХТ, с 70 мг/м² дисплатина и больше в рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы EASE в период с февраля 2008 по июнь 2009 г. в 27 странах. В исследование включили 2322 пациента, ранее не получавших ХТ, содержащую дисплатин. Наиболее распространенными злокачественными опухолями были рак легких – 46,9%, органов желудочно-кишечного тракта – 21,4%, а также злокачественные опухоли репродуктивной и мочеполовой системы – 15,1%. Пациенты получали 150 мг фосапрепитанта внутривенно в 1-й день в комбинации с 32 мг ондансетрона внутривенно и 12 мг дексаметазона внутрь, по 8 мг – во 2–4-й дни. Вторая группа получала 125 мг апрепитанта внутрь в 1-й день и по 80 мг во 2–3-й дни, 32 мг ондансетрона внутривенно и 12 мг дексаметазона внутрь в 1-й день и по 8 мг – во 2–4-й дни.

Первичной конечной точкой являлся полный ответ (отсутствие эпизодов рвоты или позывов на рвоту без применения препаратов спасения) в течение общей фазы 0–120 ч. Вторичными конечными точками были полный ответ во время отсроченной фазы и отсутствие рвоты в течение общей фазы риска. Согласно полученным результатам полный ответ в группе фосапрепитанта в общей фазе составил 71,9%, а в группе апрепитанта – 72,3%. Разница между ними составила 0,4%. Относительно вторичной конечной точки – о полном ответе сообщили 74,3% пациентов в группе фосапрепитанта и 74,2% больных, получавших апрепитант. Разница между ними – 0,1% (табл. 1). Отсутствие рвоты в общую фазу (вторичная конечная точка) в группе фосапрепитанта отмечали 72,9% пациентов, а в группе апрепитанта – 74,6%. Разница – 1,7%.

Конечной точкой для тошноты была доля пациентов, не сообщивших о значительной тошноте во время общей фазы риска и о тошноте за аналогичный период. Согласно результатам в группе фосапрепитанта о значительной тошноте не сообщили 70,1% пациентов, в то время как в группе апрепитанта – 70,4%, разница – 0,3%. Таким образом, результаты исследования EASE показали, что контроль тошноты и рвоты при применении режима фосапрепитанта и апрепитанта эквивалентен в пределах не меньшей эффективности по первичным и вторичным конечным точкам.

В целом профиль нежелательных явлений при применении фосапрепитанта в дозе 150 мг соответствовал таковому при использовании апрепитанта. Отмечалось некоторое увеличение частоты артериальной гипертензии при введении фосапрепитанта (1,5%) относительно апрепитанта (0,6%). У 25 пациентов в месте введения фосапрепитанта отмечались сильная эритема, зуд, уплотнение, боль и развитие флебита. Среднее время начала для всех нежелательных явлений составило 7 дней по окончании инфузии. Исследование показало, что однократная внутривенная инфузия 150 мг фосапрепитанта не уступает пероральному приему апрепитанта в течение 3 дней. Режим фосапрепитанта хо-

рошо переносится больными при проведении высокоэметогенной ХТ. Это обеспечивает разумную терапевтическую альтернативу [42].

Эффективность схемы, включающей однократное внутривенное введение 150 мг фосапрепитанта совместно с антагонистами серотониновых 5-HT₃-рецепторов и дексаметазоном для предотвращения тошноты и рвоты при умеренно эметогенной ХТ, изучена в международном рандомизированном двойном слепом многонациональном исследовании III фазы PN031 [38]. С. Weinstein и соавт. (2016 г.) представили результаты этого исследования, которое проводилось в 125 центрах 30 стран в период с 30 октября 2012 по 3 ноября 2014 г. Все пациенты получали умеренно эметогенную ХТ, исключая схему АС. Это первое исследование, при котором оценивалась эффективность антагонистов рецепторов нейрокинина-1 для предотвращения тошноты и рвоты с использованием умеренно эметогенной ХТ без антрациклинов и циклофосамида.

Это обусловлено тем, что схема АС относилась к умеренно эметогенной. Однако в 2011 г. ее реклассифицировали как высокоэметогенную в связи с индукцией тошноты и рвоты у пациентов с раком молочной железы [43].

Пациенты 1-й группы получали фосапрепитант внутривенно в дозе 150 мг, а пациенты 2-й, контрольной, – плацебо в дополнение к ондансетрону и дексаметазону. Первичной конечной точкой была доля больных, достигших полного ответа (отсутствие рвоты и необходимости применения препаратов неотложной помощи) в отсроченной фазе (25–120 ч). Вторичная конечная точка включала долю лиц с полным ответом в общей и острой фазах (0–120 и 0–24 ч) и отсутствие рвоты в общей фазе. В качестве исследовательских конечных точек оценивались тошнота и функциональный индекс жизнедеятельности – рвота.

Фосапрепитант статистически достоверно улучшал полный ответ в отсроченной фазе, составляя 78,9%, и в группе плацебо – 68,5%, аналогично и в общей фазе – 77,1 и 66,9% соответственно. Однако в острой фазе частота полных ответов в обеих группах была практически одинаковой – 93,2 и 91% (см. табл. 1).

При сравнительном анализе вторичных конечных точек в общей фазе режим фосапрепитанта значимо превосходил плацебо по отсутствию рвоты, частота которой составила 82,7 и 72,9% соответственно. Это в полной мере относится и к оценке значительной тошноты, которая отсутствовала у 83,2% пациентов при применении фосапрепитанта и у 77,9% в группе контроля. Исследовательская конечная точка – отсутствие рвоты в отсроченной фазе – также была лучше при использовании фосапрепитанта, различия составили 8,8%, $p < 0,001$.

Доля пациентов, у которых тошнота и рвота не влияли на повседневную жизнь, была достоверно выше в режиме фосапрепитанта относительно плацебо – 81 и 75,5% соответственно. Среди нежелательных явлений в группе фосапрепитанта наблюдались 3 случая тромбоза в месте инфузии (0,6%).

Таким образом, однократное введение фосапрепитанта в триплетной комбинации с антагонистом серотониновых 5-HT₃-рецепторов и дексаметазоном продемонстрировало лучший контроль тошноты и рвоты, индуцированных умеренно эметогенной ХТ, без схемы АС, поскольку была достигнута первичная конечная точка [38]. Результаты представленных рандомизированных исследований по изучению эффективности режима однократного введения 150 мг фосапрепитанта для предотвращения индуцированных умеренно и высокоэметогенной ХТ тошноты и рвоты отражает табл. 1.

В 2020 г. С. Weinstein и соавт. опубликовали апостериорный анализ, основанный на данных рандомизированного исследования III фазы PN301. Цель исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности однократного введения фосапрепитанта при различных нозологических вариантах рака. Последние включали колоректальный

рак или опухоли желудочно-кишечного тракта, рак легких, молочной железы и гинекологический рак. В исследование включались пациенты с опухолями в указанных локализациях, ранее не получавшие умеренно или высокоэметогенную ХТ, которым планировалось проведение умеренно эметогенной ХТ по схеме АС. В подгруппе рака желудочно-кишечного тракта или колоректального рака большинство больных получали многодневные схемы ХТ на основе карбоплатина. При раке легкого и молочной железы большая часть получала однодневные схемы.

Больных случайным образом распределили на 2 группы. Одна получала однократное введение 150 мг фосапрепитанта за 30 мин до начала ХТ в 1-й день, а вторая, контрольная, – плацебо. Пациенты обеих групп принимали внутрь ондансетрон с дексаметазоном. При этом разрешалось использовать препараты для экстренной помощи.

Первичной конечной точкой для оценки эффективности была доля больных, достигших полного ответа в отсроченной фазе. В качестве вторичных конечных точек оценивали частоту полных ответов в общей и острой фазах (0–120 и 0–24 ч) и долю пациентов без рвоты (без эпизодов рвоты, включая отсутствие рвоты) во время общей фазы, а также безопасность и переносимость. В исследование включили 904 пациента, из которых 456 получали фосапрепитант, а 448 – плацебо.

Доля лиц с полным ответом в отсроченной фазе была выше при схеме фосапрепитанта относительно контроля при всех вариантах рака. Эти различия для опухолей желудочно-кишечного или колоректального тракта составили 8%, для рака легкого – 6,2%, для рака молочной железы – 7,8% и максимум, 22%, – при гинекологическом раке (табл. 2) [44].

Практически идентичные результаты получены при сравнительном анализе частоты полных ответов на лечение с фосапрепитантом и в общей фазе, составив 8,2, 6,2, 5,8 и 22,1% соответственно. В то же время частота полных ответов в острой фазе была высокой как в группе фосапрепитанта, так и в контроле, без существенных различий (см. табл. 2).

Доля лиц без рвоты при опухолях желудочно-кишечного тракта или колоректальном раке была более высокой при применении фосапрепитанта относительно контроля на протяжении всех фаз. Причем наибольшая разница между ними (10,2%) констатирована в общей фазе. Более высокие показатели отмечены в группе фосапрепитанта по сравнению с контролем на протяжении всех трех фаз при гинекологическом раке. Режим фосапрепитанта в целом хорошо переносился во всех подгруппах, а доля нежелательных явлений, связанных с лечением, была одинаковой в обеих группах при всех вариантах рака.

Представленные результаты ретроспективного апостериорного анализа показали, что однодневный режим введения фосапрепитанта в комбинации с антагонистами серотониновых 5-HT₃-рецепторов и дексаметазоном более эффективен в предотвращении тошноты и рвоты, индуцированных умеренно эметогенной ХТ, независимо от вариантов рака. При этом выявлено, что схема ХТ и ее продолжительность также не влияют на ответ при применении фосапрепитанта. Его лечебный эффект более благоприятен в отсроченной фазе и в подгруппе на основе карбоплатина [44].

Фосапрепитант одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами в США в качестве альтернативы пероральному апрепитанту в 2008 г. В 2017 г. опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого исследования III фазы в параллельных группах с активным контролем оценки эффективности и переносимости фосапрепитанта у пациентов, получавших высокоэметогенную терапию в 21 центре Китая. Это первое исследование, проведенное среди азиатских стран [45].

Пациентов рандомизировали в две группы. Одна из них получала 150 мг фосапрепитанта в 1-й день в комбинации с гранисетроном и дексаметазоном, а другая – 125 мг апрепитанта внутрь в 1-й день и по 80 мг – во 2–3-й дни плюс гранисетрон и дексаметазон. Режим ХТ включал высокоэметогенный препарат цисплатин в дозе 60–80 мг/м² в 1-й день.

Таблица 1. Эффективность режима однократного введения фосапрепитанта для предотвращения тошноты и рвоты, индуцированных умеренно и высокоэметогенной ХТ
Table 1. Efficacy of a single-dose regimen of fosaprepitant to prevent nausea and vomiting induced by moderate- and high-emetogenic chemotherapy (CT)

Исследования	Число больных	Полный ответ, %, фаза		
		общая	острая	отсроченная
Высокоэметогенная ХТ				
S. Grunberg; EASE (2011 г.) [42]				
Контроль	1147	71,9	89	74,3
Апрепитант	1175	72,3	88	74,2
H. Saito [40] (2013 г.)				
Контроль	173	65	94	64
Плацебо	167	49	81	47
Умеренно эметогенная ХТ				
C. Weinstein (2016 г.); PN301 [38]				
Контроль	502	77,1	93,2	78,9
Плацебо	498	66,9	91	68,5

Таблица 2. Частота полных ответов (%), разница относительно контроля) в группе фосапрепитанта при различных вариантах опухолей [44]
Table 2. Complete response rate (%), difference from control) in the fosaprepitant group for different tumors [44]

Локализация опухоли	Отсроченная фаза	Общая фаза	Острая фаза
Желудочно-кишечный тракт или колоректальный рак	8,1	8,2	4,0
Легкие	6,2	6,2	0,6
Молочная железа	7,8	5,8	0
Гинекологические опухоли	22	22,1	5,1

Первичной конечной точкой был полный ответ на протяжении общей фазы (0–120 ч), определяемый как отсутствие рвоты и/или позывов на рвоту при неиспользовании препаратов скорой помощи. Оценку проводили с помощью модели наименьшей эффективности. Вторичные конечные точки включали число пациентов, достигших полного ответа в острой (0–24 ч) и отсроченной фазах (25–120 ч), а также время до первого эпизода рвоты и частоту ее эпизодов в сутки; время до первой реанимационной терапии и долю больных, ее получавших; частоту пациентов без выраженной тошноты и без тошноты.

За период с ноября 2014 по июль 2015 г. рандомизировано 645 пациентов, из них 328 – в группу фосапрепитанта и 317 – в группу апрепитанта. Предшествующая ХТ включала схемы, содержащие цисплатин, ABVD, АС. Частота тошноты и рвоты, ассоциированных с ХТ, составила 34,2%, с цисплатином – 37,1%, а при его отсутствии – 29,8%. По результатам, исследование достигло predetermined первой конечной точки, поскольку фосапрепитант не уступал апрепитанту по эффективности. Полный ответ в общей фазе достигнут у 89,33% больных в группе фосапрепитанта и у 92,74% – при применении апрепитанта, т.е. без существенной разницы. В период общей фазы 95,73% пациентов, получавших фосапрепитант, сообщили о полной ремиссии рвоты и 95,9% – в группе апрепитанта. В отсроченной фазе полный ответ констатирован у 91,16% лиц, получавших фосапрепитант, и у 93,38% в группе апрепитанта.

При сравнительном анализе результатов вторичных конечных точек в обеих группах существенной разницы между ними не выявлено. Это свидетельствует о том, что по эффективности фосапрепитант также не уступает апрепитанту по времени до начала терапии и частоте применения терапии. Он хорошо переносится с приемлемыми нежела-

тельными явлениями, частота которых в группе фосапрепитанта аналогична таковой при апрепитанте, составляя 6,1 и 7,26% соответственно. Профиль его безопасности по сравнению с предыдущими исследованиями схожий.

Полученные результаты свидетельствуют, что однократный режим приема 150 мг фосапрепитанта в комбинации с антагонистами серотониновых 5-HT₃-рецепторов и дексаметазоном не уступает стандартному трехдневному пероральному режиму апрепитанта для предотвращения индуцированных высокоэметогенной ХТ тошноты и рвоты у китайских пациентов. Его применение может быть альтернативным вариантом противорвотной терапии [45].

Эффективность антагонистов рецепторов нейрокинина-1 в зависимости от схемы ХТ представлена в ряде исследований. Так, М. Di Maio и соавт. (2018 г.) представили результаты метаанализа 9 рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность фосапрепитанта в составе тройной комбинации с антагонистами серотониновых 5-HT₃-рецепторов и дексаметазоном в предотвращении тошноты и рвоты, индуцированных ХТ с карбоплатином. В контрольной группе применяли двухкомпонентную схему с антагонистами серотониновых 5-HT₃-рецепторов и дексаметазоном.

Первичная конечная точка расценивалась как полный ответ, определяемый отсутствием рвоты и неиспользованием препаратов для неотложной помощи. При этом полный ответ оценивался в острую, отсроченную и общую фазы. Добавление антагонистов рецепторов нейрокинина-1 сопровождалось значительным увеличением частоты полных ответов во время острой фазы – 94,5 и 90,1% в контроле, отсроченной фазы – 76,4% против 61,7% в контроле и общей фазы – 75,3% против 60,4% в контроле. Различия во всех фазах статистически достоверны. Авторы считают, что применение антагонистов рецептора нейрокинина-1 в составе тройной комбинации с целью профилактики тошноты и рвоты, индуцированных ХТ с карбоплатином, способствует статистически значимому увеличению полного ответа относительно двухкомпонентной противорвотной схемы [24].

В 2021 г. V. Piechotta и соавт. опубликовали результаты сетевого метаанализа по эффективности различных противорвотных средств у взрослых пациентов с солидными или гематологическими злокачественными новообразованиями в профилактике тошноты и рвоты, вызванных умеренно или высокоэметогенной ХТ. С этой целью они провели поиск рандомизированных контролируемых исследований, материалов конференций и реестров исследований по базам литературных данных CENTRAL, MEDLINE и Embase за период с 1988 по февраль 2021 г. [14]. Сравнивалась эффективность триплетных комбинаций, включающих антагонисты рецепторов нейрокинина-1, серотониновых 5-HT₃-рецепторов и кортикостероиды, для предотвращения тошноты и рвоты в острой (1-й день), отсроченной (2–5-й дни) и общей фазах (1–5-й дни), индуцированных умеренно и высокоэметогенной ХТ.

Эффект лечения оценивали по отношению рисков (ОР). Приоритетными исходами были полный контроль над тошнотой и рвотой во время отсроченной и общей фаз, полный контроль над тошнотой в период общей фазы, оценивались качество жизни, серьезные нежелательные явления и смертность в ходе исследования. В качестве эталона авторы избрали апрепитант в комбинации с гранисетроном для профилактики тошноты и рвоты, ассоциированных с высокоэметогенной ХТ, а гранисетрон – для умеренно эметогенной ХТ [14].

Для оценки эффективности профилактики тошноты и рвоты, ассоциированных с высокоэметогенной ХТ, в анализ включено 73 клинических рандомизированных исследования с участием 25 275 пациентов и сравнением 14 комбинаций лечения ингибиторами рецепторов нейрокинина-1, серотониновыми 5-HT₃-рецепторами и дексаметазоном. Согласно полученным данным полный контроль над рвотой в период общей фазы (1–5-й дни) получен у 704 из 1 тыс. участников при применении апрепитанта и гранисетрона.

Однако в 39 рандомизированных исследованиях при сравнительной оценке 12 лечебных схем показана большая эффективность фосапрепитанта и палоносетрона: этот режим позволил достичь полного контроля над тошнотой и рвотой у 746 пациентов из 1 тыс., ОР 1,06, 95% Доверительный интервал (ДИ) 0,96–1,19 [14].

Нежелательные явления при лечении апрепитантом и гранисетроном, по результатам сетевого анализа, отмечались у 35 из 1 тыс. пациентов. Данные 23 рандомизированных клинических исследований с участием 16 065 больных свидетельствуют, что серьезные нежелательные явления испытывали меньшее число пациентов при применении комбинаций фосапрепитанта с ондансетроном – 8 из 1 тыс. больных (ОР 0,23, 95% ДИ 0,05–1,07) – и фосапрепитанта с гранисетроном – 13 из 1 тыс. пациентов (ОР 0,37, 95% ДИ 0,09–1,50) [14]. Согласно полученным данным применение фосапрепитанта в триплетной комбинации позволяет существенно, в 2,7–4,4 раза, снизить частоту серьезных нежелательных явлений относительно апрепитанта. Таким образом, результаты анализа показали, что фосапрепитант в схемах контроля тошноты и рвоты, индуцированных высокоэметогенной ХТ, на протяжении общей фазы (1–5-й дни) не уступает по эффективности апрепитанту, а также позволяет снизить частоту серьезных нежелательных явлений относительно апрепитанта.

Несмотря на то что индуцированные ХТ тошнота и рвота хорошо контролируются в острой фазе с помощью антагонистов серотониновых 5-HT₃-рецепторов в сочетании с дексаметазоном, их частота в отсроченной фазе остается высокой и часто недооценивается. Метаболический цикл фосапрепитанта составляет 48 ч. В связи с этим предпринято исследование по его пролонгированному применению в 1 и 3-й дни совместно с палоносетроном и дексаметазоном для достижения контроля над отсроченными тошнотой и рвотой, индуцированными высокоэметогенной ХТ [46].

В 2022 г. А. Gao и соавт. опубликовали результаты исследования по сравнению эффективности и безопасности пролонгированного приема фосапрепитанта в дозе 150 мг в 1, 3-й дни и в 1-й день (обычная группа) у пациентов, получавших высокоэметогенную ХТ. Первичная конечная точка – частота отсроченной тошноты и рвоты. Вторичная конечная точка – нежелательные явления, связанные с препаратом. Всего в исследование включили 156 пациентов. Проводимые схемы лекарственной терапии классифицированы как высокоэметогенные. Больных рандомизировали в обычную группу (n=79), где они получали 150 мг фосапрепитанта в 1-й день, и в пролонгированную (n=77), где им давали 150 мг фосапрепитанта в 1 и 3-й дни совместно с палоносетроном и дексаметазоном во 2 и 3-й дни. В обеих группах частоту тошноты и рвоты оценивали в острой, отсроченной и общей фазах после начала ХТ (табл. 3) [46].

При сравнительном анализе установлено, что доля пациентов, испытывающих тошноту в группе пролонгированного лечения в общей фазе, составила 5,97%, а при обычном введении – 12,2%. Аналогичные преимущества пролонгированного применения фосапрепитанта выявлены и в отсроченной фазе, частота тошноты 1-й степени в которой составила 3,9%, в обычной группе – 10,44%. Тошноту 1-й степени с 1-го по 14-й день при пролонгированном лечении испытывали 4,16% больных по сравнению с 9,62% в обычной группе. Пролонгированный режим фосапрепитанта по контролю рвоты значимо превосходил обычный в общей фазе, составляя 1,56 и 3,8%. Доля лиц с рвотой 1-й степени при пролонгированном лечении была достоверно ниже, чем при обычном, в общей и отсроченной фазах (см. табл. 3) [46].

Полученные данные демонстрируют более высокие достоверные показатели отсутствия тошноты у пациентов с длительным применением фосапрепитанта относительно обычного во время отсроченной и общей фаз, что, безусловно, свидетельствует об улучшении качества жизни. Прослежена также частота тошноты и рвоты за пределами 336 ч в обеих группах, разницы между ними не получено, а одно-

24. Di Maio M, Barattelli C, Bironzo P, et al. Efficacy of neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;124:21-8. DOI:10.1016/j.critrevonc.2018.02.001
25. Wang DS, Hu MT, Wang ZQ, et al. Effect of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e215250. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.5250
26. Kim JE, Jang JS, Kim JW, et al. Efficacy and safety of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting during the first cycle of moderately emetogenic chemotherapy in Korean patients with a broad range of tumor types. *Support Care Cancer*. 2017;25(3):801-9. DOI:10.1007/s00520-016-3463-0
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis, Version 2. 2020. Available at: <https://www.nccn.org>. Accessed: 20.10.2020.
28. Javid H, Afshari AR, Avval FZ, et al. Aprepitant Promotes Caspase-Dependent Apoptotic Cell Death and G2/M Arrest through PI3K/Akt/NF- κ B Axis in Cancer Stem-Like Esophageal Squamous Cell Carcinoma Spheres. *BioMed Res Int*. 2021;2021:8808214. DOI:10.1155/2021/8808214
29. The National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology: Antiemesis, Version 1. 2021. Available at: <https://www.nccn.org>. Accessed: 20.07.2022.
30. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al; participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 5):v119-33. DOI:10.1093/annonc/mdw270
31. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer*. 2010;18(4):423-31. DOI:10.1007/s00520-009-0680-9
32. Bošnjak SM, Gralla RJ, Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1661-71. DOI:10.1007/s00520-017-3585-z
33. Colon-Gonzalez F, Kraft WK. Pharmacokinetic evaluation of fosaprepitant dimeglumine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(10):1277-86. DOI:10.1517/17425255.2010.513970
34. Van Laere K, De Hoon J, Bormans G, et al. Equivalent dynamic human brain NK1-receptor occupancy following single-dose i.v. fosaprepitant vs. oral aprepitant as assessed by PET imaging. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(2):243-50. DOI:10.1038/clpt.2012.62
35. Boccia R, Geller RB, Clendeninn N, Ottoboni T. Hypersensitivity and infusion-site adverse events with intravenous fosaprepitant after anthracycline-containing chemotherapy: a retrospective study. *Future Oncol*. 2019;15(3):297-303. DOI:10.2217/fon-2018-0662
36. Dranitsaris G, Moezi M, Dobson K, et al. A real-world study to evaluate the safety and efficacy of three injectable neurokinin-1 receptor antagonist formulations for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2022;30(8):6649-58. DOI:10.1007/s00520-022-07082-7
37. Sugawara S, Inui N, Kanehara M, et al. Multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study of fosnetupitant in combination with palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Cancer*. 2019;125(22):4076-83. DOI:10.1002/cncr.32429
38. Weinstein C, Jordan K, Green SA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann Oncol*. 2016;27:172-8. DOI:10.1093/annonc/mdv482
39. National Comprehensive Cancer Network. Antiemesis: NCCN clinical practice guidelines in oncology, Version 2. 2016. Available at: <http://www.nccn.org>. Accessed: 8.07.2016.
40. Saito H, Yoshizawa H, Yoshimori K, et al. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Oncol*. 2013;24(4):1067-73. DOI:10.1093/annonc/mds541
41. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis, Version 3. 2018. Available at: www.nccn.org/patients. Accessed: 11.06.2018.
42. Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol-EASE. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1495-501. DOI:10.1200/JCO.2010.31.7859
43. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4189-98. DOI:10.1200/JCO.2010.34.4614
44. Weinstein C, Jordan K, Green S, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy regimens: a subgroup analysis from a randomized clinical trial of response in subjects by cancer type. *BMC Cancer*. 2020;20(1):918. DOI:10.1186/s12885-020-07259-5
45. Yang LQ, Sun XC, Qin SK, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant in the prevention of nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy in Chinese people: A randomized, double-blind, phase III study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6):e12668. DOI:10.1111/ecc.12668
46. Gao A, Guan S, Sun Y, et al. Prolonged usage of fosaprepitant for prevention of delayed CINV in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Preprint*. 2022. DOI:10.21203/rs.3.rs-1737681/v1
47. Lupin receives U.S. FDA approval for fosaprepitant for injection. September 6, 2019. Available at: <https://www.lupin.com/lupin-receives-u-s-fda-approval-for-fosaprepitant-for-injection/> Accessed: 27.08.2021.
48. Novadoz Pharmaceuticals/MSN Labs receives FDA clearance for fosaprepitant and decitabine the company's first generic specialty injectable products. September 5, 2019. Available at: <https://www.prnewswire.com/news-releases/novadoz-pharmaceuticals-msn-labs-receives-fda-clearance-for-fosaprepitant-and-decitabine-the-companys-first-generic-specialty-injectable-products-300912919.html>. Accessed: 27.08.2021.
49. Craver C, Gayle J, Balu S, Buchner D. Clinical and economic burden of chemotherapy-induced nausea and vomiting among patients with cancer in a hospital outpatient setting in the United States. *J Med Econ*. 2011;14(1):87-98. DOI:10.3111/13696998.2010.547237
50. Burke TA, Wisniewski T, Ernst FR. Resource utilization and costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) following highly or moderately emetogenic chemotherapy administered in the US outpatient hospital setting. *Support Care Cancer*. 2011;19(1):131-40. DOI:10.1007/s00520-009-0797-x
51. Xu X, Bao Y, Xu K, et al. Economic Value of Fosaprepitant-Containing Regimen in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in China: Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis. *Front Public Health*. 2022;10:913129. DOI:10.3389/fpubh.2022.913129



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.11.2022

Введение

Нейтрофильные лейкоциты – самая многочисленная популяция лейкоцитов, именно они являются одним из первых клеточных барьеров, который препятствует проникновению и распространению инфекции в организме. Эти клетки терминально дифференцированы, у них короткая продолжительность жизни и низкий уровень экспрессии генов. Попадая в кровеносное русло, они уже имеют весь необходимый для уничтожения микроорганизмов набор белков. В случае возникновения инфекции нейтрофилы под влиянием сигнальных цитокинов направляются в инфицированные ткани, где сталкиваются с вторгшимися микробами. Это столкновение приводит к активации нейтрофилов и поглощению патогена фагосомой. В фагосоме для антимикробной активности требуются два события. Во-первых, предварительно синтезированные субъединицы NADPH-оксидазы собираются на фагосомальной мембране и передают электроны кислороду с образованием супероксидных анионов. Они самопроизвольно или каталитически дисмутируют с образованием диоксида углерода и перекиси водорода. В совокупности супероксидные анионы, диоксид углерода и перекись водорода называются активными формами кислорода (АФК). Во-вторых, гранулы нейтрофилов сливаются с фагосомой, выделяя антимикробные пептиды и ферменты. В фагосоме микроорганизмы подвергаются воздействию высоких концентраций АФК и цитотоксических гранул. Вместе они ответственны за уничтожение микробов. Гуморальные неспецифические факторы защиты, продуцируемые нейтрофильными лейкоцитами (комплеммент, лизоцим, интерферон, миелопероксидаза, катионные белки), обладают мощным антимикробным действием. Классической антибактериальной функцией нейтрофилов считаются фагоцитоз и внутриклеточный киллинг микроорганизмов [1].

Важным механизмом противоинфекционной защиты нейтрофилов является НЕТоз – формирование так называемых нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), феномена, обозначаемого в англоязычной литературе как Neutrophil extracellular traps (NETs).

Впервые новый механизм антимикробного действия нейтрофилов, представляющий собой формирование во внеклеточном пространстве сетевидных структур из нитей ДНК, связанных с антимикробными белками, гистонами и цитотоксическими гранулами, описан относительно недавно, в 2004 г., и продемонстрирован в проведенных исследованиях [2]. Достаточно поздний факт открытия этого феномена объясняется малыми размерами НВЛ, нестабиль-

ностью, хрупкостью ловушек; трудностью их детекции; практически полным их отсутствием в периферической крови у здоровых людей. НВЛ обеспечивают высокую локальную концентрацию противомикробных молекул, которые эффективно убивают широкий спектр микробов (грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы) и обеспечивают важнейший врожденный защитный иммунный механизм. Описывается роль НВЛ при различных патологических процессах. Значительное количество НВЛ выявляется в местах воспаления, как это продемонстрировано при аппендиците человека и в экспериментальной модели шигеллеза. Показано, что сетки имеют значение *in vivo* при преэклампсии у человека и стрептококковых инфекциях, вызывающих некротизирующий фасциит и пневмококковую пневмонию.

И хотя данный феномен обнаружен более 15 лет назад, конкретные сигнальные события, приводящие к формированию НВЛ, все еще в значительной степени неясны.

Тот факт, что присутствие НВЛ в крови здоровых людей – крайне редкая ситуация, позволяет рассматривать формирование НВЛ как своеобразный биологический маркер различных патологических состояний. В этом контексте представляется важным проанализировать роль данного феномена в развитии различных патологических состояний, включая онкологический процесс, при котором формирование НВЛ и особенности нейтрофилов могут являться как прогностическим фактором, так и возможной химиотерапевтической мишенью.

Механизмы формирования НВЛ

Морфологическая последовательность событий при формировании НВЛ следующая: активированные нейтрофилы иницируют процесс, при котором сначала теряется классическая дольчатая морфология ядра и исчезают различия между эухроматином и гетерохроматином. Затем растворяются все внутренние мембраны и активные компоненты НВЛ смешиваются. После этого в результате процесса, биологически отличного и от апоптоза, и от некроза, происходит разрыв цитоплазматической мембраны и формируется экстрацеллюлярная часть ловушки. Этот процесс гибели нейтрофилов получил название НЕТоз. Основная форма образования НВЛ – это так называемый суицидальный НЕТоз, который приводит к гибели нейтрофилов и характеризуется указанными выше последовательными морфологическими изменениями [3].

Вместе с тем существует и так называемый витальный НЕТоз, когда нейтрофилы остаются жизнеспособны-

Информация об авторах / Information about the authors

Афонин Григорий Владиславович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: Dr.G.Afonin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7128-2397; SPIN-код: 9039-6110

Мельникова Анжелика Александровна – науч. сотр. отд-ния клин. иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: angelik_melnikova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7229-2813; SPIN-код: 4197-1929

Гривцова Людмила Юрьевна – д-р биол. наук, зав. отд-нием клин. иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: grivtsova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9103-9688; SPIN-код: 4423-6844

Колобаев Илья Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд-нием лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-3573-6996; SPIN-код: 1382-5529

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-7689-6032; SPIN-код: 4264-5167

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского института ФGAOY BO PUDH. ORCID: 0000-0001-8784-8415; SPIN-код: 1759-8101

Grigory V. Afonin – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: Dr.G.Afonin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7128-2397; SPIN code: 9039-6110

Angelika A. Melnikova – Res. Officer, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: angelik_melnikova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7229-2813; SPIN code: 4197-1929

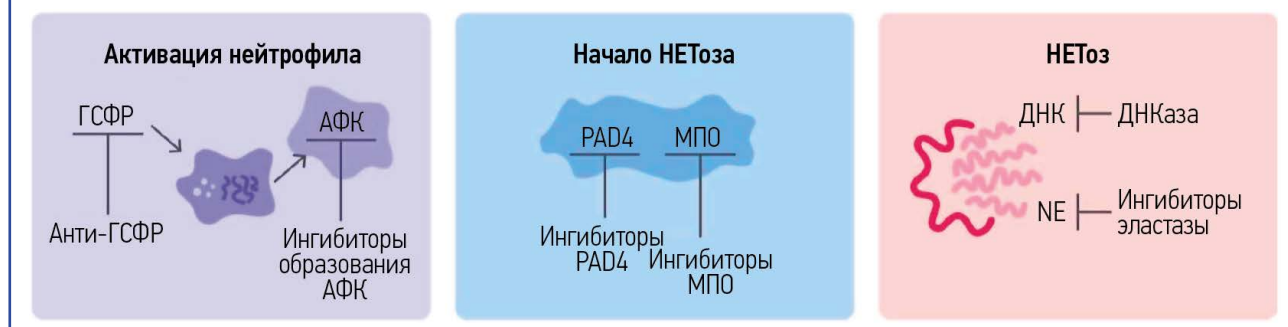
Lyudmila Yu. Grivtsova – D. Sci. (Biol.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: grivtsova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9103-9688; SPIN code: 4423-6844

Ilya V. Kolobaev – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center. ORCID: 0000-0002-3573-6996; SPIN code: 1382-5529

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center. ORCID: 0000-0001-7689-6032; SPIN code: 4264-5167

Andrei D. Kaprin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Radiological Center, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-8784-8415; SPIN code: 1759-8101

Рис. 3. Возможные новые мишени фармакотерапии злокачественных новообразований, учитывая механизм НЕТоз (представлено автором).
Fig. 3. Possible new targets of pharmacotherapy for malignant neoplasms, given the mechanism of NETosis (presented by the author).



гических пациентов, можно рассматривать данный процесс как дополнительную мишень тромбопрофилактики, а определение маркеров НВЛ в плазме крови пациентов может являться предикторным фактором тромбообразования.

Естественно, осуществлялся поиск возможных блокаторов НЕТоза, и, конечно, наиболее удобной противоопухолевой мишенью при НЕТозе является экстрацеллюлярная часть ДНК. Установлено, что применение ДНКазы блокировало формирование НВЛ. Также ДНКазы способствовали уменьшению метастазов в легких у мышей [50]. Однако на данный момент препарат ДНКазы существует только в одной лекарственной форме – ингаляционной. Применяется он при муковисцидозе, снижая вязкость мокроты за счет разрушения НВЛ [51]. Для доставки ДНКазы в кровоток и ткани требуется парентеральное введение препарата, что актуально у пациентов со злокачественными новообразованиями, однако препарат обладает высокой токсичностью при таком пути введения, это составляет определенные трудности его применения у данной категории пациентов.

На экспериментальных моделях также продемонстрировано прерывание процесса формирования НВЛ при ингибировании PAD4 [52]. Так, простагландин E2 ингибирует образование НВЛ, вызванное опухолевыми клетками, как и хлорин, способствует ингибированию NET и снижению тромбообразования онкологических пациентов [53]. Интересным в этом аспекте является применение витамина D₃, который продемонстрировал снижение образования НВЛ. Выполнялся забор капиллярной крови у пациентов до приема витамина D₃, затем через 1, 3 и 7 сут после начала приема препарата и через 7 сут после окончания. Стимулировали образование НВЛ добавлением форбол-миристан-ацетата (ФМА). Прием витамина D₃ приводил к тому, что образование НВЛ постепенно уменьшалось и через 7 сут после начала приема полностью прекращалось. После окончания приема витамина D₃ образование НВЛ восстанавливалось полностью [54].

Таким образом, вопрос о лекарственном препарате, который будет селективно воздействовать на НВЛ, но в то же время не будет обладать иммуносупрессивным действием или излишним иммуностимулирующим действием на другие механизмы иммунной системы, играющие важную роль в формировании противоопухолевого иммунитета, пока остается открытым.

Нейтрофильные лейкоциты – популяция, очень чувствительная к химиотерапии, что приводит к нейтропении. Для стимуляции образования нейтрофилов в костном мозге и выхода их в кровоток используют препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, но это способствует в основном образованию незрелых форм нейтрофилов, образующих ННП, способных к формированию НВЛ [41]. Кроме того, секреция гранулоцитарного колониестимулирующего фактора собственными опухолевыми клетками также способствует увеличению ННП, соответственно, это приводит к активному НЕТозу и метастазированию [48].

Учитывая все сказанное, НЕТоз можно рассматривать как новую терапевтическую мишень в комплексном лечении онкологического пациента. Принимая во внимание этапы развития НЕТоза, можно предположить возможные точки приложения фармакотерапии (рис. 3).

Большая часть препаратов, подавляющих образование НВЛ, также подавляет механизмы иммунной системы в целом. Поэтому актуален поиск наиболее эффективных и безопасных агентов, предотвращающих развитие феномена НЕТоза. Одним из возможных препаратов может являться, например, иммуномодулятор со свойствами иммуоадьюванта – азоксимера бромид, который в экспериментальных исследованиях *in vitro* показал способность ингибировать образование НВЛ и НЕТоз на поздних стадиях [55]. Как сказано, он одновременно играет защитную роль и является одним из ключевых механизмов патогенеза многих заболеваний.

Заключение

Открытие НЕТоза дает возможность по-новому взглянуть на участие нейтрофилов в опухолевом процессе. Подробное изучение каждого этапа НЕТоза позволит найти определенные терапевтические мишени, ингибирование которых предотвратит прогрессирование и метастазирование опухолевого процесса, а также развитие многих других заболеваний. Оценка феномена НЕТоза и выявление НВЛ в крови могут рассматриваться как маркер прогноза у онкологических пациентов. Изучение данного процесса является актуальным и рассматривается как еще одна точка приложения иммунотерапии в борьбе со злокачественными новообразованиями.

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.

высвобождением). Исследования также не показали различий между оксикодоном и другими сильными обезболивающими средствами, например морфином.

Все рассматриваемые в исследованиях сильные обезболивающие средства также имеют ряд нежелательных эффектов, таких как рвота, запор и сонливость. В целом они не различаются между оксикодоном и другими сильными обезболивающими средствами. Галлюцинации (когда люди видят или слышат то, чего нет, например слышат голоса) реже встречаются в качестве побочных эффектов обезболивающих средств. Мы обнаружили, что их возникновение менее вероятно при приеме оксикодона, чем морфина.

В целом мы выяснили, что существующие доказательства основаны на исследованиях с небольшим числом участников, многие из которых (12,2%) не завершили свое участие в исследованиях. Однако, поскольку различия между оксикодоном и морфином были очень незначительными, проведение дальнейших исследований в этой области маловероятно. Отчасти это объясняется тем, что набор участников в исследованиях и поддержание их участия до конца исследований является сложной задачей. Полезными могут оказаться исследования, рассматривающие оксикодон в сравнении с другими сильными болеутоляющими средствами.

Определенность доказательств

Мы оценили определенность доказательств в исследованиях по 4 уровням: очень низкая, низкая, средняя или высокая. Доказательства очень низкой определенности означают, что мы очень не уверены в результатах. Доказательства высокой определенности означают, что мы очень уверены в результатах. В целом определенность доказательств в этом обзоре была оценена как низкая или очень низкая, что означает, что мы не уверены в результатах из-за проблем с качеством исследований и малым числом участников.

Перевод: Баязитова Регина Фяритовна. Редактирование: Юдина Екатерина Викторовна. 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: cochrane.russia@gmail.com.
Источник: Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS, Page AJ, Chi Y. Oxycodone for cancer-related pain. Cochrane Database Syst Rev. 2022;6(6):CD003870. DOI:10.1002/14651858.CD003870.pub7
Ссылки: https://www.cochrane.org/ru/CD003870/SYMPT_oksikodon-pri-lechenii-onkologicheskoy-boli-u-vzroslyh
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003870.pub7/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd