

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

CONSILIUM
MEDICUM

№2

ТОМ.
VOL. 25

2023

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

OmniDoctor

Современная Онкология

Том 25, №2, 2023

modernonco.orscience.ru

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

Год основания журнала – 1999.

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

Журнал включен в базы данных ВИНИТИ РАН, высшей аттестационной комиссии (ВАК), CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), 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, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», Москва, Россия

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

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

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

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

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

Моисеенко Владимир Михайлович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия

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

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

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

Рыжкин Сергей Александрович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Казанский федеральный университет, Казань, Россия

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

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

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

Редакционный совет

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

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

Благовестнов Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

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

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

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

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

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

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

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964.

Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 9000 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. 2023 г.

Издатель:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор: Маргарита Капелович

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Лариса Минченко

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



Journal of Modern Oncology

Vol. 25, No. 2, 2023

modernonco.orscience.ru

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

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in VINITI databases, Higher Attestation Commission under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, CrossRef, Ulrich's International Periodicals Directory, Library Catalog Worldcat, CyberLeninka Electronic Library and Directory of Open Access Journals (DOAJ), 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 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, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

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

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

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

Sergei A. Ryzhkin, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan Federal University, Kazan, 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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Registration number: ПИ №ФЦ77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

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

Circulation: 9000 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. 2023.

Publisher: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106
127055, Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor: Margarita Kapelovich

Literary Editor-Proofreader:

Mariia Manzyuk

Design and Layout: Larisa Minchenko

Printing House: Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Обзор

Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: почечно-клеточный рак

М.И. Волкова, Д.А. Носов, Б.Я. Алексеев

Обзор

Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: уротелиальный рак

М.И. Волкова, Б.Я. Алексеев, О.А. Гладков

Обзор

Помалидомид в терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы

С.В. Семочкин

Обзор

Гетерогенная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: правильный диагноз как залог успешной терапии

Л.Г. Бабичева, И.В. Поддубная

Обзор

Вызовы и перспективы 1-й линии терапии пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой

Л.Г. Бабичева, И.В. Поддубная

Обзор

Радиационно-индуцированные кожные реакции у пациентов с первичными кожными лимфомами

Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова, Д.В. Заславский, М.И. Зеянина

Обзор

Рак молочной железы: генетические факторы персонального риска

М.А. Золотых, А.И. Билялов, А.И. Нестерова, А.М. Гимранов, Ю.В. Филина, А.А. Ризванов, Р.Р. Мифтахова

Обзор

Влияние гормональной контрацепции на риск развития рака молочной железы

М.В. Юрова, Е.А. Межевитинова, О.В. Якушевская, В.В. Родионов, В.Н. Прилепская, С.В. Павлович

Оригинальная статья

Взаимосвязь молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-I и II классов с клинико-морфологическими признаками рака молочной железы

С.В. Чулкова, Е.Н. Шолохова, И.В. Поддубная, И.С. Стилиди, Д.А. Буров, Н.Н. Тупицын

CLINICAL ONCOLOGY

151

Review

Updates in urologic oncology guidelines: renal cell carcinoma

Maria I. Volkova, Dmitry A. Nosov, Boris Ya. Alekseev

155

Review

Updates in urologic oncology guidelines: urothelial carcinoma

Maria I. Volkova, Boris Ya. Alekseev, Oleg A. Gladkov

159

Review

Pomalidomide in the management of relapsed/refractory multiple myeloma

Sergey V. Semochkin

168

Review

Heterogeneous diffuse large B-cell lymphoma: accurate diagnosis as a key to successful therapy

Lali G. Babicheva, Irina V. Poddubnaya

178

Review

Challenges and perspectives of first-line therapy in patients with diffuse B-cell lymphoma

Lali G. Babicheva, Irina V. Poddubnaya

185

Review

Radiation induced skin reactions in primary cutaneous lymphoma patients

Nikolay V. Ilyin, Yulia N. Vinogradova, Denis V. Zaslavskiy, Maria I. Zelianina

190

Review

Breast cancer: genetic personal risk factors

Mariya A. Zolotikh, Airat I. Bilyalov, Alfiya I. Nesterova, Albert M. Gimranov, Yulia V. Filina, Albert A. Rizvanov, Regina R. Miftakhova

199

Review

The effect of hormonal contraception on the risk of breast cancer

Mariia V. Iurova, Elena A. Mezhevitinova, Oksana V. Yakushevskaya, Valerii V. Rodionov, Vera N. Prilepskaya, Stanislav V. Pavlovich

208

Original Article

Interrelation of HLA-I and class II major histocompatibility complex molecules with clinical and morphological signs of breast cancer

Svetlana V. Chulkova, Elena N. Sholokhova, Irina V. Poddubnaya, Ivan S. Stilidi, Dmitrii A. Burov, Nikolai N. Tupitsyn

Оригинальная статья

Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин как препарат выбора для профилактики парапротезных сером в реконструктивной хирургии молочных желез

С.А. Ходырев, Р.М. Шабает, И.В. Колядина, П.М. Староконь, А.Л. Левчук, В.М. Самойленко 

214

Original Article

Hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine as the drug of choice for the prevention of paraprosthesis seromas in breast reconstructive surgery

Sergey A. Khodyrev, Ramis M. Shabaev, Irina V. Kolyadina, Pavel M. Starokon, Aleksandr L. Levchuk, Vyacheslav M. Samoylenko

Оригинальная статья

Безопасность и токсичность монотерапии кабозантинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: российское многоцентровое наблюдательное исследование

М.И. Волкова, А.С. Калпинский, К.В. Меньшиков, Л.В. Горбулева, А.В. Султанбаев, О.И. Евсюкова, В.Р. Мелтонян, С.В. Мишугин, М.Р. Матуров, А.С. Ольшанская, Д.Ю. Шеметов, Т.А. Санникова, М.В. Махнутина, М.А. Филиппева, Е.А. Гайсина, Е.Г. Овчинникова, О.А. Маилян, Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев

221

Original Article

Safety and toxicity of cabozantinib monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a Russian multicenter observational study

Maria I. Volkova, Alexey S. Kalpinskiy, Konstantin V. Menshikov, Lilia V. Gorbuleva, Alexander V. Sultanbaev, Olga I. Evsyukova, Varazdat R. Meltonian, Sergey V. Mishugin, Mikhail R. Maturov, Anna S. Olshanskaya, Dmitrii Iu. Shemetov, Tatyana A. Sannikova, Mariia V. Makhnutina, Marina A. Filipieva, Elena A. Gaijsina, Elena G. Ovchinnikova, Ovsep A. Mailian, Boris Ya. Alekseev, Vsevolod B. Matveev

Клинический случай

Редкие гистологические подтипы рака мочевого пузыря в клинической практике: серия наблюдений

А.А. Пайчадзе, С.А. Голубева, М.А. Камалова

229

Case Report

Rare histological subtypes of bladder cancer in clinical practice: a case series

Anna A. Paichadze, Sofia A. Golubeva, Milyausha A. Kamalova

Оригинальная статья

Роль неoadъювантной химиотерапии у больных первично-резектабельным раком поджелудочной железы

И.Е. Хатьков, Н.Н. Семенов, Р.Е. Израйлов, М.Г. Ефанов, К.Д. Далгатов, Л.Г. Жукова

236

Original Article

The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with primary resectable pancreatic cancer

Igor E. Khatkov, Nikolai N. Semenov, Roman E. Izrailov, Mikhail G. Efanov, Kamil D. Dalgatov, Liudmila G. Zhukova

Оригинальная статья

Клиническая значимость патологоанатомического типа опухоли при распространенных формах рака яичников

В.Н. Журман

241

Original Article

Clinical significance of the pathological type of tumor in common forms of ovarian cancer

Varvara N. Zhurman

Обзор

Нутритивная поддержка первичных больных раком пищевода (аналитический обзор)

О.А. Обухова, И.А. Курмуков, О.Б. Абу-Хайдар

244

Review

Nutritional support for primary patients with esophageal cancer (analytical review)

Olga A. Obukhova, Ildar A. Kurmukov, Omar B. Abouhaidar

Клинический случай

Опыт хирургического лечения гемангиомы селезенки. Клинический случай

А.К. Чекини, Д.В. Новиков, Т.М. Автурханов, Р.А. Мкртумян, А.О. Новикова

250

Case Report

Experience of surgical treatment of hemangioma of the spleen. Clinical case

Antonio K. Chekini, Dmitriy V. Novikov, Timur M. Avturkhanov, Radik A. Mkrumyan, Anna O. Novikova

Клинический случай

Плоскоклеточный рак кожи после трансплантации сердца: клинический случай

Н.А. Огнерубов, М.А. Огнерубова 

253

Case Report

Squamous cell carcinoma of the skin after cardiac transplantation: a clinical case

Nikolai A. Ognerubov, Marina A. Ognerubova





Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: почечно-клеточный рак

М.И. Волкова^{1,2}, Д.А. Носов³, Б.Я. Алексеев^{4,5}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управделами Президента России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Результаты ряда завершённых исследований привели к изменению подходов к лечению больных почечно-клеточным раком и нашли свое отражение в клинических рекомендациях Минздрава России и практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). В представленной статье приведены ключевые тезисы обновлённых текстов этих изданий.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, клинические рекомендации, практические рекомендации

Для цитирования: Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: почечно-клеточный рак. Современная Онкология. 2023;25(2):151–154. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202104

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Updates in urologic oncology guidelines: renal cell carcinoma. A review

Maria I. Volkova^{1,2}, Dmitry A. Nosov³, Boris Ya. Alekseev^{4,5}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²City Clinical Oncology Hospital №1, Moscow, Russia;

³Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁴Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

⁵National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

The results of several completed studies have led to a change in approaches to treating renal cell carcinoma (RCC) and are reflected in the clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia and the practical guidelines of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO). The article presents the key points of these updates.

Keywords: renal cell carcinoma, clinical guidelines, practical guidelines

For citation: Volkova MI, Nosov DA, Alekseev BYa. Updates in urologic oncology guidelines: renal cell carcinoma. A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):151–154. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202104

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Волкова Мария Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач онкологического отделения №8 ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Носов Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., рук. онкологического отделения ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». ORCID: 0000-0001-8415-5197

Алексеев Борис Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ, зам. ген. дир. по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-3398-4128

✉ **Maria I. Volkova** – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Dmitry A. Nosov – D. Sci. (Med.), Prof., Central Clinical Hospital with a Polyclinic. ORCID: 0000-0001-8415-5197

Boris Ya. Alekseev – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Biotechnological University, National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-3398-4128

Результаты ряда завершенных исследований привели к изменению подходов к лечению больных почечно-клеточным раком (ПКР) и нашли свое отражение в клинических рекомендациях Минздрава России (КР МЗ)¹ [1] и практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии – RUSSCO (ПР RUSSCO)² [2]. В представленной статье приведены ключевые тезисы обновленных текстов этих изданий.

Обследование пациентов с подозрением на ПКР проводится с целью определения нефрометрических характеристик первичной опухоли, а также выявления регионарных и отдаленных метастазов. Стандартным методом диагностики и стадирования рака почки является мультиспиральная четырехфазная компьютерная томография (КТ) забрюшинного пространства, брюшной и грудной полостей с внутривенным болюсным контрастированием. Больным с костными симптомами выполняется радиоизотопное исследование костей скелета. При необходимости может производиться дополнительное исследование зон повышенного накопления радиофармпрепарата с помощью рентгенографии, однофотонно-эмиссионной томографии, КТ или магнитно-резонансной томографии. Больным с обшемозговыми и/или очаговыми неврологическими симптомами рекомендуется магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением. Диагностическая эффективность позитронно-эмиссионной томографии, объединенной с КТ, с любыми трейсерами при ПКР неизвестна, метод не рекомендован к применению в рутинной практике.

Морфологическая верификация новообразования почечной паренхимы и/или отдаленных метастазов требуется для определения гистологического варианта опухоли перед назначением системной противоопухолевой терапии, при планировании аблативных методов лечения или динамического наблюдения у пациентов с малыми опухолями почек, а также у больных с множественными злокачественными новообразованиями для дифференциальной диагностики источника диссеминации.

Первичный неметастатический ПКР

Стандартным методом лечения неметастатического ПКР (нПКР) является хирургический. При клинически локализованных формах ПКР (стадии cT1-T2N0M0) методом выбора является резекция почки при условии, что размер и локализация опухолей позволяют выполнить органосохраняющую операцию. Больным клинически локализованным ПКР (стадии cT1-T2N0M0) при новообразованиях, не подходящих для резекции почки, а также пациентам с местнораспространенным раком почки (стадии cT3a-T4N0-1M0) рекомендована радикальная нефрэктомия. Регионарная лимфодиссекция у пациентов с неувеличенными по данным дооперационной КТ и интраоперационной ревизии регионарными лимфоузлами не является обязательной. При наличии увеличенных забрюшинных лимфоузлов со стадиирующей целью выполняется лимфодиссекция. Ипсилатеральная адреналэктомия во время радикальной нефрэктомии при отсутствии изменений надпочечника со стороны поражения по данным дооперационной КТ и интраоперационной ревизии не показана.

Альтернативой хирургическому лечению у отобранных больных нПКР являются абляция, динамическое наблюдение и выжидательная тактика. Радиочастотная или криоабляция опухоли почки могут быть использованы у пациентов с ПКР стадии cT1aN0M0 старше 75 лет и/или имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, обуславливающие ожидаемую продолжительность жизни <5 лет и/или ассоциированные с высоким операционным риском. Проведение стереотаксической лучевой терапии первичной опухоли у больных ПКР в рутинной клинической практике не рекомендовано.

Факторы риска IMDC	Факторы риска MSKCC
1. Время от диагноза до начала лекарственной терапии <1 года 2. Соматический статус по шкале Карновского <80% 3. Концентрация скорректированного по альбумину уровня сывороточного кальция >ВГН 4. Уровень гемоглобина <НГН 5. Количество нейтрофилов >ВГН 6. Количество тромбоцитов >ВГН	1. Время от диагноза до начала лекарственной терапии <1 года 2. Соматический статус по шкале Карновского <70% 3. Концентрация скорректированного по альбумину уровня сывороточного кальция >ВГН 4. Повышение уровня ЛДГ >1,5 ВГН 5. Уровень гемоглобина <НГН
Прогноз	Количество факторов риска
Благоприятный	0
Промежуточный	1–2
Неблагоприятный	≥3
Примечание. ВГН – верхняя граница нормы, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, НГН – нижняя граница нормы.	

Другим допустимым методом ведения этой категории больных является динамическое наблюдение, подразумевающее регулярную оценку первичной опухоли, а также зон регионарного и отдаленного метастазирования.

При операбельном клинически локализованном или местнораспространенном ПКР стадий cT1-T4N0-1M0 у пациентов, имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, ассоциированные с крайне высоким операционным риском, рекомендуется выжидательная тактика, предполагающая возможность хирургического вмешательства при развитии жизнеугрожающих осложнений первичной опухоли.

Метастатический ПКР

Стандартным методом лечения метастатического ПКР (мПКР) является системная противоопухолевая терапия. Отобранным пациентам помимо лекарственного лечения рекомендованы локальные методы воздействия на первичную опухоль и/или метастазы. Для формирования лечебной тактики при мПКР необходима оценка группы риска IMDC (предпочтительная классификация) или MSKCC (табл. 1).

Локальные методы лечения мПКР

Циторедуктивная нефрэктомия (цНЭ) показана больным мПКР, имеющим минимальное количество факторов риска IMDC или MSKCC, с технически удалимой первичной опухолью, способным перенести хирургическое вмешательство.

Согласно КР МЗ больным группы хорошего прогноза IMDC цНЭ может быть предложена до системной терапии, пациентам группы промежуточного прогноза MSKCC – после индукционной системной терапии, на фоне которой зарегистрирован противоопухолевый эффект. ПР RUSSCO предлагают выполнять первичную цНЭ при 0–1 факторах риска IMDC или MSKCC, резервируя циторедуктивное вмешательство после индукции для пациентов с 2–3 факторами риска, ответивших на лекарственную терапию.

С паллиативной целью цНЭ может быть выполнена пациентам любой прогностической группы при наличии симптомов первичной опухоли, угрожающих жизни, или высоким риске развития жизнеугрожающих осложнений со стороны первичной опухоли.

Тщательно отобранным больным мПКР при наличии потенциально удалимых солитарных или единичных метастазов любой локализации рекомендуется радикальное хирургическое лечение, включающее удаление первичной опухоли одновременно или последовательно с метастатическими очагами.

С паллиативной целью у отобранных больных диссеминированным ПКР допустимо удаление симптомных метастазов в костях или головном мозге. Альтернативой нейро-

¹В настоящее время проходят финальное согласование в Минздраве России.

²Действующие практические рекомендации.

Таблица 2. Первая линия терапии сПКР Table 2. First-line therapy for clear cell renal cell carcinoma (RCC)						
Прогноз IMDC	Режимы предпочтения		Альтернативные режимы		Допустимые режимы	
	КР МЗ	ПР RUSSCO	КР МЗ	ПР RUSSCO	КР МЗ	ПР RUSSCO
1-я линия терапии сПКР						
Благоприятный	Пембролизумаб + акситиниб Ниволумаб + кабозантиниб Авелумаб + акситиниб Пембролизумаб + лenvатиниб	Пембролизумаб + лenvатиниб Ниволумаб + кабозантиниб	Пазопаниб Сунитиниб	Пембролизумаб + акситиниб Авелумаб + акситиниб	–	Пазопаниб Сунитиниб
Промежуточный и неблагоприятный	Ниволумаб + ипилимумаб Пембролизумаб + акситиниб Пембролизумаб + лenvатиниб Ниволумаб + кабозантиниб		Авелумаб + акситиниб Кабозантиниб		–	–
1-я линия терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой						
Все	Ниволумаб + кабозантиниб		Пембролизумаб + акситиниб Авелумаб + акситиниб Пембролизумаб + лenvатиниб	Пембролизумаб + акситиниб Авелумаб + акситиниб	–	–
Промежуточный и неблагоприятный	Ниволумаб + ипилимумаб Ниволумаб + кабозантиниб				–	–
1-я линия терапии папиллярного ПКР						
Все	Кабозантиниб		Пембролизумаб Ниволумаб + ипилимумаб Сунитиниб Эверолимус	Пембролизумаб Ниволумаб + ипилимумаб Сунитиниб	–	Эверолимус
1-я линия терапии рака собирательных трубочек						
Все	Не предусмотрено	Гемцитабин + цисплатин или карбоплатин	–	–	–	–

хирургическому лечению может служить стереотаксическая лучевая терапия солитарных, единичных и клинически проявляющихся метастазов в головном мозге. С целью снижения интенсивности боли и улучшения качества жизни у пациентов с генерализованным ПКР и интенсивным болевым синдромом, обусловленным костными метастазами, может использоваться лучевая терапия.

Системная противоопухолевая терапия ПКР Периоперационная терапия

Неoadъювантная и адъювантная системная терапия большим нПКР, являющимся кандидатами для радикальной нефрэктомии, не показана.

Согласно ПР RUSSCO пациентам с мПКР, подвергнутым радикальному удалению первичной опухоли и метастазов ПКР, может быть назначена адъювантная иммунотерапия пембролизумабом в течение 1 года. КР МЗ подобной опции не предусматривают.

Самостоятельная терапия

Для формирования тактики лекарственной терапии неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного ПКР помимо группы прогноза IMDC необходимо принимать во внимание предшествующую терапию, гистологический вариант ПКР, а также наличие саркоматоидной дифференцировки в опухоли.

Как КР МЗ, так и ПР RUSSCO выделяют предпочтительные, альтернативные и допустимые режимы системной противоопухолевой терапии распространенного ПКР. Мнения панелей экспертов в отношении распределения некоторых лечебных режимов по данным категориям расходятся.

Большим распространенным светлоклеточным ПКР (сПКР), ранее не получавшим лечения, в качестве режимов предпочтения рекомендовано назначение иммунотаргетных или иммуноонкологической комбинаций. В группе благоприятного прогноза IMDC режимами предпочтения являются комбинации ингибиторов белка программируемой клеточной смерти лимфоцитов – 1 (PD-1) и тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ) II поколения – пембролизумаб с лenvатинибом и ниволумаб с кабозантинибом. КР МЗ также относят к предпочтительным режимам комбинации пембролизумаба с акситини-

бом и авелумаба с акситинибом, в то время как ПР RUSSCO считают данные комбинации альтернативными. Монотерапия ТКИ I поколения сунитинибом или пазопанибом резервируются в качестве режима, рекомендованного для пациентов с минимальной опухолевой нагрузкой и/или противопоказаниями к назначению комбинированных режимов (альтернативный режим в КР МЗ или допустимый режим в ПР RUSSCO).

В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC обе панели экспертов признали режимами предпочтения комбинацию ниволумаба с ипилимумабом, а также иммунотаргетные комбинации, основанные на ингибиторах PD-1 (пембролизумаб с акситинибом или лenvатинибом, ниволумаб с кабозантинибом), резервируя комбинацию ингибитора PD-L1 авелумаба с акситинибом в качестве альтернативы наряду с монотерапией кабозантинибом.

Субанализы результатов ряда исследований позволили детализировать рекомендации по лечению распространенного ПКР с саркоматоидной дифференцировкой. Для данной категории больных режимами предпочтения являются комбинации, основанные на ниволумабе (ниволумаб с ипилимумабом или кабозантинибом). В качестве альтернативы возможно назначение пембролизумаба или авелумаба с акситинибом. КР МЗ также относят к альтернативным комбинацию пембролизумаба с лenvатинибом, не вошедшую в ПР RUSSCO.

Результаты нескольких небольших исследований позволили сформулировать рекомендации по назначению распространенного папиллярного ПКР. В качестве режима предпочтения для данной категории пациентов резервируется монотерапия кабозантинибом. Альтернативными режимами являются монотерапия пембролизумабом, комбинированная иммунотерапия ниволумабом с ипилимумабом, а также монотерапия сунитинибом. КР МЗ также относят к альтернативным режимам монотерапию эверолимусом, которая перенесена панелью экспертов ПР RUSSCO в допустимые режимы с очень ограниченными показаниями.

В ПР RUSSCO для больших распространенным раком собирательных трубочек предусмотрено назначение комбинированной химиотерапии, основанной на гемцитабине и препаратах платины – цисплатине или карбоплатине (в зависимости от наличия противопоказаний к цисплатину). КР МЗ подобного раздела не содержат (табл. 2).

Таблица 3. Последующая терапия распространенного ПКР
Table 3. Subsequent treatment of advanced RCC

Терапия ранее	Прогноз IMDC	Режимы предпочтения		Альтернативные режимы		Допустимые режимы	
		КР МЗ	ПР RUSSCO	КР МЗ	ПР RUSSCO	КР МЗ	ПР RUSSCO
2-я линия терапии сПКР							
Анти-VEGF	Все	Ниволумаб Кабозантиниб		Ленватиниб + эверолимус		Акситиниб	
Анти-PD-(L)1 + анти-VEGF	Все	Клинические исследования		Кабозантиниб* Ленватиниб* + эверолимус		–	
Анти-PD-L1 + анти-CTLA-4	Благоприятный	Клинические исследования		Клинические исследования		Сунитиниб Пазопаниб Кабозантиниб Ленватиниб + эверолимус	Сунитиниб Пазопаниб
	Промежуточный и неблагоприятный					Кабозантиниб Ленватиниб + эверолимус	
Цитокины	Все	Акситиниб Пазопаниб	Не предусмотрено	Сунитиниб	Не предусмотрено	–	–
3-я и последующие линии терапии							
Любое	Все	–	Не предусмотрено	–	Не предусмотрено	Эверолимус Сунитиниб Пазопаниб Бевацизумаб с ИФН-α Сорафениб	Не предусмотрено
	Неблагоприятный					Темсиrolимус	
<p>Примечание. VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, PD-(L)1 – белок программируемой клеточной смерти лимфоцитов/лиганд белка программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1-го типа, CTLA-4 – антиген цитотоксического лимфоцита 4; *если не применялись в 1-й линии терапии.</p>							

Больным сПКР, у которых развилась резистентность к антиангиогенной терапии (ТКИ в монорежиме или в комбинации бевацизумаб + интерферон – ИФН), предпочтительно назначение монотерапии ниволумабом или кабозантинибом. В качестве альтернативы возможно проведение терапии комбинацией ленватиниба с эверолимусом. У отдельных пациентов, имеющих противопоказания к использованию режимов предпочтения или альтернативного режима, во 2-й линии допускается назначение акситиниба.

У больных сПКР с резистентностью на фоне или после использования комбинированных режимов в 1-й линии оптимальный лекарственный подход продолжает оставаться предметом клинических исследований. При прогрессировании болезни после назначения иммунотерапевтической комбинации ипилимумаб + ниволумаб возможно использование ТКИ: сунитиниба, пазопаниба, кабозантиниба или ленватиниба с эверолимусом. ПР RUSSCO резервируют ТКИ I поколения (сунитиниб и пазопаниб) для пациентов, не имеющих факторов риска, а ТКИ II поколения (кабозантиниб и ленватиниб в комбинации с эверолимусом) – для больших групп промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC. КР МЗ не детализируют критерии селекции кандидатов для ТКИ I или II поколения после комбинированной иммунотерапии.

В случае прогрессирования болезни на фоне комбинации ТКИ с анти-PD-1/PD-L1 агентами оптимальный выбор терапии для последующей линии остается неизученным. В этих случаях возможной опцией является назначение кабозантиниба или комбинации ленватиниба + эверолимус, если данные препараты не использовались ранее. В качестве допустимых режимов возможно использование других ТКИ, которые ранее не использовались.

В КР МЗ сохранился раздел, посвященный лечению цитокин-резистентного ПКР. В качестве режимов предпочтения для больных, ранее получавших цитокины, рекомендуется

назначение акситиниба или пазопаниба, сунитиниб резервируется в качестве альтернативы.

Также КР МЗ упоминают о возможности последующего лечения пациентов, ранее получавших две и более линии терапии, с применением эверолимуса, сунитиниба, пазопаниба, бевацизумаба с ИФН-α или сорафениба, а также темсиrolимуса у больных группы неблагоприятного прогноза (табл. 3). По мнению панели экспертов ПР RUSSCO, в настоящее время роль комбинации бевацизумаба с ИФН-α, сорафениба, темсиrolимуса и эверолимуса в последовательной терапии распространенного ПКР представляется крайне сомнительной.

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.



Статья поступила в редакцию /
The article received: 20.12.2022
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 27.03.2023

OMNIDOCTOR.RU

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации МЗ РФ. Рак паренхимы почки. Режим доступа: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>. Ссылка активна на 15.12.2022 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cancer of the parenchyma of the kidney. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>. Accessed: 15.12.2022 (in Russian)].
2. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022;12:579-88* [Volkova MI, Alekseyev BYa, Gladkov OA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniu pochechnokletochnogo raka. *Zlokachestvennyye opukhali: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2022;12:579-88* (in Russian)].



Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: уротелиальный рак

М.И. Волкова^{1,2}, Б.Я. Алексеев^{3,4}, О.А. Гладков⁵

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

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

⁵ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия

Аннотация

Рекомендации по лекарственной терапии уротелиального рака претерпели ряд существенных изменений как за счет появления новых данных клинических исследований, так и вследствие коррекции инструкций по применению некоторых лекарственных препаратов, зарегистрированных по данному показанию в Российской Федерации. Мнения панелей экспертов, формирующих клинические рекомендации Минздрава России и практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), в отношении ряда позиций разошлись. В представленной статье приведены ключевые тезисы обновленных текстов этих документов.

Ключевые слова: уротелиальный рак, клинические рекомендации, практические рекомендации

Для цитирования: Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А. Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: уротелиальный рак. Современная Онкология. 2023;25(2):155–158. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202105

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Updates in urologic oncology guidelines: urothelial carcinoma. A review

Maria I. Volkova^{1,2}, Boris Ya. Alekseev^{3,4}, Oleg A. Gladkov⁵

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²City Clinical Oncology Hospital №1, Moscow, Russia;

³Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁵Oncology Clinic EVIMED, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Guidelines for drug therapy of urothelial cancer (UC) have had several significant updates since new data from clinical studies became available and due to updates of labels for certain drugs approved for this indication in the Russian Federation. Opinions of expert panels developing clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia and practical guidelines of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) were divided over several positions. The article presents the key points of these updates.

Keywords: urothelial carcinoma, clinical guidelines, practical guidelines

For citation: Volkova MI, Alekseev BYa, Gladkov OA. Updates in urologic oncology guidelines: urothelial carcinoma. A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):155–158. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202105

В настоящее время в России доступны следующие рекомендации, касающиеся лечения больных уротелиальным раком (УР): клинические рекомендации Минздрава России (КР МЗ)¹ и практические рекомендации Российского общества клинической онкологии – RUSSCO (ПР RUSSCO) по лечению рака мочевого пузыря [1, 2], КР МЗ по лечению УР верхних мочевыводящих путей, а также КР МЗ по лечению рака уретры [3, 4], часть которых касает-

ся пациентов с уротелиальной карциномой данной локализации. Следует отметить, что рекомендации по лекарственной терапии УР претерпели ряд существенных изменений как за счет появления новых данных клинических исследований, так и вследствие коррекции инструкций по применению некоторых лекарственных препаратов, зарегистрированных по данному показанию в Российской Федерации. Мнения панелей экспертов, формирующих клинические ре-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Волкова Мария Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач онкологического отделения №8 ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

✉ **Maria I. Volkova** – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

¹Находятся на финальном согласовании в Минздраве России.

комендации КР МЗ и ПР RUSSCO, в отношении ряда позиций разошлись. В представленной статье приведены ключевые тезисы обновленных текстов этих изданий.

Неметастатический рак мочевого пузыря Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

Стандартным подходом к лечению немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (нмРМП) является трансуретральная резекция (ТУР), при этом больным с категорией pT1, G3 (high grade, HG) и пациентам, подвергнутым неполному удалению опухоли, а также при отсутствии мышечного слоя в препарате показана повторная ТУР мочевого пузыря.

Всем больным после ТУР мочевого пузыря показана немедленная внутривезикулярная инстилляция противоопухолевого антибиотика (доксорубин или митомицин С). Для выбора дальнейшей тактики ведения необходима стратификация больных нмРМП в группы риска (табл. 1).

Пациентам групп промежуточного и высокого риска после ТУР мочевого пузыря и однократной инстилляции химиопрепарата рекомендуется адъювантная внутривезикулярная терапия. Согласно ПР RUSSCO для адъювантного лечения следует применять вакцину БЦЖ (6 еженедельных инстилляций с последующей поддерживающей терапией в течение 12 мес в группе промежуточного и 36 мес – в группе высокого риска). КР МЗ допускают использование противоопухолевых антибиотиков (доксорубин и митомицин С) в качестве менее желательной альтернативы внутривезикулярной БЦЖ-терапии в группе промежуточного прогноза, а также позволяют назначение 1- и 3-летнего курсов поддерживающей внутривезикулярной иммунотерапии в группе как промежуточного, так и высокого риска.

Отобранными пациентам с нмРМП показано выполнение радикальной цистэктомии (ЦЭ). Незамедлительная органосохраняющая операция рекомендована больным группы высочайшего риска (см. табл. 1), ранняя радикальная ЦЭ – пациентам с БЦЖ-рефрактерными опухолями.

Больным с carcinoma in situ (CIS) мочевого пузыря показано проведение индукционной и поддерживающей внутривезикулярной БЦЖ-терапии. При БЦЖ-рефрактерной CIS независимо от наличия папиллярной опухоли допустимо назначение системной иммунотерапии пембролизумабом.

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

Радикальная ЦЭ с различными методами деривации мочи остается стандартным подходом к лечению мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (миРМП). Неoadъювантная комбинированная химиотерапия (ХТ), основанная на цисплатине, показана пациентам, способным ее перенести. В качестве рекомендованных режимов фигурируют гемцитабин, цисплатин (GC); метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин (MVAC); высокодозный MVAC; а также метотрексат, цисплатин, винбластин (MCV). Желательно проведение 3–4 циклов неoadъювантной ХТ (НХТ).

Адъювантная ХТ (АХТ) в тех же режимах резервируется для пациентов с миРМП, не получавших НХТ. Согласно ПР RUSSCO АХТ может использоваться после радикальной ЦЭ у пациентов с категориями pT3-T4 или pN+. КР МЗ допускают проведение АХТ соматически сохранным больным миРМП pT2-4N0/+M0R0, способным перенести не менее 4 курсов ХТ.

Пациентам с миРМП группы высокого риска рецидива pT2-4N0/+M0R0 независимо от статуса PD-L1 и проведения НХТ показано назначение адъювантной иммунотерапии ниволумабом в течение 1 года. В ПР RUSSCO указано, что ниволумаб следует назначать пациентам, не являющим-

Таблица 1. Группы риска нмРМП
Table 1. Risk groups for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)

Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
Папиллярная уротелиальная неоплазия низкого злокачественного потенциала Уротелиальная карцинома low-grade • Та и • ≤3 см • солитарная	Уротелиальная карцинома low-grade • T1 или • >3 см или • мультифокальная или • рецидив в течение <1 года	Уротелиальная карцинома high-grade • CIS или • T1 или • >3 см или • мультифокальная Очень высокий риск Резистентность к БЦЖ Вариантная гистология Лимфоваскулярная инвазия Поражение простатической уретры

ся кандидатами для АХТ (получавшим НХТ или неспособным перенести АХТ).

ПР RUSSCO не рассматривают возможность назначения предоперационной лучевой терапии (ЛТ) кандидатам для радикальной ЦЭ. КР МЗ упоминают о возможности выполнения радикальной ЦЭ ранее облученным пациентам. Адъювантная ЛТ резервируется для отобранных больных с высоким риском рецидива после ЦЭ (согласно КР МЗ – при категориях pT3b-T4 или R+; согласно ПР RUSSCO – при категориях pT3b-T4 или N+ или R+).

Альтернативой радикальной ЦЭ у отобранных больных миРМП может служить трехмодальное лечение, включающее максимально возможную ТУР опухоли мочевого пузыря и химиолучевую терапию (ХЛТ). КР RUSSCO также упоминают возможность проведения ЛТ с использованием модификаторов гипоксии (карбоген или никотинамид) в качестве альтернативы цитостатической радиомодификации. Согласно КР МЗ трехмодальное лечение может быть проведено пациентам с солитарной опухолью мочевого пузыря, не вовлекающей его шейку, категорией pT2a-T2b, грейдом G1-2 или LG, отсутствием гидронефроза, обусловленного опухолью, хорошей функцией мочевого пузыря до лечения, нормальным уровнем простатического специфического антигена, отсутствием операций/ЛТ на области мочевого пузыря и простаты в анамнезе, отсутствием стриктуры уретры, а также при противопоказаниях к радикальной ЦЭ.

ПР RUSSCO упоминают о возможности назначения АХТ после трехмодального лечения; данная опция в КР МЗ не предусмотрена.

Неметастатический УР верхних мочевыводящих путей

Принципы лечения неметастатического рака верхних мочевыводящих путей (нмРВМП) отражены в КР МЗ. Данный раздел в ПР RUSSCO не предусмотрен. Стандартным подходом при нмРВМП является хирургическое лечение, объем которого определяется локализацией, глубиной инвазии, грейдом, а также размерами и количеством опухолей.

Органосохраняющее хирургическое лечение в объеме эндоскопической или перкутанной электрорезекции, электрокоагуляции или лазерной коагуляции опухоли рекомендовано пациентам с солитарной опухолью верхних мочевыводящих путей менее 1,5 см, имеющей строение папиллярного УР LG и соответствующей категориям cTa-T1.

Выполнение резекции мочеточника допустимо при уротелиальных карциномах верхней и средней трети мочеточника категорий Ta-T1 LG, локализация и размеры которых не позволяют выполнить радикальное эндоскопическое хирургическое вмешательство, а также при раке нижней трети мочеточника независимо от категории T и грейда.

Информация об авторах / Information about the authors

Алексеев Борис Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО РосБИОТЕХ, зам. ген. дир. по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-3398-4128

Гладков Олег Александрович – д-р мед. наук, дир. Медицинского онкологического центра ООО «ЭВИМЕД». ORCID: 0000-0003-1367-2079

Boris Ya. Alekseev – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Biotechnological University, National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-3398-4128

Oleg A. Gladkov – D. Sci. (Med.), Oncology Clinic EVIMED. ORCID: 0000-0003-1367-2079

Таблица 2. Рекомендации по 1-й линии лекарственной терапии распространенного УР Table 2. Guidelines for the first-line drug therapy for advanced urothelial cancer (UC)		
Группа	Режим предпочтения	Альтернативный режим
КР МЗ по 1-й линии лекарственной терапии		
Нет противопоказаний к цисплатину ¹	GC MVAC ddMVAC	GC + атезолизумаб
Есть противопоказания к цисплатину, нет противопоказаний к карбоплатину ² , PD-L-	CarboGem	CarboGem + атезолизумаб
Есть противопоказания к цисплатину, нет противопоказаний к карбоплатину ² , PD-L+	CarboGem Атезолизумаб ³ Пембролизумаб ⁴	CarboGem + атезолизумаб
Есть противопоказания к препаратам платины	Доцетаксел Паклитаксел Гемцитабин	Атезолизумаб Пембролизумаб
При контроле над опухолью после 4–6 циклов ХТ, основанной на препарате платины	Авелумаб	Не предусмотрен
ПР RUSSCO по 1-й линии лекарственной терапии		
Нет противопоказаний к цисплатину ¹	GC MVAC ddMVAC PCG	Не предусмотрен
Есть противопоказания к цисплатину, нет противопоказаний к карбоплатину ² , PD-L-	CarboGem	Не предусмотрен
Есть противопоказания к цисплатину, нет противопоказаний к карбоплатину ² , PD-L+	CarboGem	Атезолизумаб ³ Пембролизумаб ⁴
Есть противопоказания к препаратам платины	Атезолизумаб Пембролизумаб	Не предусмотрен
При контроле над опухолью после 4–6 циклов ХТ, основанной на препарате платины	Авелумаб	Не предусмотрен
¹ ЕСОГ>1, СКФ≤60 мл/мин/1,73 м ² , снижение слуха ≥2-й степени, периферическая нейропатия ≥2-й степени, сердечная недостаточность класса III NYHA; ² критерии включения в рандомизированное клиническое исследование EORTC 30986 (ЕСОГ>2; СКФ<30 мл/мин/1,73 м ² ; ЕСОГPS 2 и СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²); ³ для атезолизумаба положительной является экспрессия ≥5% по шкале IC; ⁴ для пембролизумаба положительной является экспрессия ≥10% по шкале CPS.		

Радикальная нефроректомия с резекцией устья мочеточника (РНУ) показана при опухолях собирательной системы почки, верхней и средней третей мочеточника cT>T1 и/или HG, а также при отсутствии технической возможности выполнения органосохраняющих операций. Во время РНУ при нмРВМП cT2-T4 и/или HG рекомендовано выполнить удаление забрюшинных лимфоузлов.

Лечебная тактика может быть скорректирована в зависимости от наличия облигатных показаний к органосохраняющему лечению и коморбидного фона пациента. Органосохраняющее лечение может быть предложено больным с двусторонними опухолями верхних мочевыводящих путей, опухолями собирательной системы или мочеточника единственной или единственной функционирующей почки, тяжелой хронической болезнью почек, наследственными синдромами, ассоциированными с высоким риском развития опухолей верхних мочевыводящих путей, прежде всего синдромом Линча.

Больным, подвергнутым РНУ или органосохраняющему хирургическому лечению нмРВМП, показана однократная внутрипузырная инстилляция митомицина С или доксорубицина. Рутинное назначение адъювантной внутриполостной терапии (введение противоопухолевых препаратов в собирательную систему почки или мочеточник) после хирургического вмешательства не показано.

Допустимо проведение НХТ, основанной на препаратах платины, отобранным больным нмРВМП pT3-T4 и/или pN+,

у которых техническая возможность радикального удаления опухолевых масс представляется сомнительной. После радикального хирургического лечения нмРВМП высокого риска прогрессирования (pT3-T4 и/или pN+) рекомендуется проведение адъювантной терапии. В качестве возможных опций рассматриваются использование ХТ гемцитабином и препаратом платины или назначение однолетней адъювантной терапии ниволумабом (независимо от статуса PD-L1 и проведения НХТ). Рутинное назначение адъювантной ЛТ не показано.

Неметастатический УР уретры

Принципы лечения неметастатического УР уретры отражены в КР МЗ. Данный раздел в ПР RUSSCO не предусмотрен.

Неметастатический УР уретры у женщин

У пациенток с неметастатическим раком уретры рассматривается возможность применения трех лечебных подходов: хирургического удаления новообразования, проведения ЛТ или ХЛТ. При поверхностных (cT1) опухолях дистальной уретры <1 см у женщин рекомендуется хирургическое удаление новообразования или ЛТ в монорежиме. При раке дистальной уретры категории T1 и размерах новообразования от 1 до 4 см показано проведение внутриполостной или внутритканевой брахитерапии с использованием 1 или 2 имплантов ¹⁹²Ir в сочетании с наружным облучением зоны опухоли и последующим хирургическим удалением резидуальной опухоли при неполном эффекте проведенного облучения. Женщинам с раком уретры категории cT1 при размерах новообразования, превышающих 4 см, а также при опухолях категорий cT2-T4 рекомендуется проведение комбинированного лечения (ХЛТ или НХТ с последующим удалением резидуальной опухоли). Больным с неполным эффектом ЛТ/ХЛТ рекомендовано удаление резидуальной опухоли через 4–6 нед после завершения облучения. Объем операции может включать резекцию уретры или уретрэктомии с цистостомией. Выполнение тазовой лимфаденэктомии во время удаления первичной опухоли показано только при наличии увеличенных лимфатических узлов.

Неметастатический УР уретры у мужчин

Основным методом лечения мужчин с немышечно-инвазивным УР уретры является ТУР мочеиспускательного канала. В некоторых случаях допустимо выполнение сегментарных резекций уретры. Мужчинам с мышечно-инвазивным УР дистальной уретры показано радикальное хирургическое вмешательство в объеме дистальной резекции уретры при категории cT2 или ампутации полового члена при категории cT3. Пациентам с уротелиальной карциномой бульбомембранозного отдела уретры cT2-4 показано комбинированное лечение, включающее НХТ с последующим хирургическим вмешательством. Объем операции определяется индивидуально и может заключаться в выполнении экстирпации полового члена, цистостомии; эмаскуляции, цистостомии; экстирпации полового члена, простатэктомии, цистостомии; цистпростатэктомии с уретрэктомией и деривацией мочи по Бриккеру. Выполнение паховой и тазовой лимфаденэктомии показано только пациентам с увеличенными лимфатическими узлами.

В качестве НХТ у пациентов без противопоказаний к цисплатину применяются режимы ХТ, имеющие доказанную эффективность при УР мочевого пузыря: MVAC; MCV; GC; гемцитабин, паклитаксел, цисплатин (GTC); при противопоказаниях к цисплатину используются режимы на основе карбоплатина (GemCarbo).

Распространенный УР

Стандартом лечения распространенных форм уротелиальной карциномы является системная противоопухолевая терапия, режим которой определяется на основании

Таблица 3. Рекомендации по 2-й линии лекарственной терапии распространенного УР
Table 3. Guidelines for the second-line drug therapy for advanced UC

Группа	Режим предпочтения	Альтернативный режим
КР МЗ по 2-й линии лекарственной терапии		
ХТ, основанная на препаратах платины, ранее	Пембролизумаб	Атезолизумаб Ниволумаб Винфлуинин Паклитаксел Доцетаксел
ХТ, основанная не на препаратах платины, ранее	Атезолизумаб	Винфлуинин
Иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек ранее	Режимы ХТ, не использованные ранее или использованные за 12 и более мес до прогрессирования, с достигнутым эффектом или стабилизацией	
ПР RUSSCO по 2-й линии лекарственной терапии		
ЕСОГ 0–1, ХТ ранее	Пембролизумаб	Ниволумаб Гемцитабин, паклитаксел Ранее продемонстрировавшая эффективность комбинация, использованная ≥12 мес назад Винфлуинин Гемцитабин Паклитаксел Доцетаксел
ЕСОГ ≥2, ХТ ранее	Пембролизумаб	Ниволумаб

предшествующего лечения, соматического статуса пациента и почечной функции, уровня экспрессии PD-L1 в опухоли, а также ряда других факторов. Выбор 1-й линии лечения определяется наличием противопоказаний к назначению препаратов платины.

В 1-й линии терапии ПР RUSSCO и КР МЗ резервируют режимы, содержащие дисплатин (GC, MVAC, высокодозный MVAC, PCG), для больных с отсутствием следующих признаков: ECOG >1; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤60 мл/мин/1,73 м²; снижение слуха ≥2-й степени; периферическая нейропатия ≥2-й степени; сердечная недостаточность класса III по шкале New York Heart Association. При этом PCG не входит в список рекомендованных комбинаций КР МЗ. Для пациентов без противопоказаний к карбоплатину, включающих ECOG >2 или СКФ <30 мл/мин/1,73 м² или ECOG 2 и СКФ <60 мл/мин/1,73 м², резервируется карбоплатин с гемцитабином (CarboGem). При наличии гиперэкспрессии PD-L1 в опухоли пациентам с противопоказаниями к дисплатину может назначаться иммунотерапия пембролизумабом (при экспрессии ≥10% по шкале CPS) или атезолизумабом (при экспрессии ≥5% по шкале IC). В КР МЗ в качестве альтернативы режимам, основанным на препаратах

платины, рассматривается иммунохимиотерапия (GC или CarboGem в комбинации с атезолизумабом), однако в 2022 г. данное показание отозвано из инструкции к атезолизумабу. Монотерапия таксанами или гемцитабином резервируется для больных с противопоказаниями к любым препаратам платины. Альтернативой монохимиотерапии у данной категории пациентов служит иммунотерапия пембролизумабом или атезолизумабом независимо от статуса PD-L1 в опухоли. Больные, достигшие контроля над опухолью на фоне ХТ, основанной на препаратах платины, являются кандидатами для назначения поддерживающей иммунотерапии авелумабом (табл. 2).

В качестве препарата выбора после ХТ, основанной на препаратах платины, КР МЗ рассматривают пембролизумаб, менее желательной альтернативой которому могут служить монохимиотерапия (таксаны, винфлуинин) или иммунотерапия другими ингибиторами PD-L1 (атезолизумаб, ниволумаб). После ХТ, основанной не на препаратах платины, рекомендован атезолизумаб, альтернативой которому является винфлуинин. После иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек допустимо применение режимов ХТ, не использованных ранее или назначавшихся за 12 и более мес до прогрессирования и позволивших добиться контроля над опухолью. Согласно ПР RUSSCO режимом выбора 2-й линии после ХТ является монотерапия пембролизумабом. В качестве альтернативы рассматривается возможность назначения ниволумаба, комбинированной ХТ (гемцитабин, паклитаксел или ранее продемонстрировавшая эффективность комбинация, использованная ≥12 мес назад) или монохимиотерапии (винфлуинин, гемцитабин, паклитаксел, доцетаксел); табл. 3.

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2022;12:589–606 [Gladkov OA, Zukov RA, Matveev VB, et al. *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka mochevogo puzrya. Zlokachestvennyie opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2*. 2022;12:589–606 (in Russian)].
2. Клинические рекомендации МЗ РФ. Рак мочевого пузыря. Режим доступа: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>. Ссылка активна на 10.12.2022 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Bladder cancer. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>. Accessed: 10.12.2022 (in Russian)].
3. Клинические рекомендации МЗ РФ. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей. Режим доступа: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>. Ссылка активна на 10.12.2022 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Urothelial cancer of the upper urinary tract. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>. Accessed: 10.12.2022 (in Russian)].
4. Клинические рекомендации МЗ РФ. Рак уретры. Режим доступа: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>. Ссылка активна на 10.12.2022 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Urethral cancer. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>. Accessed: 10.12.2022 (in Russian)].



Статья поступила в редакцию /
The article received: 20.12.2022
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 27.03.2023

OMNIDOCTOR.RU



Помалидомид в терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы

С.В. Семочкин✉

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Помалидомид – иммуномодулирующий препарат III генерации, занявший прочное место в терапии рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломы, в том числе у пациентов с устойчивостью к леналидомиду (R). Синергизм противоопухолевого действия получен при комбинировании помалидомидом с дексаметазоном (схема Pd), ингибиторами протеасом и моноклональными антителами, направленными против рецепторов CD38 и SLAMF7. Дозолимитирующей токсичностью помалидомидом является нейтропения. Данные по фармакокинетике указывают на существование прямой корреляции между опухолевой нагрузкой и концентрацией помалидомидом в тканях. Преодоление резистентности к R рассматривается в качестве ключевого преимущества помалидомидом при разработке триплетов, которые можно использовать во 2-й и последующих линиях лечения рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломы. В исследовании 3-й фазы OPTIMISM было 70% пациентов с устойчивостью к R. Рандомизацию проводили на терапию VPd (бортезомиб-Pd) и Vd (бортезомиб, дексаметазон). Схема Vd в качестве контроля реализована еще в двух близких исследованиях 3-й фазы ENDEAVOR (карфилзомиб, дексаметазон – Kd) и CASTOR (даратумумаб, Vd – DVd). Применительно к выборке пациентов с резистентностью к R медиана выживаемости без прогрессирования в исследовании OPTIMISM для триплета VPd составила 9,5 мес, в CASTOR для DVd – 9,3 мес и в ENDEAVOR для Kd – 8,6 мес. В исследовании ICARIA-MM (фаза 3, резистентность к R – 94%) доказано преимущество включения в триплет изутаксимаба – Isa (медиана выживаемости без прогрессирования – 11,1 мес для Isa-Pd и 5,9 мес для Pd; $p < 0,0001$). Близкие данные получены в ходе проведения исследования ELOQUENT-3 (фаза 2, резистентность к R – 90%) другого моноклонального антитела – элотузаумаба – E (10,3 мес – EPd против 4,7 мес – Pd; $p = 0,008$). В исследовании APOLLO (фаза 3, резистентность к R – 80%) подтверждена эффективность триплета с даратумумабом – D (12,4 мес – DPd против 6,9 мес – Pd; $p = 0,0018$). Акцент в данном литературном обзоре сделан на рассмотрении схем лечения, имеющих актуальное прикладное значение для клинической практики в России.

Ключевые слова: множественная миелома, иммуномодулирующие препараты, леналидомид, помалидомид

Для цитирования: Семочкин С.В. Помалидомид в терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы. Современная Онкология. 2023;25(2):159–166. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202255

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Pomalidomide in the management of relapsed/refractory multiple myeloma: A review

Sergey V. Semochkin✉

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Pomalidomide is a third-generation immunomodulatory drug that has taken an important place in the management of relapsed/refractory multiple myeloma including in patients with resistance to lenalidomide (R). Synergism of antitumor activity was obtained by combining pomalidomide with dexamethasone (Pd), proteasome inhibitors, and monoclonal antibodies directed against CD38 and SLAMF7 receptors. The dose-limiting toxicity of pomalidomide is neutropenia (48–60% grade ≥ 3 for a dose of 4 mg/day). Overcoming resistance to R is seen as a key benefit of pomalidomide in the development of triplets that can be used in 2nd and subsequent lines of relapsed/refractory multiple myeloma treatment. In OPTIMISM study (phase III), 70% of patients were R resistant. Randomization was performed on VPd (bortezomib-Pd) and Vd (bortezomib, dexamethasone) therapy. Vd as control was implemented in two related phases III trials ENDEAVOR (carfilzomib, dexamethasone) and CASTOR (daratumumab-Vd). For patients with resistance to R, the median progression-free survival was 9.5 mon for VPd in OPTIMISM; 9.3 mon in CASTOR (resistant to R 21%) for DVd, and 9.3 mon in ENDEAVOR (21%) for Kd – 8.6 mon. The ICARIA-MM study (phase 3, resistance to R – 94%) demonstrated the benefit of incorporating isutaximab into the triplet (median progression-free survival 11.1 and 5.9 mon for Isa-Pd and Pd respectively; $p < 0.0001$). Similar data were obtained in the ELOQUENT-3 study (phase II, resistance to R – 90%) for elotuzumab (10.3 and 4.7 mon for EPd and Pd respectively; $p = 0.008$). In the APOLLO study (phase III, resistance to R – 80%), the efficacy of the triplet with daratumumab was confirmed (12.4 and 6.9 mon for DPd and Pd respectively; $p = 0.0018$). In the present review, the focus is on the consideration of treatment regimens that are of relevance to Russian clinical practice.

Keywords: multiple myeloma, immunomodulatory drugs, lenalidomide, pomalidomide

For citation: Semochkin SV. Pomalidomide in the management of relapsed/refractory multiple myeloma: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):159–166. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202255

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Семочкин Сергей Вячеславович** – д-р мед. наук, проф., зав. группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: semochkin_sv@rsmu.ru; ORCID: 0000-0002-8129-8114

✉ **Sergey V. Semochkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: semochkin_sv@rsmu.ru; ORCID: 0000-0002-8129-8114

Появление новых препаратов кардинальным образом изменило подходы и алгоритмы терапии множественной миеломы (ММ) [1]. Иммуномодулирующие препараты (IMiDs), ингибиторы протеасом (ИП) и моноклональные антитела к CD38 и SLAMF7 в различных комбинациях прочно вошли в протоколы терапии ММ 1-й и последующих линий. Как результат произошло увеличение общей выживаемости (ОВ), что повсеместно демонстрируют популяционные исследования [2]. Вместе с тем, несмотря на все достижения терапии, почти каждого пациента с ММ ожидает рецидив независимо от того, какие инновационные препараты он получил исходно [3]. С каждым последующим рецидивом усиливается клональная генетическая гетерогенность опухоли и формируется лекарственная резистентность к большинству препаратов [4].

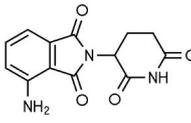
Помалидомид – IMiD III генерации, показавший высокую активность в экспериментальных моделях плазмноклеточных опухолей, рефрактерных к леналидомиду (R), и многочисленных клинических исследованиях. Помалидомид зарегистрирован в России в 2013 г. для лечения взрослых пациентов, которые получили по крайней мере 2 курса терапии, включавших R и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование болезни непосредственно на последней линии терапии или в пределах 60 дней после ее окончания, т.е. для пациентов с так называемой двойной рефрактерностью. Помалидомид работает у пациентов с рефрактерностью к R, тогда как R не дает значимого эффекта в случае рефрактерности к помалидомиду [5]. В последующем комбинация помалидомида и дексаметазона (Pd) стала базой для нескольких тройных схем (триплетов) для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ (PPMM). Данный литературный обзор обобщает данные экспериментальных и клинических исследований помалидомида в терапии ММ. Обзор ограничен рассмотрением схем лечения, имеющих актуальное прикладное значение для российской клинической практики.

Механизм действия помалидомида

Помалидомид, подобно R, представляет собой производное талидомида. В структурном отношении все иммуномодуляторы являются ароматическими аминами, состоящими из одного глутаримидного и одного фталимидного кольца. Отличие помалидомида от талидомида заключается в наличии дополнительной аминогруппы в структуре фталимидного кольца, а от R – присутствии второй оксогруппы (табл. 1). Глутаримидное кольцо одинаково у всех препаратов группы IMiDs и отвечает за взаимодействие со специфичным для него клеточным белком цереблонеом (CRBN) [6].

Общим для всех IMiDs является взаимодействие с CRBN, входящим в ферментный комплекс CRBN E3-убиквитинлигазы [7]. В результате указанного воздействия фермент начинает катализировать убиквитинирование и протеолизическую деградацию отдельных белков, вовлеченных в молекулярный патогенез ряда гематологических опухолей. Вне воздействия IMiDs указанные белки, получившие название неосубстратов, убиквитинированию не подвергаются, а конкретная CRBN E3-убиквитинлигаза функционирует только в отношении своих нормальных субстратных белков. Ключевыми известными неосубстратами в малигнизированных плазматических клетках являются факторы транскрипции В-клеток Ikaros (IKZF1) и Aiolos (IKZF3) [8, 9]. Указанные белки контролируют нормальный В-клеточный лимфопоэз и дифференцировку плазматических клеток [10]. Деплеция Ikaros и Aiolos приводит к подавлению с-Мус и интерферон-регулирующего фактора 4, отвечающих за пролиферацию и выживаемость клеток ММ [11]. Помимо прямого цитостатического эффекта IMiDs подавляют секрецию ряда провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α , интерлейкина (ИЛ)-6 и др., – необходимых для поддержания жизнеспособности клеток ММ [12]. К непрямым противоопухолевым эффектам IMiDs также относят костимуляцию Т-клеток, усиление секреции интерферона γ и ИЛ-2, поддержание пролиферации клональ-

Таблица 1. Базовые характеристики помалидомида
Table 1. Basic characteristics of pomalidomide

Параметры	Помалидомид
Химическая структура	Фталимидное кольцо  Глутаримидное кольцо
Особенности структуры фталимидного кольца	<ul style="list-style-type: none"> • Аминогруппа в 4-м положении • 2 оксогруппы во 2 и 9-м положении
Химическая формула	$C_{13}H_{11}N_3O_4$
Молекулярный вес	273,2
Механизм действия	<ul style="list-style-type: none"> • Индукция протеасомной деградации белков IKZF1/3, ARID2, PLZF1 и ZMYM2 • Прямой цитотоксический эффект • Модулирование клеточного иммунного ответа • Подавление опухолевого микроокружения • Ингибирование костной регенерации
Метаболизм	<ul style="list-style-type: none"> • В печени при участии CYP1A2 и CYP3A4 – 41% • Продукты гидролиза выделяются с мочой – 25%
Типичные НЯ	<ul style="list-style-type: none"> • Нейтропения, тромбоцитопения • Пневмония и другие инфекции • Венозные тромбозэмболические осложнения • Тератогенный эффект
Схемы терапии, основанные на помалидомиде, получившие одобрение в США и ЕС	<ul style="list-style-type: none"> • Pd • Бортезомиб, помалидомид, дексаметазон (VPd)* • Злутузумаб, помалидомид, дексаметазон (EPd) • Изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон (Isa-Pd) • Даратумумаб, помалидомид, дексаметазон (DPd)*
*Схемы VPd и DPd не представлены в актуальных российских клинических рекомендациях по лечению ММ 2020 г. и проекте рекомендаций 2023 г.	

ных Т-лимфоцитов и активацию НК-клеток [13, 14]. Кроме того, помалидомид ингибирующим образом действует на стромальные клетки костного мозга, таким образом опосредованно снижая жизнеспособность опухолевых плазматических клеток [15]. В исследованиях *in vitro* продемонстрирована активность помалидомида на клеточных линиях и животных моделях с устойчивостью к R [16, 17].

Комбинация Pd

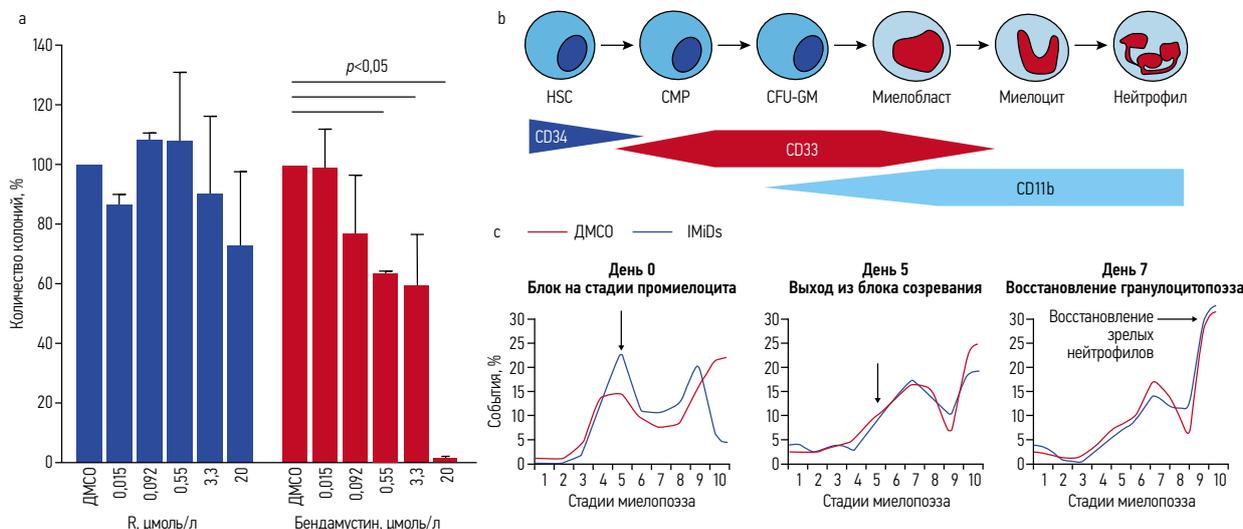
Стандартно помалидомид назначают в дозе 4 мг внутрь с 1 по 21-й день каждого 28-дневного цикла в сочетании с дексаметазоном 40 мг 1 раз в неделю (схема Pd) [18]. Пациентам старше 70–75 лет дозу дексаметазона снижают до 20 мг/нед. В зависимости от выраженности отдельных цитопений в процессе терапии возможна редукция дозы помалидомида. Коррекция дозы помалидомида не требуется при любой степени тяжести миеломной нефропатии. Синергетический эффект получен при комбинировании помалидомида с дексаметазоном (схема Pd) [19].

Максимальная переносимая доза (МПД) помалидомида при постоянном приеме препарата без перерывов в монорежиме составляет 2 мг/сут (цикл 1–28/28). Лимитирующей токсичностью является нейтропения 3–4-й степени, которая возникает у 60% пациентов [20]. Нейтропения, связанная с приемом IMiDs (R, помалидомид), по механизму возникновения отличается от миелотоксического действия алкилирующих агентов, таких как, например, мелфалан или бендамустин (рис. 1).

В представленном эксперименте CD34+ клетки костного мозга здоровых доноров культивировали в течение 3 ч с диметилсульфоксидом (ДМСО), R или бендамустином 2 дня подряд с последующей отмывкой. В отличие от R бендамустин достоверно снижал образование гранулоцитарно-макрофагальных колониеобразующих единиц в культуре. На другом этапе эксперимента те же CD34+ клетки *in*

Рис. 1. IMiDs индуцируют обратимую остановку созревания клеток миелоидного ряда, тогда как алкилирующие цитостатики их необратимо повреждают: *a* – подавление образования колоний CD34+ клетками костного мозга здоровых доноров бендамустином (красные столбики); *b* – схематическая диаграмма демонстрирует 10 стадий миелоидной дифференцировки от гемопоэтической стволовой клетки до зрелого нейтрофила; *c* – влияние культивирования с IMiDs в эксперименте in vitro. Адаптировано из [21].

Fig. 1. IMiDs induces a reversible myeloid maturation arrest while bendamustine induces an irreversible neutrophil cytotoxicity: *a* – inhibition of CD34+ colony formation by bone marrow cells of healthy donors with bendamustine (red bars); *b* – schematic diagram of the cell series with flow cytometry data on CD33 and CD11b expression demonstrates 10 stages of myeloid differentiation from hematopoietic stem cell to mature neutrophil; *c* – the effect of culturing with IMiDs in an in vitro experiment. Adapted from [21].



Примечание. HSC (haematopoietic stem cell) – гемопоэтическая стволовая клетка, CMP (common myeloid progenitor) – общая миелоидная клетка-предшественница, CFU-GM (granulocyte-macrophage colony-forming unit) – GM-КОЕ (гранулоцитарно-макрофагальная колониеобразующая единица).

in vitro культивировали с фактором стволовых клеток, fms-подобной тирозинкиназой 3 и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) для стимуляции созревания миелоидных клеток. Вслед за описанной процедурой клетки культивировали с ДМСО (контроль) или IMiD в течение 14 дней с последующей отмывкой на протяжении 7 дней. Данные, представленные в нижней части графика (см. рис. 1), показывают количество клеток на каждой из 10 стадий созревания через 0, 5 и 7 дней от начала отмывки. В результате за 7 дней перерыва после окончания действия IMiD происходило полное восстановление количества зрелых нейтрофилов.

Таким образом, миелотоксичность IMiDs объясняется обратимым торможением созревания миелоидных клеток и не связана с их непосредственным повреждением. С целью преодоления миелотоксичности точно так же, как и в случае R, после 21-дневного приема помалидомида должен следовать 7-дневный перерыв в лечении (цикл 1–21/28). В силу указанных обстоятельств назначение препаратов Г-КСФ пациентам, получающим IMiDs, выглядит вполне безопасным в любой временной точке.

Данные клинических исследований применения помалидомида

В самом первом исследовании 2-й фазы (n=60) помалидомид назначали в дозе 2 мг в день постоянно в комбинации с дексаметазоном (1–28/28). Не ответившим на 2 мг (n=23) дозу увеличивали до 4 мг в день. В целом ответ получен у 63% пациентов [22]. В следующем исследовании набирали пациентов с условием обязательной рефрактерности к R (n=34). Схему Pd проводили с 2 мг помалидомида в течение 21 дня (1–21/28). Дозу помалидомида не эскалировали. Ответили на лечение 32% больных. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) составила 4,8 мес [23]. И, наконец, в третьем исследовании 2-й фазы участвовали только пациенты с двойной рефрактерностью (n=70) [24]. Последовательно набрано 2 когорты по 35 человек. В 1-й когорте схему Pd (1–28/28) проводили с помалидомидом в дозе 2 мг, а во 2-й – 4 мг в день. В этом исследовании не выявлено достоверных различий между двумя дозовыми когортами ни по частоте общего ответа – 26% против 28%, ни по ВВП – медиана 6,5 (95% доверительный интервал – ДИ 3,9–8,9) мес против

Таблица 2. Особенности метаболизма IMiDs (адаптировано из [27])
Table 2. Features of IMiDs metabolism (adopted from [27])

Препарат	Молекулярный вес	Доля экскретируемого препарата с мочой, %			
		всего	неизмененный	продукты гидролиза	метаболиты (окисленные, конъюгированные)
R	259,3	90,3	81,7	Нет	5,3
Помалидомид	273,2	72,8	2,2	24,8	41,1

3,2 (1,9–8,6) мес. Медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп, а ОВ за 6 мес составила 78% в когорте 2 мг и 67% в когорте 4 мг.

При реализации схемы Pd (1–21/28) МПД помалидомида составляет 4 мг, а начиная с дозы 5 мг/сут значимым становится риск фебрильной нейтропении [25]. В самом большом исследовании 2-й фазы участвовал 221 пациент с РРММ с медианой в 5 линий предшествующего лечения [26]. Больных рандомизировали на терапию Pd (n=113) или на прием только помалидомида (n=108). Доза помалидомида в обоих руках рандомизации составляла 4 мг/сут (1–21/28). В итоге ответ на терапию получен у 33% больных в группе Pd и 18% на монотерапии, медиана ВВП составила 4,2 и 2,7 мес (отношение рисков – ОР 0,68) соответственно. Рефрактерность к бортезомибу или R на результаты не влияла.

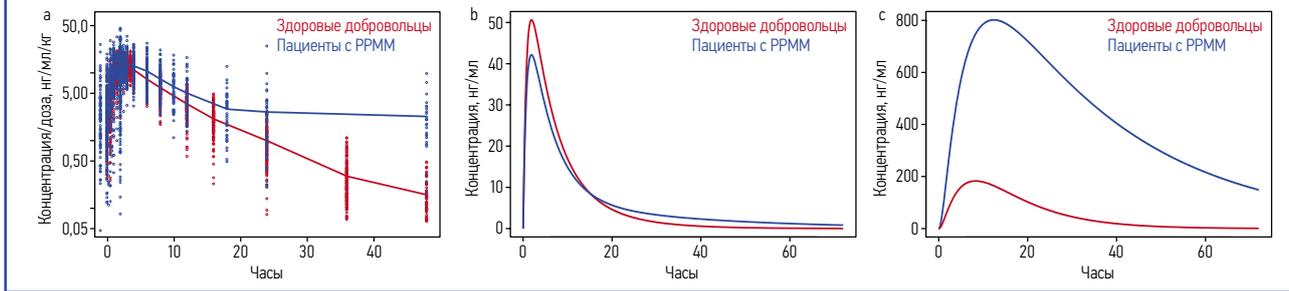
Особенности фармакокинетики помалидомида

Помалидомид метаболизируется преимущественно в печени при участии CYP1A2, CYP3A4 и в минимальной степени – CYP2C19 и CYP2D6 [27]. Часть образующихся при этом метаболитов (41%) экскретируется с мочой, что существенно отличает помалидомид от R, который в основном (82%) выводится с мочой в неизмененном виде (табл. 2).

Изучение популяционной фармакокинетики показывает, что коррекция дозы помалидомида не требуется при любой степени тяжести миеломной нефропатии, поскольку препарат метаболизируется преимущественно внепочечным путем [28]. За один сеанс гемодиализа концентрация помали-

Рис. 2. Дозово-временная концентрация помалидомида у здоровых добровольцев и пациентов с РРММ [30]: а – индивидуальная нормированная к дозе концентрация; b – концентрация помалидомида в плазме; с – концентрация помалидомида в периферической тканях и органах.

Fig. 2. Dose-time pomalidomide concentration in healthy volunteers and in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) [30]: a – individual dose-normalized concentration; b – pomalidomide concentration in plasma; c – in peripheral tissues and organs.



домиды в крови снижается на 30–40%, в связи с чем препарат принимают после окончания процедуры.

Для помалидомида идентифицировано 19 метаболитов, образующихся при участии цитохрома P450 [27]. В исследованиях *in vitro* ни один из обнаруженных метаболитов не подавлял в естественных концентрациях пролиферацию миеломных клеток линий RPM-2, H929 и U266, не усиливал наработку Т-клетками ИЛ-2 и не ингибировал продукцию фактора некроза опухоли α мононуклеарами периферической крови. Таким образом, фармакокинетика помалидомида вполне предсказуема и не зависит от активности метаболитов.

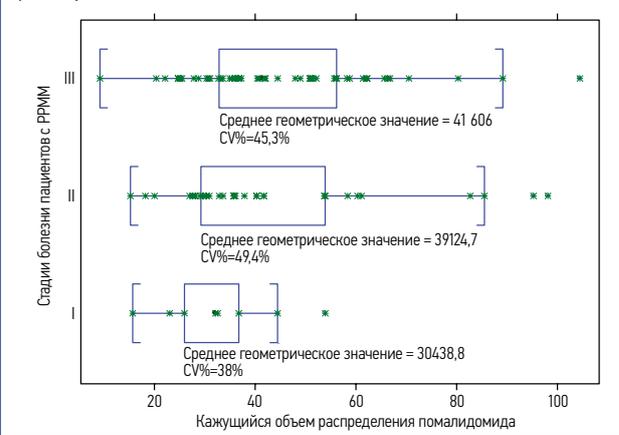
Концентрация помалидомида в плазме прямо пропорциональна принимаемой дозе препарата. Площадь под фармакологической кривой (AUC) при приеме 1 мг/сут составляет 228 ± 40 ; 2 мг – 282 ± 32 ; 3 мг – 481 ± 46 и 4 мг – 683 ± 32 $\text{нг} \times \text{ч} / \text{мл}$ [29]. При этом согласно данным исследований СС-4047-ММ-005 (n=34) и СС-4047-ММ-007 (n=260), в которых проводилось изучение фармакокинетики, не обнаружено корреляции между AUC и вероятностью достижения ответа или продолжительностью ВВП.

Существенные различия получены при изучении фармакокинетики помалидомида у пациентов с РРММ и здоровых добровольцев [30]. Соотношение между распределением помалидомида в кровотоке и периферических тканях у больных было в 3,7 раза выше, чем у здоровых участников (рис. 2, а). Это указывает на более быстрый переход помалидомида в ткани у пациентов. Средний объем распределения помалидомида в 8 раз выше у пациентов с РРММ (71,5 л), чем у здоровых добровольцев (8,5 л).

Расчеты показывают, что после приема внутрь одной капсулы помалидомида 4 мг различия в общей концентрации препарата в плазме здоровых добровольцев и пациентов минимальны (рис. 2, b), однако в периферические ткани и органы пациентов с ММ попадает препарата значительно больше (рис. 2, с). ММ сама по себе как болезнь оказывает влияние на распределение помалидомида, что выгодно, поскольку действие препарата направлено непосредственно на злокачественные плазматические клетки, которые естественно располагаются вне циркуляторного русла. Не менее удивительным является то, что концентрация препарата в тканях увеличивается параллельно с объемом опухолевой массы. В представленном исследовании на скрининге больных РРММ клинически условно разделили на 3 стадии: I – раннее заболевание с незначительными симптомами; II – продвинутое заболевание с несколькими симптомами и III – распространенное заболевание с тяжелыми симптомами. Именно у пациентов из группы III обнаружена самая высокая концентрация помалидомида в периферических тканях (рис. 3).

Для такого препарата, как помалидомид, перераспределение на периферию, включая костномозговые ниши и ткань плазмодитом, несомненно, более значимо, чем поддержание высокой концентрации в циркуляции. Также важно, что именно у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой и массивным поражением костного мозга можно ожидать наиболее тяжелых проявлений миелотоксичности и потребности в процессе терапии снизить дозу препарата.

Рис. 3. Корреляция между воздействием помалидомида на периферические ткани и стадией заболевания у пациентов с РРММ (график в виде прямоугольников и усов; цитируется по [30]). Fig. 3. Correlation between pomalidomide exposure in the peripheral compartment and disease stage of patients with RRMM (box-and-whisker plot; quoted by [30]).



Помалидомид/дексаметазон в клинических исследованиях 3-й фазы (категория I, A) и наблюдательных исследованиях реальной клинической практики

Окончательные данные, касающиеся эффективности схемы Pd, получены в ходе проведения исследования 3-й фазы ММ-003 (NIMBUS) на когорте из 455 пациентов с РРММ (медиана количества линий предшествующей терапии – 5) [18]. Условием протокола было включение пациентов, получивших не менее 2 линий терапии, включая бортезомиб и R (двойная рефрактерность – 74%). В результате рандомизации (2:1) комбинацию Pd получили 302 пациента и 153 – высокие дозы дексаметазона. На терапию ответили 31 и 10% ($p < 0,0001$) соответственно. Медиана ВВП составила 4,0 и 1,9 мес (ОР 0,48; $p < 0,0001$), ОВ – 12,7 и 8,1 мес (ОР 0,74; $p = 0,0285$). Важно отметить, что полученная польза сохранялась независимо от возраста (меньше или больше 75 лет), наличия аберраций высокого цитогенетического риска и количества предшествующих линий лечения [31].

Представленные выше результаты полностью воспроизведены в расширенном исследовании 3b-фазы ММ-010 (STRATUS) на сходной популяции пациентов с РРММ (n=682; медиана 5-й линий терапии) [32]. Ответ документирован у 32,6% больных, медиана ВВП составила 4,6 мес, ОВ – 11,9 мес.

Эффективность схемы Pd находит свое подтверждение в реальной практике. Так, в Германии проведено проспективное неинтервенционное исследование POSEIDON (2014–2017, 43 центра) у пациентов с РРММ, получающих терапию Pd в условиях реальной практики [33]. В общей сложности в исследование включен 151 пациент с медианой количества линий предшествующей терапии, равной 3 (разброс 2–8). Медиана возраста больных составила 73,2 года.

В целом популяция больных соответствовала критериям включения исследований ММ-003 и ММ-010. По результатам проведенного анализа медиана ВВП составила 6,3 мес, ОВ – 12,9 мес.

В российское ретроспективное многоцентровое исследование включен 71 пациент с РРММ, получивший терапию помалидомидом в условиях реальной практики [34]. Медиана возраста больных составила 61 год. Схемой Pd пролечены 44 пациента, 30 – с помощью триплетов на основе Pd. Ответ на терапию был максимально высоким – 70%, однако он не реализовался в соответствующие показатели выживаемости. Медиана ВВП составила 4,0 мес, а медиана ОВ – всего 6,0 мес. Авторы не увидели разницы в ВВП в зависимости от того, использовалась ли базовая схема Pd или помалидомидсодержащие триплеты. Столь небольшая разница между показателями ВВП и ОВ вызывает вопросы.

Обобщающие сведения по клиническим исследованиям комбинации Pd представлены в табл. 3.

Пациенты высокого риска

Пациенты с проявлениями экстрамедуллярной болезни в рецидиве ММ характеризуются максимально неблагоприятным прогнозом. Помалидомид – один из немногих препаратов, обладающих клинически значимой активностью в данной ситуации [37]. Кроме того, IMiDs и глюкокортикостероиды являются, по сути, единственными противомиеломными препаратами, преодолевающими гематоэнцефалический барьер и работающими у пациентов с поражением центральной нервной системы [38].

По данным исследования ММ-003, преимущество Pd по сравнению с дексаметазоном сохранялось у пациентов с цитогенетикой высокого риска, включая del17p и t(4;14). В исследовании 2-й фазы группы IFM эффективность Pd (4 мг; 1–21/28) прицельно изучена у 50 пациентов с РРММ и неблагоприятной цитогенетикой [39]. Время до прогрессирования составило 7,3 мес в случае del17p и лишь 2,8 мес у больных с t(4;14), демонстрируя благоприятное влияние этой комбинации на течение болезни у пациентов с del17p.

Профиль НЯ

Самыми частыми нежелательными явлениями (НЯ) 3–4-й степени на терапии Pd согласно исследованию ММ-003 были нейтропения (48%), анемия (33%), тромбоцитопения (22%), пневмония (13%), боли в костях (7%) и слабость (5%) [18]. Терапия схемами, содержащими помалидомид, требует профилактики тромботических осложнений (ацетилсалициловая кислота, низкомолекулярные гепарины). Риск тромбозов в условиях профилактики не превышает 2%.

Помалидомид/дексаметазон в комбинации с ИП

Синергизм совместного применения IMiDs и ИП подтвержден множеством клинических исследований и убедительно доказан на теоретическом уровне [40].

Бортезомиб/помалидомид/дексаметазон (I, A)

В регистрационное исследование 3-й фазы OPTIMISM включены 559 пациентов с РРММ, получавших от 1 до 3 линий лечения, хотя бы одна из которых обязательно должна была быть с R [41]. Рефрактерность к бортезомибу не допускалась. Рандомизацию проводили в равном соотношении на терапию VPd или Vd (бортезомиб, дексаметазон). Больные контрольной группы получали 8 стандартных циклов Vd (бортезомиб в дни 1, 4, 8 и 11), а далее (циклы 9+) уменьшали частоту введения бортезомиба (дни 1 и 8). В группе VPd дополнительно к Vd назначали помалидомид по 4 мг/сут (1–14/21). Терапию проводили до прогрессии или неприемлемой токсичности. Ответ на терапию VPd получен у 82,2% больных против 50% – на Vd. Глубина ответов на триплете была выше. Медиана ВВП составила 11,2 мес против 7,1 мес (ОР 0,61; $p < 0,0001$) соответственно. Ответ у пациентов высокого цитогенетического риска был хуже, чем стандартного, но и в этой неблагоприятной когорте приме-

Таблица 3. Обобщающие данные по клиническим исследованиям схемы Pd
Table 3. Summary of data from clinical trials of the Pd regimen

Фаза	n	МПД, мг	Ответ, %	Нейтропения 3–4-й степени, %	Медиана ВВП; ОВ	Ссылки
II	60	2 (1–28/28)	63	31	11,6; 76% (2 года)	[22]
II	43	4 (1–21/28)	35	65	5,4; 14,9	[35]
	40	4 (1–28/28)	34	58	3,7; 14,8	
II	35	2 (1–28/28)	49	51	6,5; 78% (6 мес)	[24]
	35	4 (1–28/28)	43	66	3,2; 67% (6 мес)	
II	19	2 (1–28/28)	21	42	4,3; 21,7	[36]
	20	4 (1–21/28)	45	45	5,1; 17,7	
II	113	4 (1–21/28)	33	41	4,2; 16,5	[26]
III	302	4 (1–21/28)	31	48	4,0; 12,7	[18]
IIIb	683	4 (1–21/28)	33	50	4,6; 11,9	[32]

Таблица 4. Результаты лечения больных ММ с резистентностью к R с помощью схем, построенных на бортезомибе
Table 4. Results of treatment of lenalidomide-resistant MM patients with bortezomib-based regimens

Параметры	ENDEAVOR		CASTOR		OPTIMISM	
	Kd	Vd	DVd	Vd	VPd	Vd
Число пациентов	464	465	251	247	281	278
Медиана числа линий предшествующего лечения (разброс)	2 (1–3)		2 (1–10)		2 (1–3)	
Предлеченность R, %	38	38	36	49	100	100
Рефрактерность к R, %	24	26	18	24	71	89
Медиана ВВП больных с резистентностью к R, мес	8,6	6,6	9,3	4,4	9,5	5,6
ОР	Нет данных		0,36; $p=0,0002$		0,65; $p=0,0008$	
Литература	[43]		[44]		[41]	

нение VPd снижало риск прогрессирования или смерти по сравнению с Vd (14,7 мес против 9,9 мес; ОР 0,39) [42].

Важно отметить, что исследование OPTIMISM является одним из немногих исследований для ранних линий терапии РРММ, в котором накоплено столь большое число пациентов с резистентностью к R (70%). Рефрактерность к этому препарату представляет собой критически важное неблагоприятное событие в клональной эволюции ММ. В близком по смыслу исследованиях 3-й фазы с контрольной группой Vd ENDEAVOR (карфилзомиб, дексаметазон – Kd против Vd) и CASTOR (даратумумаб, Vd – DVd против Vd) было лишь соответственно 25 и 21% аналогичных пациентов (табл. 4) [43, 44].

Применительно к пациентам с резистентностью к R в исследовании OPTIMISM медиана ВВП для триплета VPd составила 9,5 мес [41], в исследовании CASTOR (DVd) – 9,3 мес [44] и ENDEAVOR (Kd) – 8,6 мес [43].

Карфилзомиб/помалидомид/дексаметазон (II, B)

Карфилзомиб – ИП II поколения, структурно представляющий собой тетрапептидный эпоксикетон, способный необратимо связываться с субъединицей $\beta 5c$ протеасомы 26S с существенно большей аффинностью, чем производные борной кислоты [45]. В исследовании EMN011 (фаза 2) включе-

Таблица 5. Схемы терапии РРММ, основанные на помалидомиде
Table 5. Pomalidomide-based therapy regimens for RRMM

Результаты	OPTIMISM (фаза 3)		EMN011 (фаза 2)	ICARIA-MM (фаза 3)		APOLLO (фаза 3)		ELOQUENT-3 (фаза 2)	
	Vd	VPd	KPd	Pd	Isa-Pd	Pd	DPd	Pd	EPd
n	278	281	112	153	154	153	151	57	60
Медиана (разброс) числа линий терапии	2 (1–3)		1	2 (1–4)		2 (1–5)		3 (2–8)	
Резистентность к R, %	70		95	94		80		90	
Двойная рефрактерность, %	Нет		10	72		42		68	
Общий ответ, %	50	82,2	92	33,3	63	46	69	26	53
≥ОхЧ0, %	18,3	52,7	75	10,5	38,3	20	51	9	20
ПО/сПО, %	4,0	15,7	37	2,7	9,7	4	25	2	8
Медиана наблюдения	15,9		40	52,4		39,6		45	
Медиана ВВП, мес	7,1	11,2	19,1	5,9	11,1	6,9	12,4	4,7	10,3
ОР (95% ДИ)	0,61 (0,49–0,77)		–	0,60 (0,46–0,78)		0,63 (0,47–0,85)		0,56 (0,33–0,97)	
Медиана ОВ, мес	–	–	57,0	17,7	24,6	23,7	34,4	17,4	29,8
ОР (95% ДИ)	Нет данных		–	0,76 (0,57–1,008)		0,82 (0,61–1,11)		0,59 (0,37–0,93)	
Литература	[41]		[46]	[49, 50]		[54, 55]		[51, 52]	

Примечания: ОхЧ0 – очень хороший частичный ответ, сПО – строгий ПО.

ны 112 пациентов, ранее участвовавших в другом исследовании – EMN02 для впервые диагностированной ММ [46]. Таким образом, в анамнезе у этих пациентов была 1 линия предшествующей терапии. Пациенты получали 8 циклов карфилзомиб + Pd (KPd), а затем их рандомизировали на поддерживающую терапию либо помалидомидом в монорежиме, либо в комбинации с дексаметазоном. Карфилзомиб в схеме KPd назначали в дозе 36 мг/м² с введениями 2 раза в неделю. Особенностью набранной популяции пациентов была прогрессия на поддерживающей терапии R у 95% больных. Частота общего ответа составила 92%, включая 37% полных ответов (ПО) и строгих полных ответов. Медиана ВВП достигла 19,1 мес, ОВ – 57 мес (табл. 5).

Иксазомиб/помалидомид/дексаметазон

Иксазомиб – пероральный ИП нового поколения из группы производных борной кислоты. Схема IPd (иксазомиб + Pd) в настоящее время изучается в исследовании 2-й фазы PRO-D-790 [47]. На момент последней публикации в протокол набраны 22 из 60 планируемых к включению пациентов с РРММ с прогрессией после 1 или 2-й линий лечения с применением бортезомиба, R и даратумумаба. После завершения 24 циклов IPd отменяли иксазомиб и продолжали лечение дуплетом Pd. На терапию ответили 53% больных, а медиана ВВП составила 6,9 мес. Исследование продолжается.

Помалидомид/дексаметазон в комбинации с моноклональными антителами

Изатуксимаб/помалидомид/дексаметазон (I, A). Изатуксимаб – новое моноклональное антитело класса IgG1k, направленное на внеклеточный эпитоп CD38 опухолевых клеток и показавшее высокую активность в лечении ММ [48]. В исследовании ICARIA-MM (фаза 3) в соотношении 2:1 на терапию Isa-Pd или Pd рандомизированы 307 пациентов с РРММ [49, 50]. Преимущество триплета получено как по медиане ВВП (11,1 и 5,9 мес для Isa-Pd и Pd соответственно, ОР 0,599; $p < 0,0001$), так и по ОВ (24,6 и 17,7 мес, ОР 0,77; $p = 0,02$). В данной работе было больше всего пациентов с устойчивостью к R (94%) и двойной рефрактерностью (72%), чем в других сходных исследованиях, что существенно повышает значимость полученных данных.

Элотузумаб/помалидомид/дексаметазон (II, B). Элотузумаб – гуманизованное иммуностимулирующее моноклональное IgG1k-антитело, направленное на сигнальную молекулу активации лимфоцитов F7 (SLAMF7). Роль элотузумаба в когорте сильно предлеченных пациентов изу-

чена в исследовании ELOQUENT-3 (фаза 2, n=117) [51, 52]. По характеристикам набранных пациентов и полученным результатам это исследование близко к описанному выше протоколу ICARIA-MM. Для комбинации EPd медиана ВВП составила 10,3 и 4,7 мес для Pd (ОР 0,56; $p = 0,008$), а медиана ОВ – 29,8 и 17,4 мес соответственно (ОР 0,59; $p = 0,022$).

Даратумумаб/помалидомид/дексаметазон (I, A). Даратумумаб – гуманизованное моноклональное антитело IgG1k с мощной противомиеломной активностью, направленное против рецептора CD38. Самое первое одобрение комбинации DPd выдано Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2017 г. для лечения пациентов с РРММ с 2 линиями лечения в анамнезе, включая применение R и ИП [53]. В исследовании EQUULEUS (MMY1001, фаза Ib) участвовали 103 пациента (среднее число линий предшествующей терапии – 4), которые получали даратумумаб в дозе 16 мг/кг внутривенно в комбинации с Pd. Частота общего ответа составила 59%. Среди ответивших пациентов 27% достигли МОБ-негативности. Медиана ВВП составила 8,8 мес, а медиана ОВ – 17,5 мес.

Окончательные данные по эффективности схемы DPd получены в исследовании 3-й фазы APOLLO (n=304) [54, 55]. Особенностью протокола стало использование даратумумаба в форме для подкожных инъекций, что важно для длительно лечащихся пациентов с проблемами сосудистого доступа. Применение триплета DPd существенно улучшило показатели ВВП (медиана 12,4 мес против 6,9 мес, ОР 0,63; $p = 0,0018$) и ОВ (медиана 34,4 и 23,7 мес для DPd и Pd соответственно, ОР 0,82; $p = 0,2$). По опыту похожих исследований, достоверных различий по ОВ можно ожидать при больших сроках наблюдения.

Заключение

Схема Pd в комбинации с моноклональными антителами или ИП считается стандартом лечения РРММ. Четыре триплета (VPd, DPd, Isa-Pd и EPd) одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США и ЕМА в странах Европейского союза. В России клинические рекомендации пока ограничены схемами Isa-Pd и EPd [56]. Помалидомид обладает управляемой и хорошо изученной токсичностью, является пероральным препаратом и не требует почечной коррекции. Его эффективность остается высокой при миеломе высокого риска, проявлениях экстрамедулярной болезни, включая поражение центральной нервной системы. Помалидомид обладает уникальным профилем цитостатической и иммуномодулирующей активности, позволяющей применять его у пациентов с устойчивостью к R.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 2). *Вестник гематологии*. 2022;18(3):4-31 [Bessmeltsev SS. Multiple myeloma: diagnosis and therapy (part 2). *Bulletin of Hematology*. 2022;18(3):4-31 (in Russian)].
2. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В., и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология*. 2017;12(3):50-6 [Luchinin AS, Semochkin SV, Minaeva NV, et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. *Oncohematology*. 2017;12(3):50-6 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56
3. Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Покровская О.С., и др. Множественная миелома: поддерживающая терапия после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от минимальной остаточной болезни. *Терапевтический архив*. 2017;89(7):25-31 [Solovyev MV, Mendeleeva LP, Pokrovskaya OS, et al. Multiple myeloma: Maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation, depending on minimal residual disease. *Терапевтический архив*. 2017;89(7):25-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789725-31
4. Misund K, Hofste Op Bruinink D, Coward E, et al. Clonal evolution after treatment pressure in multiple myeloma: heterogenous genomic aberrations and transcriptomic convergence. *Leukemia*. 2022;36(7):1887-97. DOI:10.1038/s41375-022-01597-y
5. Kastiris E, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al. Impact of last lenalidomide dose, duration, and IMiD-free interval in patients with myeloma treated with pomalidomide/dexamethasone. *Blood Adv*. 2019;3(23):4095-103. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000539
6. Семочкин С.В. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов – от тератогенности к терапии множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(2):240-60 [Semochkin SV. Mechanisms of action of immunomodulatory drugs — from teratogenicity to treatment of multiple myeloma. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022;67(2):240-60 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260
7. Heim C, Pliatsika D, Mousavizadeh F, et al. De-Novo Design of Cereblon (CRBN) Effectors Guided by Natural Hydrolysis Products of Thalidomide Derivatives. *J Med Chem*. 2019;62(14):6615-29. DOI:10.1021/acs.jmedchem.9b00454
8. Krönke J, Udeshi ND, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science*. 2014;343(6168):301-5. DOI:10.1126/science.1244851
9. Lu G, Middleton RE, Sun H, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science*. 2014;343(6168):305-9. DOI:10.1126/science.1244917
10. Read KA, Jones DM, Freud AG, Oestreich KJ. Established and emergent roles for Ikaros transcription factors in lymphoid cell development and function. *Immunol Rev*. 2021;300(1):82-99. DOI:10.1111/imr.12936
11. Björklund CC, Lu L, Kang J, et al. Rate of CRL4(CRBN) substrate Ikaros and Aiolos degradation underlies differential activity of lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma cells by regulation of c-Myc and IRF4. *Blood Cancer J*. 2015;5(10):e354. DOI:10.1038/bcj.2015.66
12. Harada T, Ozaki S, Oda A, et al. Association of Th1 and Th2 cytokines with transient inflammatory reaction during lenalidomide plus dexamethasone therapy in multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2013;97(6):743-8. DOI:10.1007/s12185-013-1321-0
13. Gandhi AK, Kang J, Havens CG, et al. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4(CRBN). *Br J Haematol*. 2014;164(6):811-21. DOI:10.1111/bjh.12708
14. Lagrue K, Carisey A, Morgan DJ, et al. Lenalidomide augments actin remodeling and lowers NK-cell activation thresholds. *Blood*. 2015;126(1):50-60. DOI:10.1182/blood-2015-01-625004
15. Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood*. 2001;98(1):210-6. DOI:10.1182/blood.V98.1.210
16. Zhu YX, Braggio E, Shi CX, et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood*. 2011;118(18):4771-9. DOI:10.1182/blood-2011-05-356063
17. Borsi E, Martello M, Santacroce B, et al. Treatment optimization for multiple myeloma: schedule-dependent synergistic cytotoxicity of pomalidomide and carfilzomib in vitro and ex vivo models. *Haematologica*. 2018;103(12):e602-6. DOI:10.3324/haematol.2017.186924
18. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055-66. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70380-2
19. Rychak E, Mendy D, Shi T, et al. Pomalidomide in combination with dexamethasone results in synergistic anti-tumour responses in pre-clinical models of lenalidomide-resistant multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2016;172(6):889-901. DOI:10.1111/bjh.13905
20. Schey SA, Fields P, Bartlett JB, et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3269-76. DOI:10.1200/JCO.2004.10.052
21. Chiu H, Trisal P, Björklund C, et al. Combination lenalidomide-rituximab immunotherapy activates anti-tumour immunity and induces tumour cell death by complementary mechanisms of action in follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;185(2):240-53. DOI:10.1111/bjh.15797
22. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5008-14. DOI:10.1200/JCO.2009.23.6802
23. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia*. 2010;24(11):1934-9. DOI:10.1038/leu.2010.190
24. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood*. 2011;118(11):2970-5. DOI:10.1182/blood-2011-04-348896
25. Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood*. 2013;121(11):1961-7. DOI:10.1182/blood-2012-08-450742
26. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014;123(12):1826-32. DOI:10.1182/blood-2013-11-538835
27. Hoffmann M, Kasserra C, Reyes J, et al. Absorption, metabolism and excretion of [¹⁴C]pomalidomide in humans following oral administration. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(2):489-501. DOI:10.1007/s00280-012-2040-6
28. Li Y, Wang X, O'Mara E, et al. Population pharmacokinetics of pomalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma with various degrees of impaired renal function. *Clin Pharmacol*. 2017;9:133-45. DOI:10.2147/CPAA.S144606
29. Li Y, Kassir N, Wang X, et al. Population Pharmacokinetics and Exposure Response Analysis of Pomalidomide in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma From the Novel Combination Treatment of Pomalidomide, Bortezomib, and Low-Dose Dexamethasone. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(8):1061-75. DOI:10.1002/jcph.1602
30. Li Y, Xu Y, Liu L, et al. Population pharmacokinetics of pomalidomide. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(5):563-72. DOI:10.1002/jcph.455
31. San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, et al. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(10):1334-9. DOI:10.3324/haematol.2015.125864
32. Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(4):497-503. DOI:10.1182/blood-2016-02-700872

33. Dechow T, Aldaoud A, Behlendorf T, et al. Pomalidomide plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Final results of the non-interventional study POSEIDON and comparison with the pivotal phase 3 clinical trials. *Eur J Haematol*. 2022;108(2):133-44. DOI:10.1111/ejh.13719
34. Потепенко В.Г., Баумерт Е.В., Боброва А.А., и др. Применение помалидомида у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением множественной миеломы: многоцентровое ретроспективное исследование. *Онкогематология*. 2022;17(3):48-61 [Potapenko VG, Baumert EV, Bobrova AA, et al. Pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma: multicenter retrospective study. *Oncohematology*. 2022;17(3):48-61 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2022-17-3-48-61
35. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood*. 2013;121(11):1968-75. DOI:10.1182/blood-2012-09-452375
36. Sehgal K, Das R, Zhang L, et al. Clinical and pharmacodynamic analysis of pomalidomide dosing strategies in myeloma: impact of immune activation and cereblon targets. *Blood*. 2015;125(26):4042-51. DOI:10.1182/blood-2014-11-611426
37. Short KD, Rajkumar SV, Larson D, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia*. 2011;25(6):906-8. DOI:10.1038/leu.2011.29
38. Oka S, Ono K, Nohgawa M. Successful treatment with pomalidomide and intrathecal injections for central nervous system plasmacytoma in a patient under haemodialysis. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(1):221-5. DOI:10.1111/jcpt.13054
39. Leleu X, Karlin L, Macro M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results. *Blood*. 2015;125(9):1411-7. DOI:10.1182/blood-2014-11-612069
40. Ganesan S, Palani HK, Balasundaram N, et al. Combination Lenalidomide/Bortezomib Treatment Synergistically Induces Calpain-Dependent Ikaros Cleavage and Apoptosis in Myeloma Cells. *Mol Cancer Res*. 2020;18(4):529-36. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-19-0431
41. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):781-94. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30152-4
42. Richardson PG, Schjesvold F, Weisel K, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone at first relapse in lenalidomide-pretreated myeloma: A subanalysis of OPTIMISM by clinical characteristics. *Eur J Haematol*. 2022;108(1):73-83. DOI:10.1111/ejh.13706
43. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*. 2017;31(1):115-22. DOI:10.1038/leu.2016.186
44. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103(12):2079-87. DOI:10.3324/haematol.2018.194118
45. Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология*. 2019;14(2):29-40 [Semochkin SV. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Oncohematology*. 2019;14(2):29-40 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40
46. Sonneveld P, Zweegman S, Cavo M, et al. Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone As Second-Line Therapy for Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *Hemasphere*. 2022;6(10):e786. DOI:10.1097/HS9.0000000000000786
47. Cohen YC, Shragai T, Lavi N, et al. A Phase II Multicenter Clinical Trial Assessing the Safety and Efficacy of Ixazomib Pomalidomide Dexamethasone Combination As Second or Third-Line Treatment for Patients with Triple Exposed Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Prespecified Interim Analysis (IPoD-790 trial). *Blood*. 2022;140(S1):10131-2. DOI:10.1182/blood-2022-164722
48. Семочкин С.В. Терапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, отягощенной двойной рефрактерностью (обзор литературы). *Онкогематология*. 2021;16(3):58-73 [Semochkin SV. Treatment of double-refractory multiple myeloma. *Oncohematology*. 2021;16(3):58-73 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2021-16-3-58-73
49. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):416-427. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00019-5.
50. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, et al. Isatuximab Plus Pomalidomide/Low-Dose Dexamethasone Versus Pomalidomide/Low-Dose Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (ICARIA-MM): Characterization of Subsequent Antimyeloma Therapies. *Blood*. 2022;140(Suppl. 1):608-10. DOI:10.1182/blood-2022-159710
51. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;379(19):1811-22. DOI:10.1056/NEJMoa1805762
52. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. *J Clin Oncol*. 2022;JCO2102815. DOI:10.1200/JCO.21.02815
53. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(8):974-81. DOI:10.1182/blood-2017-05-785246
54. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801-12. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00128-5
55. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone (D-Pd) versus pomalidomide and dexamethasone (Pd) alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): overall survival results from the phase 3 APOLLO study. *Blood*. 2022;140(Suppl. 1):7272-4. DOI:10.1182/blood-2022-163483
56. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г., и др. Множественная миелома. Клинические рекомендации. *Современная Онкология*. 2020;22(4):6-28 [Mendeleeva LP, Votiakova OM, Rekhina IG, et al. Multiple myeloma. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):6-28 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.4.200457



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023

Гетерогенная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: правильный диагноз как залог успешной терапии

Л.Г. Бабичева✉, И.В. Поддубная

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

Аннотация

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенным вариантом неходжкинских лимфом, и на ее долю приходится примерно 1/3 всех неходжкинских лимфом в западных странах и около 40% В-клеточных опухолей во всем мире. Правильный диагноз клинически различающихся подгрупп агрессивных зрелоклеточных В-клеточных лимфом имеет решающее значение для выбора адекватного лечения. В настоящее время идентификация варианта ДВККЛ зависит от сочетания морфологических, иммунофенотипических и цитогенетических/молекулярных особенностей. Классификация охватывает наиболее распространенный, неспецифицированный вариант ДВККЛ, также называемый как «не указано иное» (NOS), и ряд других редких форм. За последние два десятилетия ДВККЛ NOS, на долю которой приходится более 80% всех случаев, стала объектом растущего числа молекулярных исследований, которые позволили идентифицировать прогностические факторы, активно внедряемые в реальную клиническую практику. Только объединение морфологических, иммуногистохимических и молекулярных особенностей ДВККЛ приведет к достижению долгосрочной цели использования персонализированных методов, способных излечить большинство пациентов, с минимальными токсическими проявлениями или вообще без них.

Ключевые слова: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, профилирование экспрессии генов, секвенирование следующего поколения, классификация, диагностика, прогноз

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Гетерогенная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: правильный диагноз как залог успешной терапии. Современная Онкология. 2023;25(2):168–177. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202237

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Heterogeneous diffuse large B-cell lymphoma: accurate diagnosis as a key to successful therapy. A review

Lali G. Babicheva✉, Irina V. Poddubnaya

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common variant of non-Hodgkin's lymphoma and accounts for about 1/3 of all non-Hodgkin's lymphomas in Western countries and about 40% of B-cell tumors worldwide. Correct diagnosis of clinically distinct subgroups of aggressive mature B-cell lymphomas is crucial for the choice of adequate treatment. Currently, the identification of DLBCL subtype depends on a combination of morphologic, immunophenotypic, and cytogenetic/molecular features. The classification covers the most common unspecified variant of DLBCL, also referred to as "not otherwise specified" (NOS), and a number of other rare forms. Over the past two decades, DLBCL NOS which accounts for more than 80% of all cases, has been the subject of a growing number of molecular studies that have identified prognostic factors that are being actively introduced into real-world clinical practice. Only the integration of morphological, immunohistochemical and molecular features of DLBCL will lead to the achievement of the long-term goal of curing the majority of patients with minimal or no toxic manifestations with the aid of personalized healthcare.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, gene expression profiling, next generation sequencing, classification, diagnosis, prognosis

For citation: Babicheva LG, Poddubnaya IV. Heterogeneous diffuse large B-cell lymphoma: accurate diagnosis as a key to successful therapy. A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):168–177. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202237

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бабичева Лали Галимовна** – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-онколог высшей категории. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

✉ **Lali G. Babicheva** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Введение

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) неспецифицированная (NOS) представляет собой гетерогенный спектр подвариантов с различными клиническими проявлениями, прогнозом и исходами. Определение клинически значимых молекулярных признаков, таких как клеточное происхождение опухоли (СОО) и перестройки, или реаранжировки, генов *MYC*, *BCL2* и *BCL6*, включено в качестве обязательного требования в классификацию опухолей кроветворных и лимфоидных тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Профилирование экспрессии генов (GEP) или суррогатные иммуногистохимические (ИГХ) алгоритмы позволяют подразделять ДВККЛ NOS по СОО, главным образом на опухоли из клеток герминального (зародышевого) центра (GCB) и из активированных В-клеток (ABC) или как pop-GCB подтип по результатам ИГХ панелей, а также выделить лимфому с двойной экспрессией (DEL). Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) требуется для выделения В-клеточных крупноклеточных лимфом высокой степени злокачественности (HGBL) с двойной (DH) или тройной (TH) перестройкой генов *MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*, а также для выделения HGBL NOS.

HGBL DH/TH – это агрессивные зрелоклеточные В-клеточные лимфомы с различной морфологией, варьирующей от плеоморфных крупных клеток до клеток среднего размера, с промежуточными признаками между ДВККЛ и лимфомой Беркитта до бластоидных клеток, где анализ FISH позволяет выявить перестройку гена *MYC* в ассоциации с перестройками генов *BCL2* и/или *BCL6*. Примечательно, что на долю HGBL DH/TH приходится не более 10% всех случаев лимфом с морфологией ДВККЛ. Такая дифференциальная диагностика абсолютно необходима в связи с низкой частотой полных ответов при использовании режима R-CHOP у этой категории пациентов, что говорит о необходимости более интенсивных режимов химиотерапии.

HGBL NOS включает случаи с неопластическими В-клетками, имеющими либо бластоидную морфологию, либо гистопатологические промежуточные признаки между ДВККЛ и лимфомой Беркитта, которые не связаны с DH/TH соответствующих генов. Важно отметить, что обозначенные подтипы В-клеточных крупноклеточных лимфом (HGBL DH/TH и HGBL NOS) представляют собой самостоятельные варианты заболевания и в соответствии с международными классификациями требуют выделения в отдельный класс, что также находит отражение в выборе алгоритма терапии для данной группы пациентов.

Медиана возраста при постановке диагноза ДВККЛ составляет 66 лет, однако ДВККЛ может развиваться в любом возрасте. Несколько более высокая заболеваемость наблюдается среди мужчин: 6,7 случая на 100 тыс. населения против 4,6 случая среди женщин. Вероятность развития ДВККЛ увеличивается с возрастом: с 0,13 и 0,09% до 39 лет, до 1,77 и 1,4% после 70 лет у мужчин и женщин соответственно [1]. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) снижается с возрастом с 78% для лиц моложе 55 лет до 54% для лиц старше 65 лет [2].

Клиническая картина ДВККЛ разнообразна и зависит в первую очередь от локализации поражения. Экстранодальные зоны в дебюте заболевания присутствуют примерно у 1/3 пациентов [3]. Наиболее частое проявление – вовлечение органов желудочно-кишечного тракта, за которым следуют кости, яички, слюнные железы, щитовидная железа, печень, почки и надпочечники. ДВККЛ характеризуется агрессивным течением, с быстрым темпом роста и частым сопровождением В-симптомами, которые включают лихорадку, ночную потливость и потерю веса.

В большинстве случаев при ДВККЛ в 1-й линии терапии применяют стандартную химиотерапию по схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон). Однако с учетом гетерогенно-

сти заболевания адекватный ответ на стандартную терапию составляет примерно 60–70% и зависит в значительной степени от возраста, прогноза согласно Международному прогностическому индексу (IPI), молекулярному подтипу в зависимости от СОО и наличия/отсутствия специфических хромосомных перестроек или экспрессии антигенов.

Поэтому в соответствии с новыми рекомендациями ВОЗ определение генетических реаранжировок (молекулярных подтипов) ДВККЛ в настоящее время является стандартом диагностики и подчеркивает возросшее понимание влияния геномных изменений на биологию опухоли и прогноз заболевания. Пациенты, у которых обнаружена перестройка гена *MYC* наряду с *BCL2* и/или *BCL6*, теперь классифицируются как HGBL DH или TH. Кроме того, совместная экспрессия белков *MYC* и *BCL2* без лежащих в их основе перестроек считается неблагоприятным прогностическим подвариантом, получившим название DEL, который не выделяется в отдельный подтип и относится к ДВККЛ NOS, но отличается неудовлетворительным ответом на терапию R-CHOP и плохим прогнозом [4].

Классификация

Концепция классификации ДВККЛ со временем подверглась серьезному пересмотру [5–8]. После публикации в 1994 г. в журнале *Blood* Европейско-Американского консенсуса и до третьего издания классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ-2017 прогресс в понимании иммунобиологии злокачественных лимфоидных опухолей привел к значительному увеличению количества клинико-биологических вариантов ДВККЛ. Если в публикации Европейско-Американского консенсуса обозначены только два варианта, один из которых – условный, то в классификации ВОЗ-2017 количество вариантов этой лимфоидной опухоли увеличилось до 14, а список всех разновидностей В-клеточных крупноклеточных лимфом (*large B-cell lymphomas*) составил около 20 [9]. Тем не менее приблизительно в 80% всех случаев ДВККЛ не имеет признаков, позволяющих включить ее ни в одну из диагностических категорий, поэтому ее принято обозначать как ДВККЛ NOS [5].

В соответствии с используемой в настоящее время классификацией ВОЗ-2017 ДВККЛ имеет 14 клинико-биологических форм [10].

Пятый пересмотр-проект классификации ВОЗ, который состоялся в 2022 г. (ВОЗ-НАЕМ5), включил уже 18 вариантов В-клеточных крупноклеточных лимфом помимо ДВККЛ NOS (табл. 1). Для большинства из них биологические концепции и диагностические стратегии остались в основном неизменными по сравнению с ВОЗ-НАЕМ4. Однако названия некоторых категорий изменены: «диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома» указана как «крупноклеточная В-клеточная лимфома» – таким образом, признан тот факт, что диффузный характер роста либо не очевиден/присутствует, либо не может быть оценен при некоторых нозологиях (например, фибрин-ассоциированная В-клеточная крупноклеточная лимфома или В-клеточная крупноклеточная лимфома, связанная с перегрузкой жидкостью) [12]. Категория HGBL с перестройкой генов *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6* концептуально переработана в 5 пересмотре (подробно описано в соответствующем разделе).

Таким образом, терминологически ДВККЛ NOS – наиболее частый вариант ДВККЛ и включает в себя:

- подтип GCB;
- подтип pop-GCB (ABC и неклассифицируемый – U);
- DEL.

Алгоритм диагностики

Диагноз ДВККЛ в соответствии с современными представлениями ставят на основании эксцизионной биопсии аномально увеличенного лимфатического узла, выявленного при клиническом обследовании и при помощи визуальных методов диагностики. Это позволяет патологоанатомам исследовать наибольшее количество ткани и минимизиро-

Таблица 1. Соответствие вариантов В-клеточных крупноклеточных лимфом в ВОЗ-НАЕМ4, 5 и Международной консенсусной классификации (ICC 2022); адаптировано [11]
Table 1. Consistency of WHO-NAEM4, 5 and International Consensus Classification (ICC 2022) large B-cell lymphoma (DLBCL) variants; adapted from [11]

ВОЗ-НАЕМ4	ВОЗ-НАЕМ5	ICC 2022
ДВККЛ NOS • Подтип GCB • Подтип ABC	ДВККЛ NOS • Рекомендуется • Рекомендуется	ДВККЛ NOS • Подтип из В-клеток зародышевого центра • Подтип из активированных В-клеток
Лимфома, подобная лимфоме Беркитта, с абберацией 11q	В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с абберацией 11q	В-клеточная крупноклеточная лимфома с абберацией 11q (предварительная категория)
В-клеточная крупноклеточная лимфома с перестройкой <i>IRF4</i>	В-клеточная крупноклеточная лимфома с перестройкой <i>IRF4</i>	В-клеточная крупноклеточная лимфома с перестройкой <i>IRF4</i>
Нодальная лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоцитов (не включена в эту категорию; см. лимфома Ходжкина)	Нодальная лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоцитов (не включена в эту категорию; см. лимфома Ходжкина)	Нодальная В-клеточная лимфома с преобладанием лимфоцитов
В-клеточная крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами	В-клеточная крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами	В-клеточная крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами
	Первичная В-клеточная крупноклеточная лимфома иммуно-привилегированных зон	
• Первичная ДВККЛ ЦНС	• Первичная В-клеточная крупноклеточная лимфома ЦНС	• Первичная ДВККЛ ЦНС
• Не рассматривался как отдельный вариант	• Первичная В-клеточная крупноклеточная лимфома яичка	• Первичная ДВККЛ яичка
• Относилась к первичной ДВККЛ ЦНС	• Первичная витреоретинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома	• Включена в первичную ДВККЛ ЦНС
Первичная кожная ДВККЛ, leg type	Первичная кожная ДВККЛ, leg type	Первичная кожная ДВККЛ, leg type
Внутрисосудистая В-клеточная крупноклеточная лимфома	Внутрисосудистая В-клеточная крупноклеточная лимфома	Внутрисосудистая В-клеточная крупноклеточная лимфома
Не рассматривался как отдельный вариант	Крупноклеточная лимфома, связанная с перегрузкой жидкостью	HHV8 и EBV-негативная первичная выпотная лимфома
Мукокутанная язва, ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барр	Мукокутанная язва, ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барр (не включена в эту категорию; см. лимфоидные опухоли, связанные с иммунодефицитом и нарушением регуляции)	Мукокутанная язва, ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барр
EBV-позитивная диффузная крупноклеточная лимфома, NOS	EBV-позитивная диффузная крупноклеточная лимфома	EBV-позитивная диффузная крупноклеточная лимфома, NOS
ДВККЛ, связанная с хроническим воспалением	ДВККЛ, связанная с хроническим воспалением	ДВККЛ, связанная с хроническим воспалением
Подтип ДВККЛ, связанной с хроническим воспалением	Фибрин-ассоциированная крупноклеточная В-клеточная лимфома	Фибрин-ассоциированная В-клеточная крупноклеточная лимфома (подтип ДВККЛ, связанный с хроническим воспалением)
Лимфоматоидный гранулематоз	Лимфоматоидный гранулематоз	Лимфоматоидный гранулематоз
Не рассматривалась как отдельный вариант	Не рассматривалась как отдельный вариант	EBV+ полиморфное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, NOS (предварительная категория)
ALK+ крупноклеточная В-клеточная лимфома	ALK+ крупноклеточная В-клеточная лимфома	ALK+ крупноклеточная В-клеточная лимфома
Плазмобластная лимфома	Плазмобластная лимфома	Плазмобластная лимфома
HGBL с реаранжировками <i>MYC</i> и <i>BCL2</i> и/или <i>BCL6</i>	ДВККЛ/HGBL с реаранжировками <i>MYC</i> и <i>BCL2</i>	HGBL с реаранжировками <i>MYC</i> и <i>BCL2</i>
Не рассматривалась как отдельный вариант	Не рассматривалась как отдельный вариант	HGBL с реаранжировками <i>MYC</i> и <i>BCL6</i> (предварительная категория)
HGBL, NOS	HGBL, NOS	HGBL, NOS
ПМВКЛ	ПМВКЛ	ПМВКЛ
В-клеточная лимфома неклассифицируемая с характеристиками, промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина	Медиастинальная лимфома серой зоны	Медиастинальная лимфома серой зоны

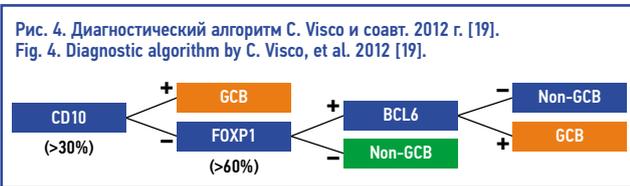
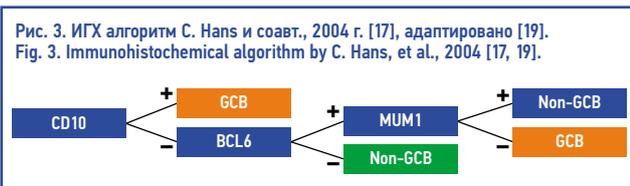
вать риск ошибок при отборе образцов, которые могут возникнуть при тонкоигольной аспирации или сог-биопсии в условиях высокой гетерогенности ткани лимфатического узла (рис. 1).

При ДВККЛ довольно часто вовлекаются экстранодальные зоны, включая почки, надпочечники, головной мозг, кости и другие ткани. К каждому пациенту необходим индивидуальный подход для выбора объекта морфологического исследования; биопсия должна быть наименее инвазивной и в то же время обеспечивать достаточное количество опухолевого материала для полноценного исследования. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), может быть использована для определения очагов с наивысшим

стандартизированным значением поглощения радиофармпрепарата (SUV) и, возможно, выбора предпочтительного участка для биопсии [13].

Морфология

Появление новых технологий и углубление наших знаний в области молекулярной биологии представляются важной надстройкой к тому основному базовому фундаменту, коими являются морфологические особенности опухолевой ткани. Очерченные к настоящему времени три основных морфологических варианта ДВККЛ не претерпели изменений со времен Кильской классификации. Как и прежде, различают: центробластный (клетки среднего и крупного размера с узким ободком цитоплазмы, большим округ-



ло-овальным ядром и небольшими 2–4 ядрышками вблизи ядерной мембраны), иммунобластный (пласты крупных клеток с умеренной или широкой цитоплазмой, монотипным ядром с одиночным крупным ядрышком) и анапластический (крупные опухолевые клетки с причудливыми многоядерными ядрами) варианты [9, 10, 14].

Название ДВККЛ говорит само за себя. Клетки расположены диффузно, что полностью или частично стирает нормальную архитектуру лимфатического узла или экстранодального органа/ткани. Группы клеток лимфомы могут быть разделены нежным фиброзом или склерозом. Возможно присутствие участков географического некроза. Апоптоз отдельных клеток может быть заметным, а скорость митоза высокой. Около 10% случаев ДВККЛ представлены рисунком звездного неба, что практически всегда связано с высокой скоростью прогрессирования. Разное количество фоново реактивных малых Т-лимфоцитов и гистиоцитов присутствует во всех случаях ДВККЛ.

Самым частым морфологическим вариантом ДВККЛ, составляющим примерно 80% всех случаев, является центробластный, субстрат которого представлен крупными клетками с умеренной цитоплазмой, круглыми или овальными везикулярными ядрами, везикулярным хроматином и 2–3 маленькими ядрышками, часто расположенными по периферии рядом с ядерной мембраной. Этот вариант также может демонстрировать спектр от монотипных опухолей преимущественно из центробластов (больше 90%) до полиморфных опухолей из смеси центробластов (меньше 90%),

центроцитов и иммунобластов. Анапластический вариант встречается гораздо реже и составляет около 3% всех случаев ДВККЛ. Он характеризуется инфильтрацией крупными или очень крупными клетками лимфомы с плеоморфными или причудливыми ядрами. Клетки опухоли могут имитировать клетки Ходжкина и Рид–Штернберга или клетки анапластической крупноклеточной лимфомы (рис. 2).

Существует и ряд других редких морфологических вариантов ДВККЛ. Клетки могут иметь многоядерные ядра или ядра в форме листьев клевера. Эти случаи обычно представляют первичные экстранодальные лимфомы. Иногда клетки меньше, чем типичные крупные лимфоидные клетки (так называемые малые центробластные). В редких случаях (менее 1%) они имитируют рак желудка или саркому, могут иметь цитоплазматические гранулы и микроворсинчатые выступы [14].

Центробластный вариант чаще наблюдается при подтипе GCB и может указывать на возможность трансформации опухоли из фолликулярной лимфомы. Иммунобластный вариант скорее ассоциируется с постфолликулярным этапом дифференцировки и подтипом ABC. Согласно данным Н. Horn и соавт. [15] в 33% случаев при иммунобластной ДВККЛ определяются транслокации с участием гена MYC. Авторы считают, что его перестройка является важным патогенетическим признаком иммунобластного варианта опухоли и может объяснять более агрессивное течение заболевания. Показано, что иммунобластная морфология служит важным фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ДВККЛ, получавших лечение по схеме R-CHOP. Этот вариант, хорошо идентифицируемый гематопатолами, косвенно отражает некоторые неблагоприятные молекулярные события, которые трудно обнаружить с помощью других диагностических методов, и может быть полезен в рутинной клинической практике [16].

Таким образом, описание морфологических вариантов ДВККЛ может нести в себе полезную информацию для клиницистов.

Иммунофенотип

Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов CD20, CD19, CD79a, PAX-5 (монотипная интенсивная ядерная экспрессия), CD45 и отсутствием экспрессии CD3. CD30 (мембранная +/- реакция dot-like) может быть экспрессирован частью опухолевых клеток. CD5+ ДВККЛ встречается примерно в 10% наблюдений. В этих случаях необходимо ИГХ-исследование с антителами к циклину D1 для исключения полиморфноклеточного/бластоидного варианта лимфомы из клеток мантии. Вместе с тем до 20% ДВККЛ могут экспрессировать циклин D1 (часть опухолевых клеток, слабая по интенсивности ядерная реакция).

ДВККЛ, как правило, характеризуется высокой митотической и пролиферативной активностью. Индекс пролиферации Ki-67 колеблется в широком диапазоне от 40 до 90%, в отдельных наблюдениях превышает 90% [10].

Изучение профиля экспрессии генов позволяет идентифицировать молекулярные подтипы ДВККЛ, что может иметь прогностическое значение: в классическом понимании более благоприятным признается подтип GCB (из клеток герминального центра), более неблагоприятным – подтип ABC (из активированных В-клеток). Однако современные исследования демонстрируют выраженную гетерогенность внутри каждого из этих подтипов, что не позволяет однозначно трактовать GCB/ABC с позиции долгосрочного прогноза. С помощью ИГХ-алгоритма и суррогатных маркеров CD10, BCL6, MUM1 (алгоритм С. Hans и соавт., 2004 [17, 18]; рис. 3) или CD10, BCL6, FOXP1 (алгоритм С. Visco и соавт., 2012 [19]; рис. 4) могут быть выделены ИГХ-подгруппы ДВККЛ: GCB и non-GCB, коррелирующие с профилем экспрессии генов [10].

В настоящее время определение СОО с помощью ИГХ-алгоритмов является обязательным для выполнения в

рутинной практике. Если ткань опухоли, имеющая структуру ДВККЛ, содержит очаги некроза, участки ангиоцентрического роста, крупные одно-, двуядерные клетки с крупными ядрышками, напоминающие клетки Ходжкина и Рид-Штернберга, признаки плазмодитоидной дифференцировки, то необходимо включить EBV+ ДВККЛ в спектр дифференциальной диагностики. Рекомендуется использовать панель маркеров CD20, CD30, EBV-LMP, однако диагностика этой лимфомы часто невозможна без выявления РНК вируса Эпштейна-Барр – EBER (методом гибридизации *in situ*). При EBV+ ДВККЛ практически все крупные опухолевые клетки (больше 90%) мономорфно экспрессируют EBER [10].

Лимфома с коэкспрессией MYC/BCL2 (DEL)

Для выявления случаев ДВККЛ с неблагоприятным прогнозом, требующих интенсификации терапии, классификация ВОЗ рекомендует исследовать наличие/отсутствие коэкспрессии MYC (учитывается при окрашивании более 40% клеток) и BCL2 (более 50% клеток).

Единовременная гиперэкспрессия MYC и BCL2, наблюдающаяся приблизительно в 30% случаев ДВККЛ, называется DEL. Данный вариант ассоциирован с более неблагоприятным прогнозом, чем гиперэкспрессия любого из этих маркеров в отдельности. Лимфома с коэкспрессией MYC и BCL2 не является уникальной биологической сущностью, встречается при подтипах GCB и ABC, но все-таки чаще при ABC, что может частично определять прогностические последствия (рис. 5) [20]. Предпочтительная терапевтическая стратегия при DEL не определена.

Молекулярные подтипы: клеточное происхождение

В начале столетия, используя GEP, A. Alizadeh и соавт. [21] впервые сообщили, что ДВККЛ можно разделить на два основных подтипа в зависимости от СОО: GCB и ABC.

Диагностика молекулярных подтипов, невозможная по морфологическим признакам, продемонстрировала важное прогностическое значение: фактически подтип GCB имел значительно большую частоту ответа на химиотерапию по схеме CHOP, чем ABC. Это соответствовало значимой разнице в показателях ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВВП), что позднее подтверждено в когортах сотен случаев и сохранило свою ценность в эпоху химиоиммунотерапии [22–24]. В связи с тем, что GEP стали более широко применять, появилась третья группа между GCB и ABC, которая обозначена как U, что соответствует примерно 15% случаев ДВККЛ. Помимо прогностической ценности различие между подтипами GCB и ABC имеет биологическое значение, поскольку соответствует генетическим aberrациям, а также нарушениям в проводящих путях внутри опухолевой клетки, о чем подробно описано в соответствующем разделе.

Основным ограничением традиционного GEP была необходимость использовать для исследования свежие или замороженные образцы опухолевой ткани, которые доступны у небольшого числа пациентов. Поэтому предпринималось множество попыток найти возможность диагностики подтипов ДВККЛ по СОО посредством ИГХ-маркеров. Среди нескольких предложенных алгоритмов самое широкое применение нашел алгоритм С. Hains и соавт. [17] и W. Choi и соавт. 2009 г. [25].

Вместе с тем, несмотря на широту и доступность ИГХ-диагностики СОО, необходимо принимать во внимание неполную конкордантность получаемых данных по нескольким причинам: риск несоответствия данных, полученных с помощью ИГХ-исследования и GEP; вариабельность преаналитических и ИГХ-методов (включая поиск антител и антигенов, системы детекции и автоматические платформы); субъективность в интерпретации результатов [26, 27].

В 2014 г. предложен новый подход GEP на основе определения СОО в фиксированной формалином парафиновой ткани (FFPET, FFPE, анализ Lymph2Cx) [28]. В част-

Рис. 5. Кривые ОВ Каплана-Мейера пациентов с DEL (MYC/BCL2) по сравнению с не-DEL ДВККЛ [20].
Fig. 5. Overall survival Kaplan-Meier curves of patients with double-expressor lymphoma – DEL (MYC and BCL2) versus non-DEL DLBCL [20].

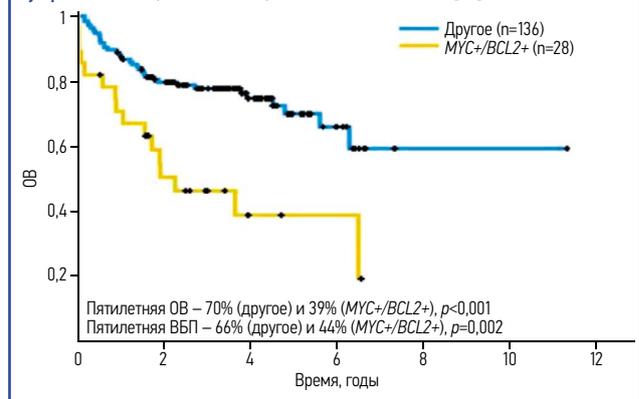
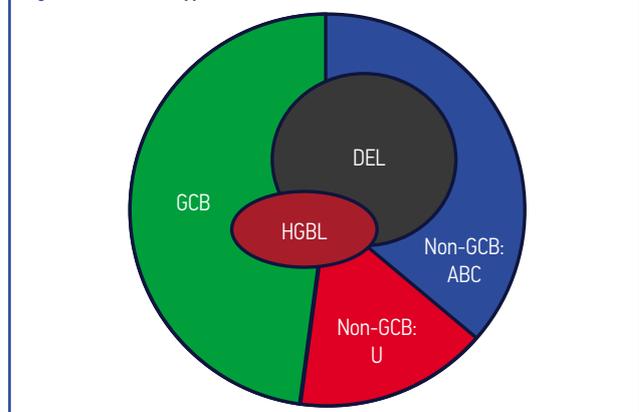


Рис. 6. Молекулярные подтипы ДВККЛ.
Fig. 6. Molecular subtypes of DLBCL.



ности, разработана панель из 20 генов. Полноценность результатов, которые получены с помощью платформы NanoString, впоследствии подтверждена независимыми исследованиями, основанными на нескольких сотнях случаев [29–32]. Преимуществами этого подхода по сравнению с ИГХ-алгоритмами являются воспроизводимость в разных лабораториях, оценка абсолютного значения мРНК в сравнении с вариабельностью ИГХ-методов и субъективной интерпретацией результатов. Более того, такой метод подразделяет ДВККЛ NOS на 3 подтипа: GCB, ABC и U – в отличие от ИГХ-алгоритмов, которые дифференцируют ДВККЛ NOS на GCB и non-GCB (рис. 6). Интересно, что идентичные результаты получены путем профилирования на разных платформах и с разными панелями генов [29–32]. Основными ограничениями целевого GEP, применяемого при обычной биопсии, являются необходимость платформ, которые доступны не во всех лабораториях в отличие от ИГХ-метода, а также стоимость тестирования и необходимость обладания базовыми навыками биоинформатики.

Ключевые гены: В-клеточная крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности (HGBL)

В дополнение к молекулярной гетерогенности ДВККЛ, описанной выше, крайне важной проблемой клинической практики является своевременная диагностика HGBL при помощи FISH-исследования.

FISH-анализ продемонстрировал, что В-клеточные лимфомы, рассматриваемые как ДВККЛ NOS на основе морфологии и иммунофенотипа, могут содержать ДН или ТН MYC, BCL2 и/или BCL6. В этих случаях прогноз значительно хуже, ответ на стандартную терапию по программе R-CHOP неудовлетворителен, что требует интенсификации терапии.

Основываясь на этом наблюдении, FISH в идеале следует применять во всех случаях ДВККЛ NOS. Однако, учитывая стоимость метода, предприняты попытки найти суррогатные ИГХ-алгоритмы, описанные выше. Это привело к идентификации ДВККЛ NOS с двойной экспрессией *MYC/BCL2*, или *DEL* [33, 34].

Клиницисту необходимо знать, что FISH-анализ обязателен в следующих случаях:

- В-клеточная лимфома с бластоидной морфологией (за исключением случаев лимфобластной лимфомы или циклин D1+ плеоморфной/бластоидной мантийноклеточной лимфомы). Анализ FISH на гены *MYC*, *BCL2* и *BCL6* позволяет классифицировать новообразование как HGBL DH/TH или как HGBL NOS.
- В-клеточная лимфома с морфологическими промежуточными признаками между ДВККЛ и лимфомой Беркитта. В этих случаях, независимо от иммунофенотипа опухолевых клеток, нужно исследовать перестройки *MYC*, *BCL2* и *BCL6* для дифференциального диагноза между HGBL DH/TH, HGBL NOS и лимфомой Беркитта. В случаях без транслокации *MYC* для выявления беркиттоподобных лимфом с аберрациями 11q требуется FISH-анализ хромосомы 11q.

Перестройка *MYC* наблюдается в 12% случаев, тогда как перестройка *MYC* одновременно с реаранжировкой *BCL2*, *BCL6* или обоих встречается редко – в 4–8% случаев [35]. Согласно классификации ВОЗ-2017 эти случаи классифицируются как HGBL с перестройкой *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6* (лимфомы DH и TH) и ассоциируются с плохим исходом после терапии по программе R-CHOP. Данные свидетельствуют о том, что неблагоприятный исход, связанный с HGBL, в первую очередь проявляется при транслокации *MYC* с геном иммуноглобулина. Ретроспективные исследования свидетельствуют, что R-CHOP является недостаточно адекватной терапевтической опцией, что побудило к применению более интенсивной терапии, такой как режим R-DA-EPOCH с поправкой на дозу (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид и доксорубин с ритуксимабом) [36].

В отличие от относительной редкости лимфом DH и TH, выявляемых при помощи FISH, гиперэкспрессия белка *MYC*, определяемая ИГХ-методом, встречается примерно в 45% случаев, а гиперэкспрессия белка *BCL2* – примерно в 65% случаев (при отсутствии DH *MYC* и *BCL2*) [37].

Структура HGBL в версии ВОЗ-НАЕМ5 2022 г. [38] в свете перестройки *MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* и сложных моделей аберрации 11q была концептуально переработана. Признавая различную морфологию, но единое биологическое происхождение ДВККЛ с перестройками генов *MYC* и *BCL2*, ВОЗ-НАЕМ5 переименовывает эту группу в HGBL (DLBCL/HGBL-*MYC*, *BCL2*), чтобы охватить опухоли, которые могут состоять из крупных, промежуточных или бластоидных клеток. Напротив, лимфоидные новообразования с DH *MYC* и *BCL6* представляют более разнообразный спектр, с изменяющимися профилями экспрессии генов и мутационными особенностями, заметно отличающимися от DLBCL/HGBL-*MYC/BCL2*. Следовательно, эти случаи исключены из категории DLBCL/HGBL-*MYC*, *BCL2* и теперь классифицируются либо как подтип ДВККЛ NOS, либо как HGBL NOS в соответствии с их цитоморфологическими особенностями [12].

Молекулярная субклассификация – вопрос будущего

В двух исследованиях, опубликованных в 2018 г., предложена молекулярная субклассификация ДВККЛ, основанная на комплексном генетическом анализе, которая имела потенциальные прогностические и терапевтические последствия [39, 40]. В. Шарпу и соавт. [39] описали 5 кластеров ДВККЛ, характеризующихся генетическими повреждениями, которые способны идентифицировать подгруппы внутри категорий по СОО, демонстрирующих различное клиническое течение. Иными словами, внутри одного и того же

молекулярного подтипа (GCB или ABC) присутствуют кластеры, радикально отличающиеся по клиническим проявлениям, течению и прогнозу.

Большинство случаев, включенных в кластеры (Cs) 1 и 5, классифицированы как подтип ABC. Однако они продемонстрировали важные различия на молекулярном и прогностическом уровнях. Так, авторы идентифицировали случаи кластера 1 (C1) как происходящие из В-клеток маргинальной зоны, поскольку они демонстрировали стабильный мутационный паттерн, структурные варианты *BCL6* и мутации генов, вовлеченных в пути NOTCH2 и NF-κB (NOTCH2, SPEN, *BCL10*, TNFAIP3 и FAS). Помимо множественных повреждений генов, участвующих в иммунном уклонении (*BM2*, *CD70*, FAS, *PD-L1*, *PD-L2*), в этих случаях C1 обнаружены мутации *MYD88*, без L265P в отличие от случаев, отнесенных к кластеру 5 (C5).

Примечательно, что пациенты, опухоль которых отнесена к C1, имели довольно благоприятное течение заболевания, для этого кластера выявлены потенциальные терапевтические мишени, связанные с механизмами передачи сигналов NOTCH2 и *BCL6* и иммунного уклонения. Опухоли C5 вели себя более агрессивно в сравнении с C1, содержали мутации *MYD88L265P*, *CD79B*, *PIM1*, *TBL1XR1*, *GRHRP* и *BTG1*, *SV 18q* и активацию пути NF-κB. Потенциальные терапевтические мишени для C5 соответствовали передаче сигналов *BCR/TLR* и *BCL2*.

Случаи, отнесенные к кластерам 3 (C3) и 4 (C4), имели одно СОО и чаще всего соответствовали подтипу GCB, но также характеризовались разными генетическими повреждениями и ответами на химиоиммунотерапию. Большинство ДВККЛ C3 содержали мутации *BCL2* с конкордантными структурными вариантами. Они также демонстрировали частые мутации в модификаторах хроматина, *KMT2D*, *CREBBP* и *EZH2*. Эти опухоли имели изменения в В-клеточных транскрипционных факторах *MEF2B* и *IRF8*, а также в не-прямых модификаторах передачи сигналов *BCR* и *PI3K* [*TNFSF14*(*HVEM*), *HCNV1* и *GNA13*].

Кроме того, опухоли C3 имели 2 альтернативных механизма инактивации PTEN, которые играют роль в процессе лимфомагенеза. C4 характеризовался мутациями в 4 линкерных и 4 основных генах гистонов, множественными молекулами уклонения от иммунитета (*CD83*, *CD58* и *CD70*), промежуточными звеньями передачи сигналов *BCR/PI3K* (*RHOA*, *GNA13* и *SGK1*), модификаторами NF-κB (*CARD11*, *NFKBIE* и *NFKBIA*) и *RAS/JAK/STAT* (*BRAF* и *STAT3*). Сравнение генетических особенностей C3 и C4 показало разные механизмы лимфомагенеза, что позволило авторам предложить специфическую таргетную терапию, включающую ингибирование *BCL2*, *PI3K* и эпигенетических модификаторов *EZH2* и *CREBBP* при опухоли C3 и блокаду *JAK/STAT* и *BRAF/MEK1* при опухоли C4 подтипа GCB ДВККЛ. И последнее, но не менее важное: у пациентов с опухолями, отнесенными к C3, прогноз был намного хуже. Авторы дополнительно оценили изменения генов *BCL2* и *MYC*, которые чаще обнаруживались в случаях C3 ДВККЛ [39]. Что касается оставшегося кластера 2 (C2), то здесь опухоли характеризовались частой биаллельной инактивацией TP53 в результате мутаций и потери копии 17p. Кроме того, они часто демонстрировали потерю копии 9p21.13/*CDKN2A* и 13q14.2/*RB1*, нарушая хромосомную стабильность и клеточный цикл. Опухоли C2 также имели значительно больше изменений количества соматических копий драйвера (SCNA) и более высокую долю событий удвоения генома. Этот кластер включал подтипы GCB и ABC ДВККЛ и характеризовался довольно неблагоприятным прогнозом.

Был также обнаружен еще один кластер – C0, при котором не выявлялись значимые генетические изменения, он состоял почти исключительно из ДВККЛ, богатых Т-клетками/гистиоцитами.

С помощью комплексного подхода R. Schmitz и соавт. [40] идентифицировали 4 основных генетических подтипа сре-

ди 574 случаев ДВККЛ, которые они назвали MCD (на основе совместного возникновения мутаций *MYD88L265P* и *CD79B*, BN2 (на основе слияния *BCL6* и мутаций *NOTCH2*), N1 (на основе мутаций *NOTCH1*) и EZB (на основе мутаций *EZH2* и транслокации *BCL2*), а также ДВККЛ U, случаи которой несут мутации, влияющие на слияния *SPEN* и *NOTN2*, а также *BCL6*. Идентифицированные, генетически «чистые» подварианты ДВККЛ охватили около 45% всех исследованных образцов.

Подварианты, отнесенные к подтипу ABC ДВККЛ, характеризовались мутациями *MYD88L265P* и *CD79B* или *NOTCH1*, причем эти два состояния были взаимоисключающими. Опухоли, отнесенные к подтипу GCB, демонстрируют совместное возникновение мутаций *EZH2* и транслокаций *BCL2*. В случаях диагностики подвариантов MCD и N1 преобладал подтип ABC, в то время как EZB включал в основном опухоли подтипа GCB ДВККЛ, а BN2 был представлен любыми подтипами ДВККЛ.

Предложенные R. Schmitz и соавт. [40] 4 подварианта ДВККЛ значительно различались по ВВП и ОВ, причем BN2 и EZB имели гораздо более благоприятные исходы в сравнении с MCD и N1. Прогнозируемые 5-летние показатели ОВ для подвариантов MCD, N1, BN2 и EZB составили 26, 36, 65 и 68% соответственно. Мишени, задействованные в передаче сигналов через В-клеточный рецептор, были наиболее перспективными при подварианте MCD и наименее перспективными при EZB. BN2 характеризовался аберрациями BCR – NF-κB и регулятора IKK (табл. 2) [41].

Таким образом, научные представления о молекулярной неоднородности ДВККЛ расширяются и пополняются новыми открытиями благодаря совершенствованию экспериментальных подходов. По мере появления более тонких диагностических алгоритмов в реальной клинической практике кластеризация ДВККЛ будет иметь все большее клиническое значение, поскольку сможет оказывать влияние на тактические терапевтические решения. В настоящий момент в арсенале клиницистов есть возможности для определения морфологических вариантов ДВККЛ, СОО, экспрессии отдельных антигенов и генетических реаранжировок. Именно результаты этих исследований являются важным фундаментом для построения лечебного алгоритма.

Стадирование и прогностические индексы ДВККЛ

Стадирование и оценка ответа на лечение должны проводиться в соответствии с критериями Лугано 2016 г. [42]. В последние годы все большее значение в диагностике, мониторинге и оценке ответа на лечение при ДВККЛ уделяется ПЭТ-КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой. Общий метаболический объем опухоли при постановке диагноза также может иметь прогностическое значение. Трепанобиопсия подвздошной кости с морфологическим исследованием костного мозга остается обязательной процедурой, независимо от результатов ПЭТ-КТ. Поражение костного мозга выявляется в 15–20% случаев ДВККЛ, что связано с плохим прогнозом.

Оценку ответа по окончании лечения предпочтительнее проводить посредством ПЭТ-КТ, с интерпретацией результатов по 5-балльной шкале Довиля, при этом результат в 1–3 балла считается показателем полного метаболического ответа [43].

Исследования, анализировавшие эффективность промежуточной ПЭТ-КТ, дали противоречивые результаты, тем не менее ПЭТ-КТ после 2–4 циклов лечения, по-видимому, имеет прогностическое значение [44]. Модификация лечения, основанная исключительно на результатах промежуточной ПЭТ-КТ, в настоящее время не продемонстрировала влияния на исходы, и, следовательно, она не рекомендуется за пределами клинических испытаний. В недавних исследованиях определение циркулирующей опухолевой ДНК расценено как многообещающий метод для промежуточной оценки ответа [45]. После завершения программы инициальной терапии пациенты должны проходить клиническое обследование каждые 3 мес в течение 2 лет, затем каждые 6–12 мес.

Таблица 2. Молекулярные подтипы ДВККЛ по данным В. Шарпу и соавт. [39] и R. Schmitz и соавт. [40]; адаптировано [41]
Table 2. Molecular subtypes of DLBCL by В. Chapuy, et al. [39] and R. Schmitz, et al. [40]; adapted from [41]

В. Шарпу и соавт.	R. Schmitz и соавт.	Ключевые гены	Примечания
C5	MCD	<i>MYD88</i>	Ассоциирована с подтипом ABC. Содержит первичную лимфому ЦНС и лимфому яичек. Плохой прогноз
		<i>CD79B</i>	
		<i>PIM1</i>	
		<i>ETV6</i>	
		<i>CDKN2A</i>	
C3	EZB	<i>TBL1XR1</i>	Ассоциирована с подтипом GCB. Содержит большинство трансформированных фолликулярных лимфом. В целом имеет благоприятный прогноз, за исключением случаев DHL и молекулярных вариантов высокого риска
		<i>EZH2</i>	
		<i>BCL2</i>	
		Транслокация <i>BCL2</i>	
		<i>KMT2D</i>	
C4		<i>TNFRSF14</i>	Преимущественно подтип GCB. Общие генетические особенности и экспрессия генов ПМВКЛ. Связана с наиболее благоприятным прогнозом
		<i>CREBBP</i>	
		<i>CREBBP2</i>	
		<i>CD83</i>	
		<i>HIST1H1E</i>	
		<i>SGK1</i>	Менее четко идентифицируемый подтип. Имеет очень сильное сходство с <i>SOCS1/SGK1</i> , но отличается наличием <i>TET2</i> и <i>BRAF</i> и отсутствием <i>SOCS1</i> и <i>CD83</i> . Благоприятный прогноз
		<i>NFKBIA</i>	
		<i>NFKBIE</i>	
		<i>SOCS1</i>	
		<i>BRAF</i>	
C1	BN2	<i>TET2</i>	Не связана ни с одним подтипом по СОО. Имеет мутационное сходство с лимфомой маргинальной зоны
		<i>BRAF</i>	
		<i>SGK1</i>	
		<i>KLHL6</i>	
		<i>ID3</i>	
		<i>BCL10</i>	
		<i>TNFAIP3</i>	
Транслокация <i>BCL6</i>			
	Другое	<i>CCND3</i>	Категория по умолчанию, включающая случаи, которые не могли быть классифицированы в другом подварианте. Вероятно, также включает случаи, относящиеся как к подгруппам <i>NOTCH1</i> , так и <i>TP53/CNA</i>
		<i>SPEN</i>	
		<i>UBE2A</i>	
C2		<i>CD70</i>	Характеризуется мутацией <i>TP53</i> и широко распространенными изменениями числа копий
		Частые делеции	
C0		Аномалий не обнаружено	Случаи без обнаруживаемой мутации
	N1	<i>NOTCH1</i>	Характеризующийся мутацией <i>NOTCH1</i> , чаще присутствует некроз в опухолевой ткани. Связан с плохим прогнозом

Рис. 7. Прогностические индексы при ДВККЛ.
Fig. 7. Predictive indices at DLBCL.

IPI	Сумма баллов
Возраст больше 60 лет	Риск раннего прогрессирования ДВККЛ
Уровень ЛДГ выше референсных значений	Низкий 0–1
Шкала ECOG – 2–4	Низкий промежуточный 2
Стадия III–IV	Высокий промежуточный 3
Экстранодальное вовлечение – больше 1	Высокий 4–5

NCCN-IPI	Сумма баллов
Возраст	Риск раннего прогрессирования ДВККЛ
40–60	Низкий 0–1
60–75	Низкий промежуточный 2–3
75 и выше	Высокий промежуточный 4–5
Активность ЛДГ	Высокий >6
(по высшей границе нормы) 1–3	
Выше 3	
Стадия Ann Arbor III–IV	
Экстранодальное вовлечение	
(костный мозг, ЦНС, печень, желудочно-кишечный тракт, легкие)	
Шкала ECOG>2	

Прогностическая модель оценки вовлечения ЦНС	Сумма баллов
Возраст больше 60 лет	Риск вовлечения ЦНС
Уровень ЛДГ выше референсных значений	Низкий 0–1
Шкала ECOG>1	Промежуточный 2–3
Стадия III–IV	Высокий 4–6*
Экстранодальное вовлечение – больше 1	
Вовлечение почек или надпочечников	

**Или вовлечение почек или надпочечников*

Дополнительные независимые факторы риска
 Лимфома яичка
 HGBL MYC/BCL2, HGBL NOS
 Первичная кожная ДВККЛ, leg type
 ДВККЛ с вовлечением молочной железы
 Вовлечение почек или надпочечников

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Выживаемость без событий в течение 2 лет с момента постановки диагноза почти аналогична выживаемости в общей популяции, соответствующей возрасту. Однако клиницистам следует контролировать пациентов на предмет долгосрочных рисков, включая поздние инфекционные осложнения, аутоиммунные нарушения, вторичные опухоли и сердечно-сосудистые осложнения.

Шкала IPI остается основным клиническим инструментом для прогнозирования исходов и стратификации пациентов в клинических исследованиях [46]. В эру современной терапии данный индекс был усовершенствован Национальной всеобщей онкологической сетью (NCCN-IPI); рис. 7 [47].

Многочисленные биологические факторы изучаются в отношении влияния на эффективность лечения и прогноз заболевания, однако их еще предстоит интегрировать в утвержденные прогностические индексы.

Рецидив ДВККЛ с поражением ЦНС, встречающийся у 3–5% пациентов, является крайне неблагоприятным событием, медиана ОВ при таком сценарии составляет менее 6 мес. У большинства пациентов (около 60%) рецидив заболевания с поражением ЦНС выявляется в ранние сроки после завершения терапии, что свидетельствует о вероятном скрытом поражении ЦНС уже при постановке диагноза. Модель риска в отношении поражения ЦНС (CNS-IPI), которая включает 5 факторов IPI и наличие поражения почек или надпочечников, позволяет стратифицировать пациентов по прогностическим категориям, при этом 10–12% пациентов имеют высокий риск рецидива в ЦНС [48]. Другие биологические факторы могут увеличивать этот риск, например подтип ABC ДВККЛ, коэкспрессия MYC/BCL2 и первичное вовлечение яичек [49].

Роль профилактики ЦНС, включающей системные химиопрепараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер, остается противоречивой [50]. Тем не менее высоко-

дозный метотрексат в качестве профилактики поражения ЦНС активно применяют во многих специализированных учреждениях во всем мире.

Точный диагноз клинически гетерогенной ДВККЛ имеет решающее значение для выбора адекватного лечения. В настоящее время стратификация вариантов ДВККЛ зависит от сочетания морфологических, иммунофенотипических и цитогенетических/молекулярных особенностей.

Полноценная диагностика подразумевает применение дорогостоящих высокоточных методов, и ее выполнение ограничено для всей большой популяции пациентов с ДВККЛ. Поэтому крайне важно следовать поэтапному диагностическому подходу, направленному на отбор случаев, требующих выполнения молекулярного анализа, с целью оптимизации времени и ресурсов, обеспечивая при этом оптимальное ведение любого пациента с ДВККЛ.

Первоначальный диагноз агрессивной В-клеточной крупноклеточной лимфомы должен включать оценку цитологических и ИГХ-характеристик, в частности СОО и процентного содержания клеток, экспрессирующих MYC/BCL.

Прежде чем приступить к FISH-анализу согласно практическому диагностическому алгоритму, предложенному A. Di Nardi и соавт. [51], в случаях ДВККЛ рекомендуется обсудить с направляющим клиницистом-гематологом результаты ИГХ-скрининга, чтобы подтвердить потенциальную возможность использования в данном случае высокоинтенсивных подходов индукционной химиотерапии по поводу HGBL DH/TH [51]. Анализ FISH следует выполнять в любом случае при лимфомах с бластоидной морфологией или с морфологическими промежуточными признаками между ДВККЛ и лимфомой Беркитта.

Итальянская группа гематопатологов предложила практический алгоритм диагностики агрессивных В-клеточных крупноклеточных лимфом, основанный на поэтапном подходе и направленный на стратификацию пациентов, которым требуются дополнительные молекулярные методы исследования, с целью обеспечения оптимального ведения пациентов с ДВККЛ (рис. 8) [51].

Заключение

В настоящее время стало ясно, что новообразование, которое мы называем ДВККЛ, состоит из множества различных по течению подтипов, которые не должны подвергаться стандартизованному для общей популяции лечению. По мере понимания биологических основ этих различий появляется перспектива разработки персонализированных и эффективных методов лечения. Попытки оптимизировать использование доступных инструментов стратификации и прогноза посредством клинических исследований повысят наши возможности оказания помощи пациентам с ДВККЛ. Эта работа еще не завершена, но совершенно неоспорим тот факт, что ДВККЛ остается заболеванием «одного выстрела», которое требует достижения максимального ответа, а именно стойкой полной ремиссии в результате проведения 1-й линии терапии, что не может быть выполнено без соблюдения условия полноценной адекватной диагностики в каждом конкретном клиническом случае.

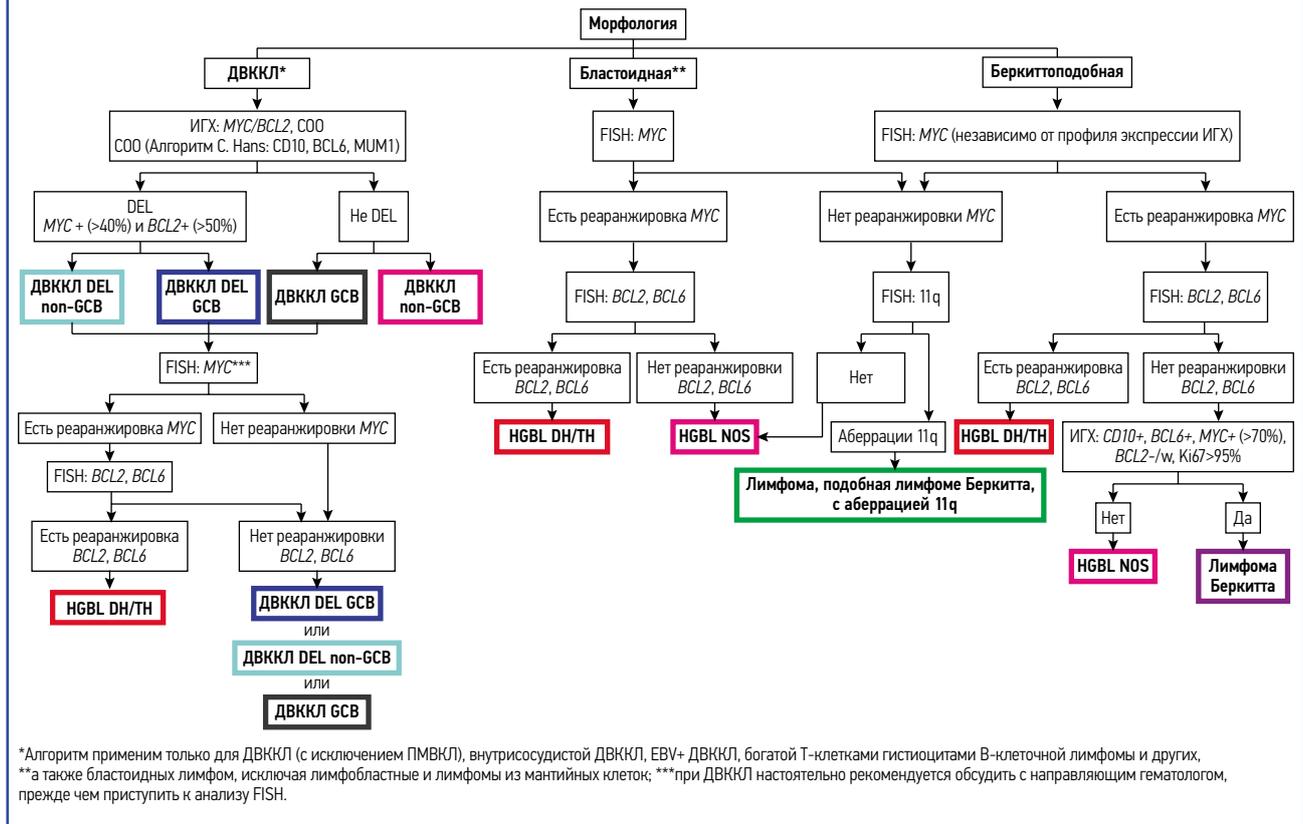
Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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.

Рис. 8. Диагностический алгоритм агрессивных В-клеточных крупноклеточных лимфом [51].
Fig. 8. Diagnostic algorithm of aggressive large B-cell lymphomas [51].



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

- Sarkozy C, Coiffier B. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: a review of potential difficulties. *Clin Cancer Res.* 2013;19(7):1660-9. DOI:1158/1078-0432.CCR-12-2837
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Available at: <https://seer.cancer.gov/> Accessed: 18.01.2021.
- López-Guillermo A, Colomo L, Jiménez M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2797-804. DOI:10.1200/JCO.2005.07.155
- Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer.* 2018;124(24):4622-32. DOI:10.1002/cncr.31646
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France, 2017; p. 2.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France, 2008.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84(5):1361-92. DOI:10.1182/blood.V84.5.1361.1361
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press. Lyon, France, 2001.
- Тумян Г.С. Новые возможности лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы. *Клиническая онкогематология.* 2022;15(3):213-31 [Тумян GS. New Prospects for Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clinical Oncohematology.* 2022;15(3):213-31 (in Russian)].
- Поддубная И.В., Паровичникова Е.Н., Каприн А.Д., Ковригина А.М. Российские клинические рекомендации «Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта» 2022 [Poddubnaya IV, Parovichnikova EN, Kaprin AD, Kovrigina AM. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii "Aggressivnye nefollikuliarnye limfomy – diffuznaya krupnokletochnaya V-kletochnaya limfoma, pervichnaya mediastinal'naya V-kletochnaya limfoma, limfoma Berkitta" 2022 (in Russian)].
- Falini B, Martino G, Lazzi S. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. *Leukemia.* 2023;37:18-34. DOI:10.1038/s41375-022-01764-1
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-48. DOI:10.1038/s41375-022-01620-2
- Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2019;94(5):604-16. DOI:10.1002/ajh.25460
- Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology.* 2018;50(1):74-87. DOI:10.1016/j.pathol.2017.09.006
- Horn H, Staiger AM, Vöhringer M, et al. Diffuse large B-cell lymphomas of immunoblastic type are a major reservoir for MYC-IGH translocations. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(1):61-6. DOI:10.1097/PAS.0000000000000319
- Ott G, Ziepert M, Klapper W, et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2010;116(23):4916-25. DOI:10.1182/blood-2010-03-276766
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275-82. DOI:10.1182/blood-2003-05-1545

18. Kaler AK, Shaila, Ashwini R, et al. Molecular profiling of large B-Cell lymphomas: A retrospective observational pilot study. *J Precis Oncol.* 2022;2(2):125-32. DOI:10.4103/jpo.jpo_19_22
19. Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY, et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Leukemia.* 2012;26(9):2103-13. DOI:10.1038/leu.2012.83
20. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3452-9. DOI:10.1200/JCO.2011.41.0985
21. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000;403(6769):503-11. DOI:10.1038/35000501
22. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(25):1937-47. DOI:10.1056/NEJMoa012914
23. Nyman H, Jerkeman M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic impact of activated B-cell focused classification in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP. *Mod Pathol.* 2009;22(8):1094-101. DOI:10.1038/modpathol.2009.73
24. Wright G, Tan B, Rosenwald A, et al. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(17):9991-6. DOI:10.1073/pnas.1732008100
25. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res.* 2009;15(17):5494-502. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-0113
26. de Jong D, Rosenwald A, Chhanabhai M, et al. Immunohistochemical prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: Validation of tissue microarray as a prerequisite for broad clinical applications – a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol.* 2007;25(7):805-12. DOI:10.1200/JCO.2006.09.4490
27. Gutiérrez-García G, Cardesa-Salzmann T, Climent F, et al. Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood.* 2011;117(18):4836-43. DOI:10.1182/blood-2010-12-322362
28. Scott DW, Wright GW, Williams PM, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood.* 2014;123(8):1214-7. DOI:10.1182/blood-2013-11-536433
29. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, et al. Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2848-56. DOI:10.1200/JCO.2014.60.2383
30. Jais JP, Molina TJ, Ruminy P, et al. Reliable subtype classification of diffuse large B-cell lymphoma samples from GELA LNH2003 trials using the Lymph2Cx gene expression assay. *Haematologica.* 2017;102(10):e404-6. DOI:10.3324/haematol.2017.166827
31. Gifford G, Gabrielli S, Gill A, et al. Lymphoma cell-of-origin assignment by gene expression profiling is clinically meaningful across broad laboratory contexts. *Br J Haematol.* 2018;181(2):272-5. DOI:10.1111/bjh.14556
32. Derenzini E, Mazzara S, Melle F, et al. A three-gene signature based on MYC, BCL-2 and NFKBIA improves risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2021;106(9):2405-16. DOI:10.3324/haematol.2019.236455
33. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3460-7. DOI:10.1200/JCO.2011.41.4342
34. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood.* 2013;121(20):4021-31. DOI:10.1182/blood-2012-10-460063
35. Rosenwald A, Bens S, Advani R, et al. Prognostic significance of MYC rearrangement and translocation partner in diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3359-68. DOI:10.1200/JCO.19.00743
36. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood.* 2014;124(15):2354-61. DOI:10.1182/blood-2014-05-578963
37. Scott DW, King RL, Staiger AM, et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood.* 2018;131(18):2060-4. DOI:10.1182/blood-2017-12-820605
38. Kurz KS, Ott M, Kalmbach S, et al. Large B-Cell Lymphomas in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms – Updated Classification and New Concepts. *Cancers (Basel).* 2023;15(8):2285. DOI:10.3390/cancers15082285
39. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018;24(5):679-90. DOI:10.1038/s41591-018-0016-8
40. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1396-407. DOI:10.1056/NEJMoa1801445
41. Pileri SA, Tripodo C, Melle F, et al. Predictive and Prognostic Molecular Factors in Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *Cells.* 2021;10(3):675. DOI:10.3390/cells10030675
42. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood.* 2016;128(21):2489-96. DOI:10.1182/blood-2016-05-718528
43. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2835-45. DOI:10.1200/JCO.19.00964
44. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(1):37-43. DOI:10.1182/blood-2010-12-327767
45. Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2845-53. DOI:10.1200/JCO.2018.78.5246
46. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-94. DOI:10.1056/NEJM199309303291402
47. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood.* 2020;135(23):2041-8. DOI:10.1182/blood.2019002729
48. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3150-6. DOI:10.1200/JCO.2015.65.6520
49. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood.* 2016;127(18):2182-8. DOI:10.1182/blood-2015-10-676700
50. Orellana-Noia VM, Reed DR, Sen JM, et al. CNS prophylaxis during front-line therapy in aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes and practice patterns from 19 US academic institutions. *Blood.* 2020;136(Suppl. 1):27-8. DOI:10.1182/blood-2020-134798
51. Di Napoli A, Remotti D, Agostinelli C, et al. A practical algorithmic approach to mature aggressive B cell lymphoma diagnosis in the double/triple hit era: selecting cases, matching clinical benefit: A position paper from the Italian Group of Haematopathology (G.I.E.). *Virchows Arch.* 2019;475(4):513-8. DOI:10.1007/s00428-019-02637-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023



OMNIDOCTOR.RU

Вызовы и перспективы 1-й линии терапии пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой

Л.Г. Бабичева✉, И.В. Поддубная

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

Аннотация

Новообразование, которое мы называем диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), состоит из множества различных по течению подтипов, которые не должны подвергаться единому стандартизованному лечению. Критически важным на этапе диагностики является выделение редких (5–10%), но крайне агрессивных вариантов – В-клеточных крупноклеточных лимфом высокой степени злокачественности с двойной (DH) или тройной (TH) перестройкой генов *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*, при которых должны применяться интенсивные программы химиотерапии. Основным и наиболее частым вариантом гетерогенной группы В-клеточных крупноклеточных лимфом, о котором пойдет речь в публикации, является ДВККЛ неспецифицированная (NOS). Согласно клеточному происхождению ДВККЛ NOS делится на подтип из В-клеток герминального/зародышевого центра (GCB) и активированных В-лимфоцитов (ABC), а также неклассифицированный (U) подтип. Иммуногистохимические алгоритмы позволяют разделить ДВККЛ NOS на подтипы GCB и non-GCB. Кроме того, в эту категорию входит лимфома с коэкспрессией *MYC/BCL2* (double-expressor лимфома – DEL), которая не является уникальной биологической единицей и встречается как при подтипе GCB, так и non-GCB и ассоциируется с худшим прогнозом. За последние два десятилетия ДВККЛ NOS, на долю которой приходится более 80% всех случаев, стала объектом растущего числа молекулярных исследований, которые позволили идентифицировать прогностические факторы, активно внедряемые в реальную клиническую практику. С начала столетия наиболее частым подходом 1-й линии терапии ДВККЛ NOS считается режим R-CHOP, который позволяет достичь длительных ремиссий у 60–70% пациентов. Неудовлетворительная эффективность при использовании R-CHOP фиксируется в группах высокого риска раннего прогрессирования согласно Международному прогностическому индексу (IPI – 3–5), а также при неблагоприятных молекулярно-генетических характеристиках опухоли, например DEL или подтипе ABC ДВККЛ NOS. Именно эти популяции пациентов получили наибольшую выгоду от включения полтазумаба ведотина в режим инициальной терапии (схема Pola-R-CHP). Такой подход позволил снизить риск прогрессирования и смерти у пациентов с ДВККЛ высокого риска (IPI 3–5) на 30%, сократив на 34% потребность в назначении 2-й линии терапии, что можно считать прорывом последних 20 лет в поиске повышения эффективности «золотого стандарта» 1-й линии терапии и потенциального определения нового стандарта терапии первичных пациентов с ДВККЛ высокого риска раннего прогрессирования.

Ключевые слова: ДВККЛ, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома, R-CHOP, Pola-R-CHP, неспецифицированная лимфома, ДВККЛ NOS, коэкспрессия, DEL

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Вызовы и перспективы 1-й линии терапии пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. Современная Онкология. 2023;25(2):178–184. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202238

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Цель терапии ДВККЛ

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее частым агрессивным подтипом неходжкинских лимфом. Улучшения в понимании биологии ДВККЛ и возможностей использования молекулярной генетики привели к уточнению таксономии заболевания, что отражено в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. [1]. В публикации речь пойдет об инициальном лечении пациентов с наиболее частым вариантом, составляющим порядка 80% всех В-клеточных крупноклеточных лимфом, – неспецифицированной (NOS) ДВККЛ. Ввиду агрессивности течения ДВККЛ является «заболеванием одного выстрела», когда важнейшая цель – достижение стойкой полной ремиссии в результате 1-й линии терапии. Именно поэтому приоритетным в лечении пациентов с данным заболеванием должно быть повышение эффективности 1-й линии терапии для улучшения долгосрочной выживаемости при минимизации токсичности. Наибольшее количество рецидивов ДВККЛ приходится на первые 2 года с момента постановки диагноза (POD24). Такой сценарий обуславливает крайне плохой прогноз: 5-летние показатели об-

щей выживаемости в группе POD24 составляют 22,6% в сравнении с 82,5% в группе без ранней неудачи ($p < 0,001$); рис. 1 [2]. Этот факт определяет цель 1-й линии терапии ДВККЛ – достижение долгосрочной полной ремиссии, позволяющей говорить об излечении.

Стратификация риска и алгоритмы лечения различаются в зависимости от стадии заболевания и объема опухолевой массы наряду с дополнительными клиническими и биологическими факторами, такими как Международный прогностический индекс (IPI), клеточное происхождение (COO), двойная экспрессия *MYC* и *BCL2* и другие молекулярные особенности. Наиболее распространенным режимом терапии, применяемым сегодня в качестве 1-й линии при ДВККЛ NOS, является R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон), который позволяет достичь длительных ремиссий примерно в 60–70% случаев. Неудовлетворительные показатели эффективности при использовании этой опции обусловлены в первую очередь прогнозом – промежуточный и высокий риск раннего прогрессирования согласно индексу IPI (3–5 баллов), подтип ДВККЛ из активированных лимфоци-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бабичева Лали Галимовна** – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-онколог высшей категории. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

✉ **Lali G. Babicheva** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Challenges and perspectives of first-line therapy in patients with diffuse B-cell lymphoma: A review

Lali G. Babicheva[✉], Irina V. Poddubnaya

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The neoplasm we refer to as diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) consists of many different subtypes that should not be subject to a single standardized treatment. Critical at the diagnostic stage is the identification of rare (5–10%) but extremely aggressive variants – high grade B-cell lymphomas with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* double-hit (DH) or triple-hit (TH) rearrangement, in which intensive chemoimmunotherapy programs should be applied. The main and most frequent variant of the heterogeneous group of B-cell lymphomas discussed in this publication is diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (NOS). Two immunohistochemical subtypes of DLBCL NOS are distinguished, GCB and non-GCB. According to cell of origin, the DLBCL NOS is divided into GCB, ABC, and an unclassified (U) subtypes. In addition, DLBCL NOS includes *MYC* and *BCL2* double-expressor lymphoma (DEL), which is not a unique biological entity, occurs in both GCB and non-GCB subtypes of DLBCL, and is associated with a worse prognosis. Over the past two decades, DLBCL NOS, which accounts for more than 80% of all cases, has been the subject of a growing number of molecular studies that have identified prognostic factors that are being actively introduced into real-world clinical practice. Since the turn of the century, the R-CHOP regimen has been considered the most frequent first line therapy approach for DLBCL NOS, achieving long-term remissions in 60–70% of patients. The worst outcomes when using R-CHOP are recorded in groups at high risk of progression according to the International Prognostic Index (IPI – 3–5), as well as in the presence of unfavorable molecular genetic characteristics of the tumor, such as DEL or ABC subtype of DLBCL NOS. These patient populations benefited the most from the inclusion of polatuzumab vedotin in the initial therapy regimen (Pola-R-CHP). This approach reduced the risk of progression and death in patients with high-risk DLBCL by 30%, reducing the need for second-line therapy by 34%, which can be considered a breakthrough in the last 20 years of searching for improving the "gold standard" of first-line therapy and potentially defining a new standard of therapy for primary patients with high-risk DLBCL.

Keywords: DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, R-CHOP, Pola-R-CHP, not otherwise specified lymphoma, DLBCL NOS, double-expressor lymphoma, DEL

For citation: Babicheva LG, Poddubnaya IV. Challenges and perspectives of first-line therapy in patients with diffuse B-cell lymphoma: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):178–184. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202238

тов (ABC), а также наличие двойной экспрессии (DEL) белков *MYC* и *BCL2* в опухоли.

Многочисленные попытки модернизировать схему R-CHOP долгое время не приводили к улучшению эффективности терапии. Значимые клинические результаты продемонстрировало недавно завершённое исследование POLARIX (NCT0327449) – режим Pola-R-CHP, с добавлением полатузумаба ведотина к ритуксимабу, циклофосфамиду, доксорубину и преднизолону, повысил выживаемость без прогрессирования (ВБП) и снизил риск рецидива, прогрессии или смерти в общей популяции пациентов исследования на 27%, что потенциально может считаться новым стандартом 1-й линии терапии.

Современные стандарты диагностики

Краеугольным камнем первоначальной диагностики ДВККЛ NOS является исследование опухолевой ткани, полученной в результате эксцизионной биопсии, которая включает морфологическое исследование, иммунофенотипирование и флуоресцентную гибридизацию *in situ* [4, 5]. Гистологически отмечается диффузный рост опухоли с пластинками крупных В-клеток, экспрессирующих CD19, CD20 и CD22 при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании. Дополнительные маркеры, включая CD5, CD10, *BCL2*, *BCL6*, MUM1, *MYC*, CD30, EBER и Ki67, повышают точность диагностики [5]. До 30% случаев характеризуются гиперэкспрессией *MYC* (больше 40%) и *BCL2* (больше 50%), что обозначается как DEL [6]. Последняя не является отдельным подтипом в классификации ВОЗ и относится к ДВККЛ NOS, встречается как при подтипе из В-клеток герминального/зародышевого центра (GCB), так и non-GCB ДВККЛ, а также характеризуется плохим прогнозом и отсутствием стандартов терапии.

Профилирование экспрессии генов идентифицировало 2 молекулярно-генетических подтипа ДВККЛ NOS по СОО – GCB и ABC [7]. Течение заболевания различается при опухолях разного происхождения: несмотря на гетерогенность каждого из подтипов, принято считать, что прогноз может быть менее благоприятным при подтипе ABC. Для определения СОО в рутинной клинической практике разработаны ИГХ-алгоритмы (GCB/non-GCB), наиболее часто исполь-

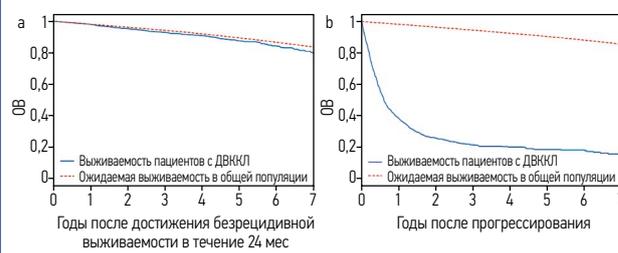
зуется алгоритм С. Hans и соавт., который включает CD10, *BCL6* и MUM1 и позволяет с 70–80% точностью соотносить результаты с профилированием экспрессии генов [8].

Стратификация пациентов и стадирование, лежащее в основе выбора терапии

При постановке диагноза проводятся полное физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови, исследование функции почек и печени, оценка уровня альбумина, β_2 -микроглобулина и сывороточных иммуноглобулинов. Полноценное стадирование включает визуализацию с помощью базовой позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), и биопсию костного мозга. ПЭТ/КТ обладает различной чувствительностью в отношении выявления поражения костного мозга, от 60 до 94% в зависимости от пролиферативной активности опухолевых клеток и/или лежащей в ее основе лимфомы низкой степени злокачественности (случаи возникновения ДВККЛ при трансформации индолентных лимфом) [9, 10].

Выбор лечения ДВККЛ варьирует в зависимости от специфических для заболевания факторов. Несмотря на то что режим R-CHOP является стандартной основой для большинства пациентов, количество циклов и роль лучевой терапии раз-

Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) пациентов в зависимости от наличия или отсутствия раннего прогрессирования/рецидива ДВККЛ (POD24): а – ОВ в случае отсутствия прогрессирования ДВККЛ в течение 24 мес; б – ОВ в случае прогрессирования ДВККЛ в течение 24 мес [3].
Fig. 1. Overall survival (OS) of patients depending on the presence or absence of early progression/recurrence of diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL (POD24): а – OS in patients without DLBCL progression within 24 months; б – OS in patients with DLBCL progression within 24 months [3].



личаются в зависимости от стадии заболевания, опухолевого объема, стратификации риска согласно индексу IPI наряду с пересмотренным IPI (R-IPI) и шкалой риска Национальной комплексной онкологической сети (NCCN-IPI), разработанными после широкого внедрения ритуксимаба [5, 11–13]. Так, прогноз заболевания у первичных пациентов с промежуточным и высоким риском раннего прогрессирования по шкале IPI (3–5 баллов) вне зависимости от ИГХ-профиля (GCB и non-GCB) является неблагоприятным [14], с 3-летней ОВ 59–65% (табл. 1) [15]. В связи с этим существует высокая клиническая потребность в новых терапевтических подходах для пациентов с высоким риском прогрессирования.

Кроме того, необходимо оценить риск метастазирования ДВККЛ в центральную нервную систему (ЦНС-IPI). Пациентам с высоким риском поражения ЦНС или с неврологическими симптомами дополнительно проводят магнитно-резонансную томографию головного мозга и проточную цитометрию спинномозговой жидкости. При разработке соответствующего прогностического индекса изучалась роль разных локализаций, однако в самом большом наборе данных, который стал основой для шкалы ЦНС-IPI, только поражение почек и надпочечников оказалось независимо связано с риском поражения ЦНС [16]. Недавний метаанализ 36 исследований, включая 5 рандомизированных, не смог предоставить доказательств пользы интратекальной или внутривенной профилактики поражения ЦНС [17]. Тем не менее рекомендации NCCN, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), а также отечественные клинические рекомендации по-прежнему предлагают такую профилактику при определенных условиях [18, 19].

Для оценки коморбидности всем пациентам проводят эхокардиографию и электрокардиографию для решения вопроса об использовании антрациклинов. Обязательной также является исходная серологическая диагностика вируса иммунодефицита человека, гепатитов В и С. Всем пациентам с антителами к гепатиту, указывающим на предшествующую инфекцию, независимо от результатов количественной полимеразной цепной реакции вирусной нагрузки назначается противовирусная терапия. Пожилым пациентам до начала терапии необходимо провести гериатрическую оценку для выбора адекватной стратегии [20–22].

Биологические факторы, такие как СОО GCB или ABC (или ИГХ-профиль – GCB и non-GCB), иммунофенотип DEL, также имеют значение для выбора лечебной тактики.

Лечение: «золотой стандарт» и 20 лет поиска

Лечение ДВККЛ основывается на системной терапии. У большинства (~70%) пациентов заболевание диагностируется на поздней стадии, а предпочтительным режимом терапии ДВККЛ NOS в течение последних 20 лет считается режим R-СНОР, который позволяет достичь длительных ремиссий примерно в 60–70% случаев. На протяжении последних 20 лет в крупных рандомизированных клинических исследованиях изучались возможности улучшения терапевтической эффективности R-СНОР в 1-й линии ДВККЛ [23]. Интенсивный режим R-АСVBP (ритуксимаб в сочетании с доксорубицином, циклофосфамидом, виндезином, блеомицином и преднизолоном) стал единственным режимом, обеспечивающим преимущество в выживаемости по сравнению с R-СНОР у пациентов высокого риска согласно скорректированному по возрасту индексу IPI. Однако клинически значимые токсические эффекты ограничили его применение [24].

Попытки улучшить результаты путем усиления химиотерапии разными путями: с помощью консолидирующей высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток или путем уменьшения интервала между циклами R-СНОР до 14 дней – не привели к улучшению выживаемости. Более интенсивная терапия 1-й линии по программе R-DA-ЕРОСН продемонстрировала худший профиль безопасности и не улучшала безрецидивную выживаемость или ОВ в общей когорте пациентов с ДВККЛ по сравнению с R-СНОР [25]. Следует подчеркнуть, что паци-

Таблица 1. ОВ в зависимости от группы риска раннего прогрессирования согласно IPI
Table 1. OS depending on the risk group for early progression according to International Prognostic Index

Категория риска	Количество факторов (баллов)	Трехлетняя ОВ, % (95% ДИ)
Низкий	0–1	91 (89–94)
Низкий промежуточный	2	81 (73–86)
Высокий промежуточный	3	65 (58–73)
Высокий	4–5	59 (49–69)

Примечание. Для определения риска прогрессирования ДВККЛ необходимо оценить 5 показателей: возраст старше 60 лет; уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выше референсных значений; ECOG – 2–4; III–IV стадия; экстранодальное вовлечение больше 1. Каждый показатель при наличии оценивается в 1 балл.

енты с высоким риском (IPI – от 3 до 5) были недостаточно представлены в этом исследовании и анализ post hoc отмечал у них улучшение показателя ВВП при использовании R-DA-ЕРОСН, однако без существенной разницы в ОВ.

Ввиду биологической гетерогенности ДВККЛ таргетные препараты способны принести пользу в отдельных популяциях пациентов, требующих анализа биомаркеров. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях изучали добавление новых препаратов к режиму R-СНОР: в то время как ингибитор протеасом бортезомиб не показал никакой пользы [26], включение в схему ингибитора тирозинкиназы Брутона ибрутиниба дало смешанные результаты.

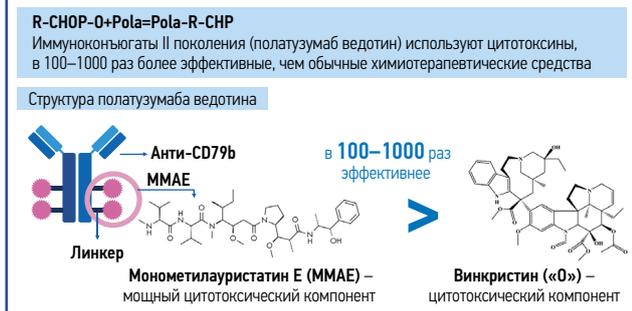
Первичные результаты исследования III фазы, сравнивавшего R-СНОР и ибрутиниб + R-СНОР при non-GCB ДВККЛ, не выявили существенной разницы в исходах между группами, в то время как вторичный анализ показал улучшение выживаемости при добавлении ибрутиниба у пациентов моложе 60 лет; для пожилых пациентов такой подход ассоциировался с повышенной токсичностью [27]. Исследование II фазы, оценивавшее добавление леналидомида к R-СНОР (R2-СНОР), показало улучшение безрецидивной выживаемости и ОВ [28], однако окончательное исследование III фазы с участием пациентов с ABC-подтипом ДВККЛ не показало дополнительной ценности от добавления леналидомида [29]. В нескольких исследованиях III фазы не удалось продемонстрировать преимущества поддерживающей терапии ритуксимабом после индукции R-СНОР, при этом такие препараты, как энзастаурин, эверолимус или леналидомид, дополнили предыдущие негативные исследования по поддерживающей терапии [30–33].

До недавнего времени в рамках клинических исследований ни один из этих подходов не продемонстрировал превосходства над R-СНОР, что, вероятно, связано с молекулярной гетерогенностью ДВККЛ, выходящей за рамки классификации СОО. В рутинной клинической практике R-СНОР оставался наиболее распространенным подходом к лечению ДВККЛ, независимо от ИГХ-профиля или молекулярного подтипа лимфомы. Проблема биологической гетерогенности, возможно, ограничивала способность выявлять преимущества в более дискретных подгруппах пациентов. Будущие исследования должны иметь адаптивный дизайн, чтобы максимизировать вероятность успеха.

«Новый стандарт» 1-й линии терапии пациентов с высоким риском раннего прогрессирования

Достижения в молекулярной генетике значительно улучшили наше понимание биологического разнообразия ДВККЛ и привели к открытию ключевых путей онкогенеза. В дополнение к основным молекулярным подтипам ДВККЛ (GCB и ABC) технологии секвенирования следующего поколения раскрыли поразительное разнообразие ДВККЛ и идентифицировали уникальные молекулярные мишени, которые могут быть дифференцированно использованы для терапевтического воздействия. Эти результаты привели к появлению растущего списка новых таргетных препаратов.

Рис. 2. Структура и эффективность полатузумаба ведотина в 1-й линии терапии ДВККЛ. Адаптировано [35].
Fig. 2. Structure and efficacy of polatuzumab vedotin in line 1 therapy of DLBCL. Adapted from [35].



Так, в арсенале онкологов и гематологов появились препараты из группы иммуноконъюгатов (ADC), которые предполагают использование антител для доставки высокоцитотоксических агентов непосредственно к опухолевым клеткам, не затрагивая другие делящиеся клетки в организме. Эта концепция обеспечивает значительное увеличение «терапевтического окна» по сравнению с лучевой и химиотерапией. Одним из таких цитостатиков является монометилауристин Е (MMAE) – мощный антimitотический агент, полученный из пептидов, которые встречаются в морских моллюсках без панцирей *Dolabella auricularia*, называемых доластатинами. Этот препарат демонстрирует эффективность, в 100–1000 раз превышающую эффективность винкристина, однако из-за высокой токсичности он не может использоваться как лекарственное средство сам по себе, поэтому его связывают с моноклональным антителом, которое выступает транспортировщиком к опухолевым клеткам.

Одной из наиболее перспективных биологических мишеней при В-клеточных опухолях можно считать антиген CD79b, который является субъединицей гетеродимерного трансмембранного компонента рецептора В-клеток и экспрессируется на поверхности более чем 95% клеток ДВККЛ [34]. При связывании с иммуноконъюгатом комплекс CD79b может проникать внутрь опухолевой клетки. Благодаря этой функциональности удалось создать новый перспективный препарат полатузумаб ведотин, который представляет собой антитело к CD79b, доставляющее MMAE к опухолевым В-клеткам (рис. 2) [36]. После введения полатузумаб ведотин избирательно связывается с поверхностным антигеном В-клеток CD79b, проникает внутрь клетки, где в результате протеолитического расщепления линкера высвобождается MMAE, что приводит к остановке фазы G2/M и апоптозу опухолевых клеток.

В исследовании Ib–II фазы, в котором полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (Pola-R-CHP) исследовали в качестве терапии 1-й линии при ДВККЛ, частота объективного ответа составила 89%, при этом в 77% случаев ответ был полным. Винкристин исключили из схемы лечения из-за риска перекрестных неврологических токсических эффектов с полатузумабом ведотином [37].

Для оценки эффективности и безопасности режима Pola-R-CHP по сравнению с R-CHOP у ранее не получавших лечение пациентов с ДВККЛ инициировано рандомизированное исследование III фазы POLARIX (NCT03274492) [38]. В него включили ранее не леченных пациентов с ДВККЛ старше 18 лет с промежуточным и высоким риском раннего прогрессирования согласно IPI (2–5 баллов), независимо от молекулярного подтипа ДВККЛ, или наличия перестроек в генах MYC, BCL2, BCL6, или их комбинаций. Скрининг прошли 1063 пациента, из них 879 рандомизированы: 440 – в группу Pola-R-CHP и 439 – в R-CHOP. Сравнимые группы сбалансировали по демографическим и основным клиническим характеристикам (табл. 2). При этом важно отметить, что у большинства (84,8 и 83,6% соответственно) опухоль была отнесена к наиболее частому варианту – ДВККЛ NOS.

Таблица 2. Характеристика пациентов в исследовании POLARIX
Table 2. Characteristics of patients in the POLARIX study

Характеристика	Распределение	Pola-R-CHP (n=440)	R-CHOP (n=439)
Возраст, абс. (%) Возраст, годы	Старше 60 лет Медиана (мин.–макс.)	300 (68,2) 65,0 (19–80)	308 (70,2) 66,0 (19–80)
Пол, абс. (%)	Мужской	239 (54,3)	234 (53,3)
Статус ECOG, абс. (%)	0–1 2 Неизвестен	374 (85,0) 66 (15,0) 0	363 (82,7) 75 (17,1) 1 (0,2)
Группа риска IPI, абс. (%)	2 3–5	167 (38,0) 273 (62,0)	167 (38,0) 272 (62,0)
Большая опухолевая масса («bulky»), абс. (%)	Отсутствие Наличие	247 (56,1) 193 (43,9)	247 (56,3) 192 (43,7)
Уровень ЛДГ, абс. (%)	≤1 × верхняя граница нормы >1 × верхняя граница нормы Неизвестно	146 (33,2) 291 (66,1) 3 (0,7)	154 (35,1) 284 (64,7) 1 (0,2)
Гистологический диагноз неходжкинской лимфомы, абс. (%)	ДВККЛ NOS (включая ABC и GCB) В-клеточная крупноклеточная HGBL (включая NOS и DH/TH) Другие В-клеточные лимфомы	373 (84,8) 43 (9,8) 24 (5,5)	367 (83,6) 50 (11,4) 22 (5,0)
Распределение ДВККЛ NOS согласно COO, абс. (%)	ABC GCB Неклассифицируемые	Число пациентов (n=330) 102 (30,9) 184 (55,8) 44 (13,3)	Число пациентов (n=338) 119 (35,2) 168 (49,7) 51 (15,1)
DEL, абс. (%)	DEL Non-DEL	Число пациентов (n=362) 139 (38,4) 223 (61,6)	Число пациентов (n=366) 151 (41,3) 215 (58,7)
DH/TH, абс. (%)	DH/TH+ DH/TH-	Число пациентов (n=331) 26 (7,9) 305 (92,1)	Число пациентов (n=334) 19 (5,7) 315 (94,3)

Примечание. DH/TH – лимфома с двойной или тройной перестройкой генов.

На момент среза данных (28 июня 2021 г.), при медиане наблюдения 28,2 мес, количество зарегистрированных событий (рецидив, прогрессия, летальный исход) в группе Pola-R-CHP составило 107 (24,3%) в сравнении со 134 (30,5%) в группе R-CHOP ($p=0,02$), что соответствовало снижению риска прогрессирования и смерти в общей популяции пациентов исследования на 27% при включении полатузумаба ведотина в режим 1-й линии терапии ДВККЛ (рис. 3).

Увеличение ВБП при использовании режима с иммуноконъюгатом отмечено практически во всех сравниваемых группах. Наибольшую пользу от применения комбинации Pola-R-CHP в виде улучшения ВБП получили пациенты с промежуточным и высоким риском по шкале IPI (3–5 баллов), среди которых снижение риска прогрессирования и смерти достигло 30%, а также с ABC-подтипом ДВККЛ – 60% и в случае лимфомы с коэкспрессией MYC/BCL2 (DEL) – снижение на 40%. Вместе с тем у молодых пациентов с низким риском (IPI – 0–2) и подтипом GCB эффективность была сопоставима со стандартным режимом R-CHOP. Однако стоит отметить, что данный анализ является однофакторным, т.е. учитывает влияние каждого фактора по отдельности. В клинической практике изолированное присутствие какого-то одного неблагоприятного фактора встречается крайне редко – как правило, факторы либо сочетаются, либо взаимосвязаны друг с другом [риск по шкале IPI + стадия + экстранодальные локализации + повышение уровня ЛДГ + большая опухолевая масса (bulky) + возраст + GCB/non-GCB и т.д.].

Доля пациентов, у которых достигнут полный ответ в конце лечения, существенно не различалась между группами (78,0% – Pola-R-CHP и 74,0% – R-CHOP; $p=0,16$). Однако длительность ответа, т.е. сохранение ремиссии, превалировала у пациентов, получавших Pola-R-CHP (отношение рисков – ОР рецидива или смерти 0,70; 95% доверительный интервал – ДИ 0,50–0,98). Отсутствие существенной разницы в ОВ между группами отчасти можно объяснить недостаточным временем наблюдения и появлением новых эффективных методов лечения рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ, доступных в других странах (к примеру, CAR-T-клеточная терапия) [39].

Одним из наиболее важных показателей эффективности терапии 1-й линии ДВККЛ является снижение необходимости назначать последующее лечение. В связи с прогрессированием заболевания 78 (17%) пациентам, получавшим Pola-R-CHP, и 109 (25%) из группы R-CHOP за время наблюдения назначена следующая линия лечения. Таким образом, полтазумаб ведотин позволил снизить риск на 34%, а кумулятивная частота перехода на 2-ю линию в течение 24 мес составила 17,1% против 24,4% соответственно (рис. 4) [40].

Профиль безопасности был в целом схожим в группах Pola-R-CHP и R-CHOP. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени были нейтропения (28,3% – Pola-R-CHP и 30,8% – R-CHOP), фебрильная нейтропения (13,8 и 8,0% соответственно) и анемия (12,0 и 8,4% соответственно). Несмотря на то что частота фебрильной нейтропении была выше среди пациентов, получавших Pola-R-CHP, количество инфекционных эпизодов 3–4-й степени тяжести не различалось (15,2 и 12,6% соответственно).

Таким образом, впервые за последние 20 лет исследование III фазы продемонстрировало улучшение ВВП при сохранении благоприятного профиля безопасности в группе Pola-R-CHP по сравнению с R-CHOP у пациентов с ранее нелеченной ДВККЛ. В популяции пациентов с промежуточным и высоким риском раннего прогрессирования (IP1 – 3–5), где примерно в 1/3 случаев диагностирован подтип ABC ДВККЛ, лечение по схеме Pola-R-CHP привело к снижению риска прогрессирования заболевания, рецидива или смерти на 30% по сравнению с R-CHOP.

Стратегии риск-адаптированной терапии 1-й линии при ДВККЛ NOS

Локальные стадии ДВККЛ и низкий риск прогрессирования

Согласно отечественным клиническим рекомендациям пациентам с ограниченными стадиями (I–II), низким риском раннего прогрессирования согласно шкале IP1 рекомендуется один из следующих лечебных подходов: 4 курса иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP с дополнительными 2 введениями ритуксимаба (4 R-CHOP + 2 R) либо 6 курсов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP с последующим рестадированием [19]. В случае полного или частичного метаболического ответа пациентам с впервые установленной ДВККЛ I–II стадии рекомендуется консолидирующая лучевая терапия только на зоны исходно с bulky лимфатических узлов и/или экстранодального поражения – суммарная очаговая доза – 30 Гр [19].

В исследовании FLYER III фазы рандомизированы 592 пациента с ДВККЛ I–II стадии и риском IP1 0, которые получили 6 циклов R-CHOP (стандартная группа) или 4 цикла R-CHOP с последующими 2 циклами ритуксимаба (экспериментальная группа) [41]. При медиане наблюдения 66 мес 3-летняя ВВП статистически не различалась (93% против 96% соответственно), подтверждая равную эффективность 4 и 6 циклов R-CHOP. Аналогичные результаты получены в исследовании III фазы Ассоциации по изучению лимфомы (LYSA) LNH-09-1B, в котором использовали ПЭТ-адаптированный подход [42]. При медиане наблюдения 61 мес 3-летняя ВВП составила 89% против 92% в стандартной и экспериментальной группах соответственно, что свидетельствует о том, что 4 цикла R-CHOP против 6 у пациентов с ранним ответом равноэффективны.

Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера. Выживаемость без событий [38].
Fig. 3. Kaplan–Meier curves. Event-free survival [38].

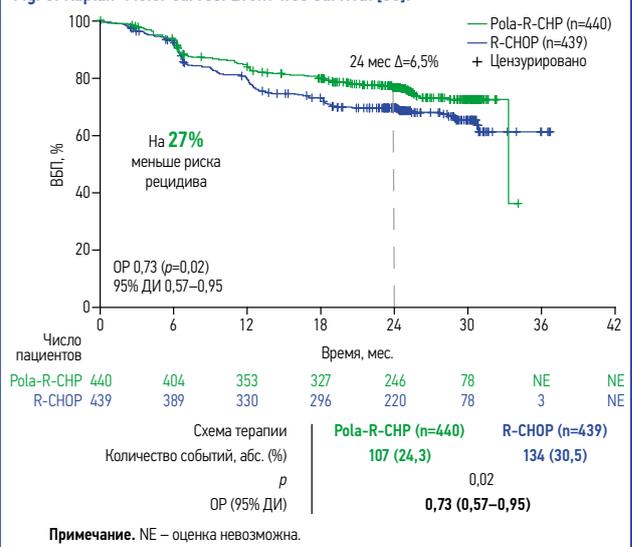
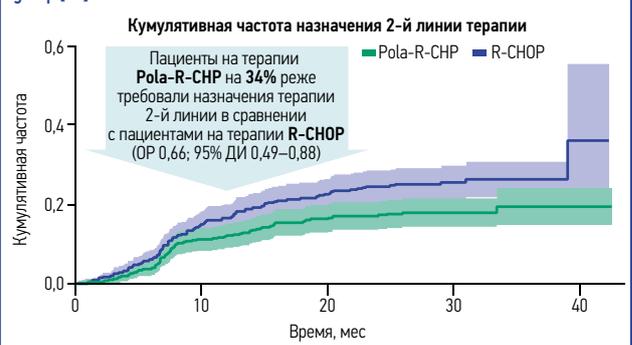


Рис. 4. Снижение частоты назначения следующей линии терапии ДВККЛ в группе Pola-R-CHP [40].
Fig. 4. Decreased frequency of next-line DLBCL treatment in the Pola-R-CHP group [40].

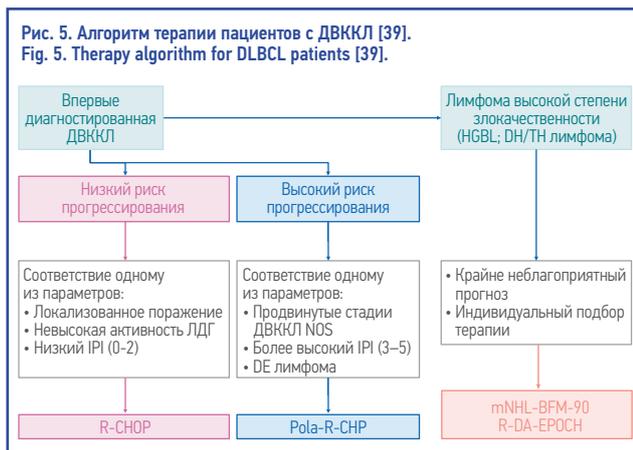


В эпоху, предшествовавшую ПЭТ, результаты терапии пациентов с локальными стадиями и с bulky (7,5 см и больше), получивших в исследовании RICOVER-60 6 циклов R-CHOP-14 с последующей лучевой терапией 36 Гр, сравнивались с результатами пациентов, получивших только 6 циклов R-CHOP-14 [43, 44]. При многофакторном анализе с поправкой на факторы риска IP1 выживаемость без событий была ниже среди пациентов с bulky, которые не получали консолидирующую лучевую терапию ($p=0,005$), с тенденцией к снижению ВВП ($p=0,058$) [44].

В настоящее время, в эпоху ПЭТ, исследования сосредоточены на отказе от лучевой терапии у пациентов при достижении полного метаболического ответа. В исследовании OPTIMAL>60 пациенты с bulky получали 6 циклов R-CHOP-14 с последующим ПЭТ-сканированием и решением вопроса о проведении лучевой терапии [45]. Результаты свидетельствуют, что консолидирующую лучевую терапию можно исключить без ущерба для эффективности у пациентов, достигших полного метаболического ответа после 6 циклов R-CHOP.

Распространенные стадии ДВККЛ и высокий риск прогрессирования

Согласно отечественным клиническим рекомендациям пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВККЛ III–IV стадии рекомендуется провести иммунохимиотерапию по следующим схемам: 6–8 курсов R-CHOP-21, 6 курсов R-CHOP-14 (моложе 60 лет), 6 курсов R-DA-EPOCH (моложе 60 лет), с последующим рестадированием. В ряде случаев возможно планировать консолидирующую лучевую терапию на зоны с исходно bulky или остаточными опухолевыми образованиями [19].



Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВККЛ, относящимся к группе промежуточного и высокого риска (IPI – 2–5 баллов), в соответствии с данными исследования POLARIX предпочтительно назначать 6 циклов иммунохимиотерапии Pola-R-CHP с последующими 2 введениями ритуксимаба в монорежиме [19].

Алгоритм стратегии риск-адаптированной терапии пациентов с ДВККЛ NOS

В связи с доступностью новых агентов и их продвижением к лечению 1-й линии, а также продолжающимися исследованиями молекулярных основ патогенеза ДВККЛ можно надеяться на дальнейшее улучшение результатов в реальной клинической практике. С учетом новых опций и доказанных возможностей терапии ДВККЛ будущий алгоритм может выглядеть следующим образом – разделение первичных пациентов на 3 группы (рис. 5) [3]:

- У пациентов с низким риском раннего прогрессирования и ранними стадиями ДВККЛ NOS возможен режим R-CHOP.
- У пациентов с распространенными стадиями, высоким риском раннего прогрессирования (IPI – 3–5) вне зависимости от СОО, а также у пациентов с DEL целесообразно применять новый режим химиоиммунотерапии Pola-R-CHP.
- Пациенты с В-клеточной HGBL (DH/TH) в случае сохранного соматического статуса должны получать высокоинтенсивные режимы химиоиммунотерапии (R-DA-EPOCH, mNHL-BFM-90 и др.).

Кроме того, необходимо помнить о редких клинических вариантах ДВККЛ (например, ДВККЛ с поражением ЦНС, ДВККЛ яичка, витреоретинальная ДВККЛ и др.), которые требуют индивидуального подхода и отличных от стандартного режимов химиоиммунотерапии.

Заключение

На сегодняшний день режим R-CHOP применяется у большинства пациентов с ДВККЛ NOS. Однако его эффективность позволяет говорить об излечении только 60–70% пациентов. К сожалению, для оставшейся популяции с неудачей терапии курабельные возможности весьма ограничены. Ввиду неутешительного прогноза при рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ определение популяции первичных пациентов с заболеванием высокого риска, у которых режим R-CHOP малоэффективен, имеет решающее значение. В то время как многочисленные рандомизированные исследования, проводимые в течение последних 20 лет, не привели к улучшению эффективности 1-й линии терапии, результаты недавнего исследования POLARIX продемонстрировали снижение риска прогрессирования и смерти на 30% у пациентов высокого риска по IPI, а также необходимости назначать следующую линию терапии на 34% при добавлении полатузумаба ведотина к режиму R-CHOP без винкристина (режим Pola-R-CHP).

Наибольший выигрыш от инновационной терапии получили пациенты с промежуточным и высоким риском раннего прогрессирования по шкале IPI (3–5 баллов), независимо от СОО, а также пациенты с двойной экспрессией MYC/BCL2 (DEL), независимо от IPI. Таким образом, мы можем потенциально говорить о появлении нового стандарта терапии 1-й линии для пациентов с неблагоприятным прогнозом. ДВККЛ остается «заболеванием одного выстрела», когда важная цель – это достижение стойкой полной ремиссии в результате 1-й линии терапии, которая позволяет говорить об излечении.

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90. DOI:10.1182/blood-2016-01-643569
2. Wan M, Hong H, Li X, et al. Prognosis Evaluation of the Progression of Diffuse Large B-Cell Lymphoma within 24 Months. *Ann Hematol Oncol*. 2022;9(3):1398.
3. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1822–7. DOI:10.1093/annonc/mdy203
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–68. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800
5. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines insights: B-cell lymphomas, Version 3.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(6):650–61. DOI:10.6004/jnccn.2019.0029
6. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3452–9. DOI:10.1200/JCO.2011.41.0985
7. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503–11. DOI:10.1038/35000501
8. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275–82. DOI:10.1182/blood-2003-05-1545

9. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 2013;122(1):61-7. DOI:10.1182/blood-2012-12-473389
10. Alzahrani M, El-Galaly TC, Hutchings M, et al. The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: a Danish-Canadian study. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1095-9. DOI:10.1093/annonc/mdw137
11. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94. DOI:10.1056/NEJM199309303291402
12. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857-61. DOI:10.1182/blood-2006-08-038257
13. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-42. DOI:10.1182/blood-2013-09-524108
14. Shi X, Liu X, Li X, et al. Risk Stratification for Diffuse Large B-Cell Lymphoma by Integrating Interim Evaluation and International Prognostic Index: A Multicenter Retrospective Study. *Front Oncol*. 2021;11:754964. DOI:10.3389/fonc.2021.754964
15. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl. 5):v116-25. DOI:10.1093/annonc/mdv304
16. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3150-6. DOI:10.1200/JCO.2015.65.6520
17. Lin Z, Chen X, Liu L, et al. The role of central nervous system (CNS) prophylaxis in preventing DLBCL patients from CNS relapse: A network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;176:103756. DOI:10.1016/j.critrevonc.2022.103756
18. Hutchings M, Ladetto M, Buske C, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1687-700. DOI:10.1093/annonc/mdy167
19. Поддубная И.В., Паровичникова Е.Н., Каприн А.Д., Варфоломеева С.Р. Клинические рекомендации Агрессивные нефоликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта 2022 г. [Poddubnaya IV, Parovichnikova EN, Kaprin AD, Varfolomeeva SR. Klinicheskie rekomendatsii Aggressivnye nefollikuliarnye limfomy – diffuznaya krupnokletochnaya V-kletochnaya limfoma, pervichnaya mediastinal'naya V-kletochnaya limfoma, limfoma Berkitta 2022 g. (in Russian)].
20. Park S, Hong J, Hwang I, et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly patients with newly diagnosed aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with multi-agent chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(6):470-8. DOI:10.1016/j.jgo.2015.10.183
21. Merli F, Luminari S, Tucci A, et al. Simplified geriatric assessment in older patients with diffuse large B-cell lymphoma: the prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1214-22. DOI:10.1200/JCO.20.02465
22. Isaksen KT, Mastroianni MA, Rinde M, et al. A simplified frailty score predicts survival and can aid treatment-intensity decisions in older patients with DLBCL. *Blood Adv*. 2021;5(22):4771-82. DOI:10.1182/bloodadvances.2021004777
23. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42. DOI:10.1056/NEJMoa011795
24. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9806):1858-67. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61040-4
25. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790-9. DOI:10.1200/JCO.18.01994
26. Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, et al. Randomized phase II study of R-CHOP with or without bortezomib in previously untreated patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3538-46. DOI:10.1200/JCO.2017.73.2784
27. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized phase III trial of Ibrutinib and Rituximab plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1285-95. DOI:10.1200/JCO.18.02403
28. Nowakowski GS, Hong F, Scott DW, et al. Addition of Lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in a randomized phase II US Intergroup study ECOG-ACRIN E1412. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1329-38. DOI:10.1200/JCO.20.01375
29. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne R, et al. ROBUST: a phase III study of Lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1317-28. DOI:10.1200/JCO.20.01366
30. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3121-7. DOI:10.1200/JCO.2005.05.1003
31. Crump M, Leppä S, Fayad L, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of enzastaurin versus placebo in patients achieving remission after first-line therapy for high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2484-92. DOI:10.1200/JCO.2015.65.7171
32. Witzig TE, Tobinai K, Rigacci L, et al. Adjuvant everolimus in high-risk diffuse large B-cell lymphoma: final results from the PILLAR-2 randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2018;29(3):707-14. DOI:10.1093/annonc/mdx764
33. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2473-81. DOI:10.1200/JCO.2017.72.6984
34. Dornan D, Bennett F, Chen Y, et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2009;114(13):2721-9. DOI:10.1182/blood-2009-02-205500
35. Sawalha Y, Maddocks K, Profile of Polatuzumab Vedotin in the Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: A Brief Report on the Emerging Clinical Data. *OncoTargets and Therapy*. 2020;20(13):5123-33. DOI:10.2147/OTT.S219449
36. Polson AG, Yu SF, Elkins K, et al. Antibody-drug conjugates targeted to CD79 for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;110(2):616-23. DOI:10.1182/blood-2007-01-066704
37. Tilly H, Morschhauser F, Bartlett NL, et al. Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b-2 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):998-1010. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30091-9
38. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-63. DOI:10.1056/NEJMoa2115304
39. Melchardt T, Egle A, Greil R. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open*. 2023;8(1):100750. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100750
40. Boissard F, Tilly H, Lenz G, et al. Epidemiological Impact of Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone (Pola-R-CHP) Use in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in Terms of Second Line (2L) Treatment: An Ad Hoc Analysis from the POLARIX Study. *Blood*. 2022;140(Suppl. 1):6645-7. DOI:10.1182/blood-2022-157904
41. Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al; FLYER Trial Investigators, German Lymphoma Alliance. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;394(10216):2271-81. DOI:10.1016/S0140-6736(19)33008-9
42. Bologna S, Vander Borgh T, Briere J, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in localized diffuse large B-cell lymphoma (AAIPI=0): results of the phase 3 LYSA LNH 09-1B trial. *Hematol Oncol*. 2021;39(Suppl. 2):abstr 5. DOI:10.1002/hon.5_2879
43. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116(24):5103-10. DOI:10.1182/blood-2010-07-259333
44. Held G, Murawski N, Ziepert M, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(11):1112-8. DOI:10.1200/JCO.2013.51.4505
45. Pfreundschuh M, Christofyllakis K, Altmann B, et al. Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy in elderly DLBCL patients: results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the OPTIMAL>60 study of the DSHNHL. *J Clin Oncol*. 2017;35(Suppl. 15):7506. DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7506



Статья поступила в редакцию /
The article received: 20.03.2023
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 02.06.2023



Радиационно-индуцированные кожные реакции у пациентов с первичными кожными лимфомами

Н.В. Ильин¹, Ю.Н. Виноградова¹, Д.В. Заславский², М.И. Зелянина^{✉1}

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

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

Аннотация

Обзор актуализирует проблему радиационно-индуцированных кожных реакций (РИКР), выделяет высокую частоту РИКР у пациентов с кожными лимфомами, подвергающихся лучевой терапии, и анализирует многочисленные патологические процессы, формирующиеся в коже при воздействии ионизирующего излучения. Обзор систематизирует внешние и внутренние факторы, влияющие на развитие РИКР, сравнивает методы диагностики, рассматривает меры предупреждения и лечения радиационного дерматита, а также описывает механизм действия препаратов для профилактики и лечения РИКР. РИКР остаются значительной проблемой при лучевой терапии, характеризуясь высокой частотой, разнообразием клинических проявлений и влиянием на качество жизни пациентов. Рассмотрены механизмы, диагностика, профилактика и лечение РИКР.

Ключевые слова: радиационно-индуцированные кожные реакции, электронная лучевая терапия, тотальное облучение кожи, радиодерматит, Т-клеточные лимфомы кожи

Для цитирования: Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н., Заславский Д.В., Зелянина М.И. Радиационно-индуцированные кожные реакции у пациентов с первичными кожными лимфомами. Современная Онкология. 2023;25(2):185–189. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202213

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Radiation induced skin reactions in primary cutaneous lymphoma patients: A review

Nikolay V. Ilyin¹, Yulia N. Vinogradova¹, Denis V. Zaslavskiy², Maria I. Zelianina^{✉1}

¹Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

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

Abstract

This review highlights the issue of radiation-induced skin reactions (RISR), emphasizes the high frequency of RISR in patients with cutaneous lymphomas undergoing radiation therapy, and analyzes numerous pathological processes that occur in the skin as a result of ionizing radiation exposure. The review systematically examines external and internal factors influencing the development of RISR, compares diagnostic methods, discusses preventive measures and treatments for radiation dermatitis, and describes the mechanisms of action for drugs used in RISR prophylaxis and treatment. RISR remains a significant problem in radiation therapy, characterized by a high frequency, a wide range of clinical manifestations, and an impact on patients' quality of life. The mechanisms, diagnosis, prevention, and treatment of RISR are considered.

Keywords: radiation-induced skin reaction, radiotherapy, total skin irradiation, radiodermatitis, T-cell lymphomas

For citation: Ilyin NV, Vinogradova YuN, Zaslavskiy DV, Zelianina MI. Radiation induced skin reactions in primary cutaneous lymphoma patients: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):185–189. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202213

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Зелянина Мария Ивановна** – очный аспирант 1-го года обучения каф. онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». E-mail: m.zelianina@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0172-9763

Ильин Николай Васильевич – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». E-mail: ilyin_prof@mail.ru; SPIN-код: 2242-2112

Виноградова Юлия Николаевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., рук. отд. лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». E-mail: winogradova68@mail.ru; SPIN-код: 8876-8936

Заславский Денис Владимирович – д-р мед. наук, проф., проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ, член Совета директоров Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV). E-mail: venerology@gmail.com; SPIN-код: 5832-9510

[✉]**Maria I. Zelianina** – Graduate Student, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies. E-mail: m.zelianina@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0172-9763

Nikolay V. Ilyin – D. Sci. (Med.), Prof., Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies. E-mail: ilyin_prof@mail.ru; SPIN code: 2242-2112

Yulia N. Vinogradova – D. Sci. (Med.), Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies. E-mail: winogradova68@mail.ru; SPIN code: 8876-8936

Denis V. Zaslavskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: venerology@gmail.com; SPIN code: 5832-9510

Электронная лучевая терапия (ЛТ) представляет собой один из наиболее эффективных методов лечения первичных лимфопролиферативных заболеваний кожи. Благодаря проникновению электронов низкой энергии (4–9 МэВ) на относительно небольшую глубину при тотальном облучении кожи возможно преимущественное воздействие на воспалительный инфильтрат в кожном покрове с минимальным воздействием на глубже расположенные ткани. Исследования свидетельствуют о том, что частота полных клинических ответов без последующего рецидивирования основного заболевания после проведения ЛТ в форме монотерапии или в сочетании с химиотерапией превышает 93% [1].

Тем не менее воздействие ионизирующего излучения неизбежно вызывает сопутствующее поражение здоровых тканей, что обуславливает высокую частоту радиационно-индуцированных кожных реакций (РИКР) у пациентов, подвергающихся тотальному облучению кожи. Согласно данным исследования J Wei и соавт., опубликованного в 2019 г., около 90% пациентов, получавших данный метод лечения, отмечали появление стойкой эритемы, а более 30% больных испытывали влажную десквамацию [2].

Острые РИКР обычно развиваются в течение 90 дней после начала ЛТ, и степень тяжести клинических проявлений увеличивается в течение нескольких недель после окончания лечения. Клинически РИКР характеризуются широким спектром симптомов, включая эритему, отек, десквамацию, пигментацию, фиброз и изъязвление кожных слоев.

Особенности клинических проявлений РИКР

Клинические проявления РИКР определяются исходя из степени выраженности процессов на каждом этапе [3] (рис. 1), а те варьируют от минимальных дегенеративных изменений в эпидермальных зародышевых клетках до некроза.

С учетом неоднородности клинических проявлений радиодерматита для стандартизации определения степеней тяжести РИКР используются международные критерии Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) и Национального института рака США (Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0-CTCAE V5.0) [4, 5]:

0 степень – отсутствие признаков поражения кожи.

I степень – слабая эритема или сухое шелушение. Травматизация, индуцированная ионизирующим излучением, на первом этапе проявляется транзитной эритемой, формирующейся в течение 24 ч после начала ЛТ и исчезающей в течение нескольких дней.

II степень – эритема от умеренной до сильно выраженной. Гиперпигментация и влажное шелушение (в основном ограниченное складками) и умеренный отек, формирующиеся в течение 2–4 нед терапии. Субъективно пациентов могут беспокоить боли легкой либо умеренной степени интенсивности.

III степень – влажное шелушение в областях, отличных от складок, кровотечение, вызванное незначительной травмой или истиранием, интенсивный болевой синдром и кож-

ный зуд. Изменения развиваются в течение 3–6 нед от начала терапии, если суммарная доза радиации достигает 20 Гр. При превышении 40 Гр формируется влажная десквамация.

IV степень – некроз кожи или изъязвление дермы, спонтанное кровотечение из пораженного участка. Показана трансплантация кожи.

V степень – летальный исход.

Биохимические особенности формирования РИКР

РИКР обусловлены биохимическими изменениями, возникающими под воздействием ионизирующего излучения. Повреждение тканей происходит двумя путями: прямым и опосредованным. Прямой механизм связан с повреждением ядерной и митохондриальной ДНК клеток, что подавляет их способность к делению и репликации. Опосредованный механизм связан с образованием активных форм кислорода, вызывающих вторичные механизмы повреждения и гибели клеток [6].

Кератиноциты, фибробласты и эндотелиоциты, активно пролиферирующие клетки кожи, особенно уязвимы для излучения. Радиационно-индуцированное повреждение эндотелиальных клеток приводит к ишемическому повреждению и склерозу сосудов, дисфункции фибробластов, вызывает дефектное отложение коллагена и последующий фиброз, а повреждение эпителиальных клеток подавляет образование грануляционной ткани [7, 8].

Ранний воспалительный ответ на воздействие ионизирующего излучения обусловлен каскадом провоспалительных цитокинов, хемокинов, рецепторной тирозинкиназы и молекул адгезии. В результате привлекаются эозинофилы и нейтрофилы, что приводит к формированию порочного круга повреждения тканей и потере эпидермисом барьерных свойств. Гибель клеток вызвана индукцией апоптоза или митотической недостаточности [9].

Гистопатологические особенности РИКР

L. Fajardo (2005 г.) описал гистопатологические изменения кожи, вызываемые ионизирующим излучением, включая:

- 1) ингибирование митоза и некроз клеток эпидермиса и сальных желез;
- 2) дегенеративно-воспалительные изменения сосудистой сети;
- 3) сосудистые реакции, вызывающие эритему и отек;
- 4) изменения желез и волосяных фолликулов, проявляющиеся сухостью и потерей волос;
- 5) десквамацию эпидермиса;
- 6) гиперпигментацию и редкую депигментацию, связанные с активацией меланоцитов и апоптозом соответственно;
- 7) процессы репарации, включая эпителизацию;
- 8) поздние изменения, такие как атрофия, склероз и поздний некроз [10].

Ионизирующее излучение повреждает придатки кожи, такие как потовые и сальные железы, волосяные фолликулы, базальную мембрану. Эти повреждения в свою оче-

Рис. 1. Степени тяжести РИКР и последовательность прогрессирования клинических симптомов.
Fig. 1. The severity of radiation-induced skin reaction (RISR) and the clinical symptoms progression sequence.

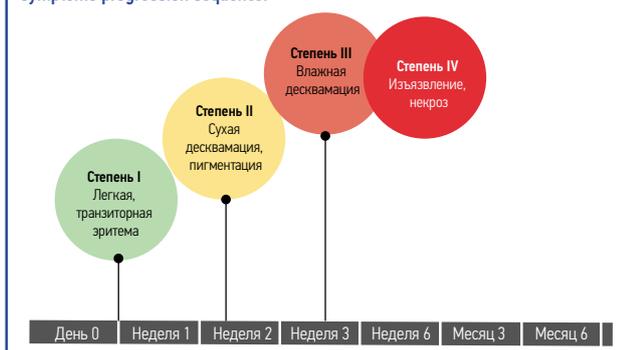
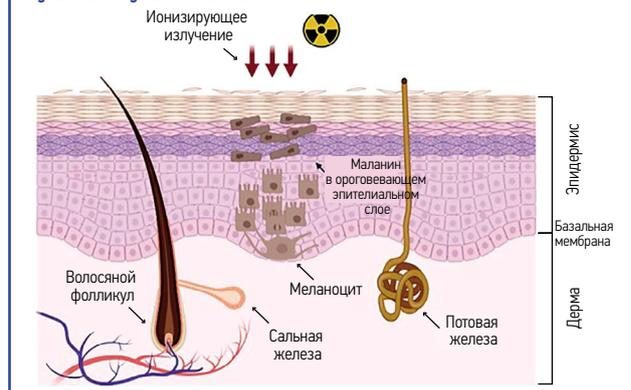


Рис. 2. Патологические механизмы РИКР.
Fig. 2. Pathological mechanisms of RISR.



редь приводят к утолщению эпидермиса, атрофии потовых и сальных желез. Радиация также может активировать меланоциты, тем самым способствуя образованию меланина и гиперпигментации (рис. 2).

Таким образом, в основе формирования РИКР лежат различные патологические процессы: образование хронического воспаления в тканях, повреждение генетического материала клеток, развитие метаболических изменений эндотелия по типу оксидативного стресса, реализация программы клеточного апоптоза [2, 11].

Предикторы и факторы риска развития РИКР

Факторы, влияющие на развитие и тяжесть РИКР, классифицируются как внутренние и внешние [12]. Внешние факторы включают радиационное воздействие (дозу, объем, фракцию облучения и др.) и анатомическую область, подвергающуюся ЛТ. Внутренние факторы делятся на модифицируемые (общее состояние здоровья, курение, алкоголь, питание и др.) и немодифицируемые (пол, фототип, радиочувствительность) [13] (табл. 1).

РИКР относятся к так называемым нестохастическим (дозозависимым) эффектам ионизирующего излучения. Суммарные очаговые дозы, при которых происходит развитие различных клинических проявлений РИКР, зависят от количественных характеристик ионизирующего излучения и фракционирования. Дозы формирования РИКР при одномоментном облучении кожи приведены в табл. 2.

Протоколы гиперфракционирования ЛТ способствуют минимизации частоты и степени тяжести лучевых реакций [14]. А. Mahadevan и соавт. (2021 г.) отметили развитие острых лучевых реакций при различных суммарных очаговых дозах излучения [15]. Лучевые реакции могут быть усилены химиотерапевтическими препаратами, поэтому лучевые методы обычно не применяются до завершения курса химиотерапии. Исследование SECRAV (2020 г.) показало повышенную частоту развития РИКР при синхронном проведении методик по сравнению с асинхронной группой (24 и 15% соответственно; $p < 0,0001$) [16].

У 6% пациентов после ионизирующего излучения и последующего введения химиотерапевтических препаратов развивается «радиационный отзв» – острая воспалительная реакция, ограниченная областью предыдущего облучения. Клинические проявления включают макулопапулезные высыпания, сухую десквамацию, зуд, отек и изъязвление пораженных участков. Реакции лекарственно специфичны и возникают через недели или месяцы после радиационного излучения и введения химиопрепаратов. «Радиационный отзв» чаще ассоциирован с традиционными химиотерапевтическими препаратами, однако отмечены случаи, связанные с применением ингибиторов EGFR, ингибиторов BRAF-тирозинкиназы и др. [17, 18].

Прогресс радиационной онкологии позволил сократить побочные эффекты ЛТ, в частности за счет использования мегавольтных линейных ускорителей, обеспечивающих сфокусированную эмиссию более точно откалиброванного излучения [19]. Изучение роли личностных характеристик и генетических факторов в развитии РИКР становится актуальным для индивидуализации терапевтического алгоритма [20].

Ряд исследований посвящен корреляциям между личностными характеристиками пациентов и степенью выраженности кожной реакции на ионизирующее излучение. Результаты С. Hamilton и соавт. (1996 г.) свидетельствуют о влиянии пола, возраста, сопутствующих патологий и инсоляции на ранние кожные реакции [21]. R. Abdlaty и соавт. предполагают, что воспалительная реакция в радиационном очаге не пропорциональна дозе излучения, учитывая факторы, такие как возраст, пол и ультрафиолетовое повреждение [22].

Метаанализ 2019 г. определил корреляционную связь между личностными факторами пациента и риском развития РИКР [23]. Обстоятельства, такие как курение, инфекции и дефицит питания, также влияют на степень индивидуального риска формирования радиационных кожных реакций и ухудшают прогноз течения РИКР.

Таблица 1. Структура предикторов формирования РИКР
Table 1. The predictors structure of RISR formation

Факторы радиационного воздействия	Генетические факторы	Индивидуальные факторы макроорганизма	РИКР
Вид излучения Доза Фракционирование Радиосенсибилизаторы Область воздействия Время воздействия	Пол Фототип Наследственные онкологические заболевания	Возраст Коморбидные состояния Лекарственные препараты Химиопрепараты Питание Курение/алкоголь Инсоляция	Эритема Сухая десквамация Влажная десквамация Отек Некроз Боль Зуд

Таблица 2. Дозозависимые РИКР
Table 2. Dose-dependent RISR

Клинические проявления	Доза облучения, Гр	Срок формирования
Транзиторная эритема	2	Несколько часов
Слабовыраженная эритема, потеря волос	6–10	7–10 дней
Выраженная эритема и гиперпигментация	12–20	2–3 нед
Сухая десквамация	20–25	3–4 нед
Влажная десквамация	30–40	4 нед и более
Изъязвление и некроз	>40	6 нед и более

Генетические факторы играют важную роль в прогнозировании реакций клеток на ЛТ и риске развития осложнений [24]. Идентификация биомаркеров радиочувствительности и геномных сигнатур способствует созданию прогностических тестов для определения риска неблагоприятных последствий радиационного лечения рака [25]. Состояния, связанные с мутациями в механизмах репарации ДНК, такие как синдром Луи-Бар, анемия Фанкони, синдром Блума и пигментная ксеродермия, предрасполагают к высокому риску РИКР [26]. Исследования генетических полиморфизмов в генах репарации ДНК и реакции на окислительный стресс показали корреляцию с более высоким риском острых кожных реакций после ЛТ, хотя данные ограничены и противоречивы.

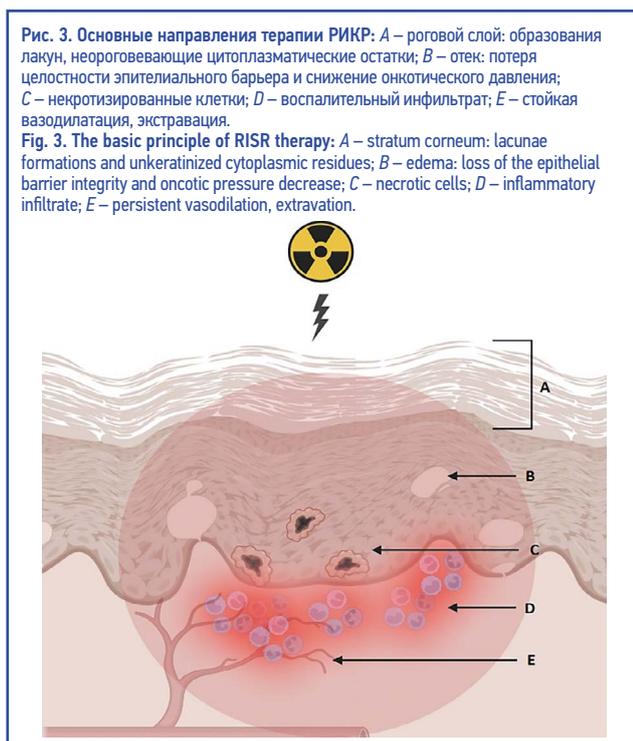
Прогнозирование развития лучевого дерматита и степени выраженности кожных реакций является актуальной задачей, но универсального метода оценки причинно-следственных связей развития РИКР пока не существует, особенно для пациентов с лимфомами кожи. Верификация степени тяжести радиодерматита возможна с использованием патоморфологических паттернов, выявляемых на различных стадиях формирования поражения у пациентов, получающих тотальное облучение кожи.

Диагностика РИКР

Диагностика РИКР основана на оценке эритемы с использованием оптических и неоптических методов. Визуальный осмотр, хотя субъективен, является «золотым стандартом» и часто используется в клинической практике [27]. Цветовые шкалы (шкала Тейлора, система Манселла) способствуют стандартизации оценки интенсивности оттенков [28].

Объективные методы, такие как спектроскопия диффузного отражения и цифровая фотография, используются для количественного определения выраженности эритемы [22]. Трехмодульные колориметры и ручные дерматоспектрометры облегчают анализ, хотя имеют ограничения, такие как требование прямого контакта с кожей и небольшая точность передачи спектральных различий цветовых диапазонов.

Микроскопическая визуализация повышает точность оценки воспалительных изменений, но является инвазивным методом [29]. Дерматоскопия и конфокальная сканирующая лазерная микроскопия представляют альтернативу, позволяя изучать детальную структуру кожи без биопсии.



Методы, такие как оптическая когерентная томография, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография, использовались для измерения диэлектрической проницаемости тканей и оценки степени тяжести эритемы [30–32]. Однако они не получили широкого распространения в клинической практике из-за большого размера оборудования, высокой стоимости и неудобства использования.

Гиперспектральная визуализация является перспективным альтернативным методом оптической визуализации, позволяющим собирать спектральные и пространственные данные об объекте наблюдения [33]. Этот метод количественно определяет изменение цвета кожи на основе содержания хромофоров (окси- и дезоксигемоглобина) в тканях и оценивает временную эволюцию кожного дерматита в реальных клинических условиях [34]. Разработка эффективной, портативной и удобной системы гиперспектральной визуализации для повседневной клинической практики остается актуальной задачей.

Профилактика и лечение РИКР

Профилактика РИКР включает минимизацию внешних раздражителей, соблюдение гигиены и предупреждение вторично-инфицирования. Универсальных алгоритмов и терапевтических стратегий для профилактики РИКР пока нет. Несколько рандомизированных контролируемых исследований оценивали эффективность различных методик, таких как комбинация протеолитических ферментов [35], препараты цинка [36], силиконовые пленкообразователи [37]. Однако другие препараты, такие как алоэ вера, Троламин, сукральфат и гиалуроновая кислота, не показали статистически значимых результатов в профилактике лучевого дерматита [38–41]. Большинство методик не нашли широкого применения в клинической практике.

Эффективность топических глюкокортикостероидов (ГКС) в профилактике лучевого дерматита неоднозначна. Некоторые исследования не выявили значимой разницы между топическими ГКС и плацебо [42], в то время как другие показали их эффективность. В двух рандомизированных исследованиях использование 0,1% метилпреднизолона и 0,1% бетаметазона оказалось более эффективным, чем смягчающие средства с декспантенолом [43, 44]. В связи с небольшими выборками и не полностью изученным механизмом действия ГКС результаты таких исследований не категоричны. Тем не менее топические ГКС могут быть использованы в качестве препаратов 1-й линии профилактики РИКР.

Лечение развившихся РИКР включает активную терапию местными и системными препаратами для купирования эритемы, десквамации и изъязвления кожи. Цели терапии на разных стадиях РИКР: при сухом шелушении – защита эпидермиса и сохранение целостности кожи; при влажном шелушении – защита стромы, поддержание влажной среды для репаративного процесса и снижение риска инфекции. При I степени лучевого дерматита применяются неспецифическое лечение и увлажняющие средства, при II и III степенях – гидрогелевые и гидроколлоидные повязки. Крупных рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность этих методов, не проводилось. IV степень тяжести требует междисциплинарного подхода и хирургической обработки некротизированных тканей.

Лечебная тактика определяется главным образом тяжестью повреждения кожи (рис. 3).

Стандартами медицинской помощи больным радиационным лучевым дерматитом, разработанными ФМБА в 2015 г., предусмотрено использование лекарственных препаратов следующих групп [45].

1. Для РИКР легкой (I) степени тяжести – Лиоксазин-гель и Пантенолспрей местно, антигистаминные средства перорально. Для обезболивания – нестероидные противовоспалительные препараты.

2. Для РИКР средней, тяжелой и крайне тяжелой (II–IV) степеней тяжести с целью обезболивания применяются нестероидные противовоспалительные препараты, наркотические анальгетики, местные блокады.

3. В период до образования эрозий и язв с целью уменьшения выраженности воспалительной реакции применяют Лиоксазин-гель и Пантенолспрей местно, а ингибиторы протеаз и антигистаминные препараты – внутрь и парентерально. Также используются антибиотики широкого спектра действия (или в соответствии с чувствительностью высеянной микрофлоры) внутрь и парентерально, пентоксифиллин внутривенно капельно, антисептические растворы для наружного применения, Химопсин местно для очищения от фибриновых наложений, Метилурациловая мазь местно и Актовегин (крем и гель) местно для стимуляции регенерации.

Заключение

Формирование острых РИКР остается актуальной проблемой современной радиотерапии, требующей мультидисциплинарного подхода к их профилактике, ранней диагностики и лечению. Выработка алгоритма лечения РИКР повысит показатели клинической эффективности ЛТ и существенно улучшит качество жизни пациентов с первичными кожными лимфомами, получающих тотальное облучение кожи электронами.

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

- O'Malley JT, de Masson A, Lowry EL, et al. Radiotherapy eradicates malignant T cells and is associated with improved survival in early-stage mycosis fungoides. *Clin Cancer Res*. 2020;26(2):408-18.
- Wei J, Meng L, Hou X, et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag Res*. 2019;11:167-77.
- Chan RJ, Blades R, Jones L, et al. A single-blind, randomised controlled trial of StrataXRT® – A silicone-based film-forming gel dressing for prophylaxis and management of radiation dermatitis in patients with head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2019;139:72-8.
- Hoeller U, Tribius S, Kuhlmeier A, et al. Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2003;55(4):1013-18.
- Cancer Institute N. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0. 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf. Accessed: 01.06.2023.
- Qi Z, Wissman RD. Radiologic Physics: The Essentials. Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore and Philadelphia, 2019.
- Yan W, Lu X, Huang R, et al. Correlated factors of acute oral mucosal and skin reaction induced by radiotherapy in hypopharyngeal carcinoma. *Research Square*. 2020. DOI:10.21203/rs.3.rs-20081/v1
- Hegedus F, Mathew LM, Schwartz RA. Radiation dermatitis: an overview. *Int J Dermatol*. 2017;56(9):909-14.
- Mapuskar KA, Flippo KH, Schoenfeld JD, et al. Mitochondrial superoxide increases age-associated susceptibility of human dermal fibroblasts to radiation and chemotherapy. *Cancer Res*. 2017;77(18):5054-67.
- Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncologica*. 2005;44(1):13-22.
- Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(2):185-206.
- Yang X, Ren H, Guo X, et al. Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(22):23379-93.
- Doi H, Matsumoto S, Odawara S, et al. Pravastatin reduces radiation-induced damage in normal tissues. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):1765-72.
- Jacobson LK, Johnson MB, Dedhia RD, et al. Impaired wound healing after radiation therapy: A systematic review of pathogenesis and treatment. *JPRAS Open*. 2017;13:92-105.
- Mahadevan A, Moningi S, Grimm J, et al. Maximizing tumor control and limiting complications with stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(1):206-16.
- Fernando IN, Bowden SJ, Herring K, et al. Synchronous versus sequential chemoradiotherapy in patients with early stage breast cancer (SECRAB): A randomised, phase III, trial. *Radiother Oncol*. 2020;142:52-61.
- DiCarlo AL, Bandremer AC, Hollingsworth BA, et al. Cutaneous radiation injuries: models, assessment and treatments. *Radiat Res*. 2020;194(3):315-44.
- Quan Y, Sun M, Tan Z, et al. Organ-on-a-chip: the next generation platform for risk assessment of radiobiology. *RSC Advances*. 2020;10(65):39521-30.
- Bentzen SM, Overgaard J. Patient-to-patient variability in the expression of radiation-induced normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol*. 1994;4(2):68-80.
- Kerns SL, Chuang KH, Hall W, et al. Radiation biology and oncology in the genomic era. *Br J Radiol*. 2018;91(1091):20170949.
- Hamilton CS, Denham JW, O'Brien M, et al. Underprediction of human skin erythema at low doses per fraction by the linear quadratic model. *Radiother Oncol*. 1996;40(1):23-30.
- Abdlaty R, Hayward J, Farrell T, et al. Skin erythema and pigmentation: a review of optical assessment techniques. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;33:102127.
- Huang R, Zhou Y, Hu S, et al. Radiotherapy exposure in cancer patients and subsequent risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2019;10:233.
- Vinnikov VA, Rubleva TV. Predictors of radiation-induced complications in radiation oncology based on cell survival tests after ex vivo exposure: literature review. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2021;29(1):89-118.
- Habash M, Bohorquez LC, Kyriakou E, et al. Clinical and functional assays of radiosensitivity and radiation-induced second cancer. *Cancers (Basel)*. 2017;9(11):147.
- Kawamura H, Kubo N, Sato H, et al. Quality of life in prostate cancer patients receiving particle radiotherapy: A review of the literature. *Int J Urol*. 2020;27(1):24-9.
- Held E, Lorentzen H, Agner T, et al. Comparison between visual score and erythema index (DermaSpectrometer) in evaluation of allergic patch tests. *Skin Res Technol*. 1998;4(4):188-91.
- Diffey BL, Farr PM. Quantitative aspects of ultraviolet erythema. *Clin Phys Physiol Meas*. 1991;12(4):311-25.
- Treesirichod A, Chansakulporn S, Wattanapan P. Correlation between skin color evaluation by skin color scale chart and narrowband reflectance spectrophotometer. *Indian J Dermatol*. 2014;59(4):339-42.
- Lomax ME, Folkes LK, O'Neill P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy. *Clin Oncol*. 2013;25(10):578-85.
- Lee JB. Commentary: Instrumentation in dermatology. *Clinics in Dermatology*. 2021;39(4):553-4.
- Pazdrowski J, Dańczak-Pazdrowska A, Polańska A, et al. An ultrasonographic monitoring of skin condition in patients receiving radiotherapy for head and neck cancers. *Skin Res Technol*. 2019;25(6):857-61.
- Monnier J, Tognetti L, Miyamoto M, et al. In vivo characterization of healthy human skin with a novel, non-invasive imaging technique: line-field confocal optical coherence tomography. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2914-21.
- Abdlaty R, Doerwald-Munoz L, Madooei A, et al. Hyperspectral imaging and classification for grading skin erythema. *Front Phys*. 2018;6:72. DOI:10.3389/fphy.2018.00072
- Gujral MS, Patnaik PM, Kaul R, et al. Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001;47 Suppl.:S23-8.
- Lin LC, Que J, Lin LK, Lin FC. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(3):745-50.
- Blades R. A cost-effectiveness analysis of a silicone film-forming gel versus 10% glycerine in patients with head and neck cancer. Queensland University of Technology, 2020.
- Ryan Wolf J, Gewandter JS, Bautista J, et al. Utility of topical agents for radiation dermatitis and pain: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2020;28(7):3303-11.
- Menêses AG, Reis PEDD, Guerra ENS, et al. Use of trolamine to prevent and treat acute radiation dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26:e2929.
- Ferreira EB, Ciol MA, de Meneses AG, et al. Chamomile gel versus urea cream to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: Results from a preliminary clinical trial. *Integr Cancer Ther*. 2020;19:1534735420962174.
- Ahmadloo N, Kadkhodaei B, Omidvari Sh, et al. Lack of prophylactic effects of Aloe Vera gel on radiation induced dermatitis in breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(4):1139-43.
- Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, et al. Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: a phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(5):1460-6.
- Potera ME, Lookingbill DP, Stryker JA. Prophylaxis of radiation dermatitis with a topical cortisone cream. *Radiology*. 1982;143(3):775-7.
- Liao Y, Feng G, Dai T, et al. Randomized, self-controlled, prospective assessment of the efficacy of mometasone furoate local application in reducing acute radiation dermatitis in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(52):e18230.
- Р ФМБА России 2.2.9.84-2015. Организация и проведение психофизиологических обследований работников организаций, эксплуатирующих особо радиационно опасные и ядерно опасные производства и объекты в области использования атомной энергии, при прохождении работниками медицинских осмотров в медицинских организациях ФМБА России. Методические рекомендации (утв. ФМБА России 29.12.2015) [R FMBA Rossii 2.2.9.84-2015. Organizatsiia i provedenie psikhofiziologicheskikh obsledovaniy rabotnikov organizatsii, ekspluatiruiushchikh osobo radiatsionno opasnye i iaderno opasnye proizvodstva i ob'ekty v oblasti ispol'zovaniia atomnoi energii, pri prokhozhdenii rabotnikami meditsinskikh osmotrov v meditsinskikh organizatsiakh FMBA Rossii. Metodicheskie rekomendatsii (utv. FMBA Rossii 29.12.2015) (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /
The article received: 23.11.2022
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 02.06.2023



OMNIDOCTOR.RU



Рак молочной железы: генетические факторы персонального риска

М.А. Золотых^{✉1}, А.И. Билялов^{1,2}, А.И. Нестерова^{1,3}, А.М. Гимранов³, Ю.В. Филина¹, А.А. Ризванов¹, Р.Р. Мифтахова¹

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

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия

Аннотация

Определение рисков развития онкологических заболеваний (ОЗ) позволило выстроить череду диагностических тестов для улучшения выявляемости и снижения смертности от наиболее распространенных форм ОЗ, включая рак молочной железы (РМЖ), рак предстательной железы и опухоли желудочно-кишечного тракта. Наряду с общепопуляционным риском развития конкретных форм ОЗ все чаще обсуждается внедрение показателя индивидуального риска, учитывающего генетические особенности отдельного пациента, его персональный медицинский анамнез, образ жизни и другие факторы, влияющие на риск развития заболевания. Для РМЖ первые математические модели расчета индивидуального риска построены на оценке антропометрических данных, гормонального статуса и семейного онкологического анамнеза. Открытие роли генов *BRCA1* и *BRCA2* в развитии РМЖ и накопление данных популяционных исследований способствовали внедрению информации о генетической предрасположенности в математические модели. Тенденцией последнего десятилетия является интеграция полигенного компонента в схему расчета индивидуального риска развития заболевания. В данном обзоре мы провели анализ существующих моделей, оценили их релевантность для отдельных групп пациентов, изучили тенденции развития методов молекулярно-генетической диагностики РМЖ и определения персонального риска развития заболевания.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, индивидуальный риск развития онкологических заболеваний, генетические факторы, *BRCA1*, *BRCA2*, кумулятивный риск, полигенные модели оценки риска

Для цитирования: Золотых М.А., Билялов А.И., Нестерова А.И., Гимранов А.М., Филина Ю.В., Ризванов А.А., Мифтахова Р.Р. Рак молочной железы: генетические факторы персонального риска. Современная Онкология. 2023;25(2):190–198. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202110

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Breast cancer: genetic personal risk factors: A review

Mariya A. Zolotykh^{✉1}, Airat I. Bilyalov^{1,2}, Alfiya I. Nesterova^{1,3}, Albert M. Gimranov³, Yulia V. Filina¹, Albert A. Rizvanov¹, Regina R. Miftakhova¹

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Republican Clinical Oncology Dispensary named after prof. M.Z. Sigal, Kazan, Russia

Abstract

Determination of cancer risk factors allow us to develop diagnostics tests that improved identification and reduced the rate of mortality of most frequent cancer diseases including breast cancer, prostate cancer, gastrointestinal tumors. Today individual risk of breast cancer considers personal genetics, medical history of patient, lifestyle, and a number of additional factors. Calculation of the first mathematical models for breast cancer risk assessment included anthropometric data, hormonal status, and family history of cancer. The discovery of *BRCA1* and *BRCA2* genes' role in the development of breast cancer and the accumulation of data from population studies contributed to the introduction of the genetic component into mathematical models. The trend of the last decade is the integration of the polygenic component into the scheme for calculating the individual risk of breast cancer. In this review, we have analyzed existing models, assessed their relevance for certain groups of patients, studied the trends in the development of methods for molecular genetic diagnosis of breast cancer and determining the personal risk of developing the disease.

Keywords: hereditary breast cancer, individual cancer risk, genetic factors, *BRCA1*, *BRCA2*, cumulative risk, polygenic risk models

For citation: Zolotykh MA, Bilyalov AI, Nesterova AI, Gimranov AM, Filina YuV, Rizvanov AA, Miftakhova RR. Breast cancer: genetic personal risk factors: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):190–198. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202110

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Золотых Мария Александровна** – мл. науч. сотр. НИЛ «Трансляционная онкология» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО КФУ. E-mail: MAZolotykh@kpfu.ru; ORCID: 0000-0003-2473-5514; SPIN-код: 2591-7350

Билялов Айрат Ильдарович – преподаватель каф. морфологии и общей патологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО КФУ, врач-онколог центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: bilyalovair@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8888-8395; SPIN-код: 6474-9570

[✉]**Mariya A. Zolotykh** – Res. Assist., Kazan (Volga Region) Federal University. E-mail: MAZolotykh@kpfu.ru; ORCID: 0000-0003-2473-5514; SPIN code: 2591-7350

Airat I. Bilyalov – Lecturer, Kazan (Volga Region) Federal University, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: bilyalovair@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8888-8395; SPIN code: 6474-9570

Рак молочной железы (РМЖ) остается самым распространенным видом онкологического заболевания (ОЗ) у женщин в России и в мире: кумулятивный риск развития заболевания к 79 годам составляет 7,08 и 6,12% соответственно [1].

Целый ряд клинических наблюдений, исследований в области клеточной и молекулярной онкологии способствовал разработке шкал оценки, позволяющих определять персональный риск развития ОЗ, влиять на выбор схемы терапии, выработать индивидуальные рекомендации по профилактике и диагностике заболевания. Генетическое профилирование позволяет оценить предрасположенность к РМЖ, в особенности у женщин с положительным семейным анамнезом, что дает возможность более прицельно и в более раннем возрасте проводить скрининг для носителей риск-ассоциированных вариантов.

Факторы риска развития РМЖ

При анализе персонального и семейного анамнеза пациентов с РМЖ определены основные факторы, способствующие увеличению риска заболевания:

- возраст: по данным Международного агентства по изучению рака заболеваемость РМЖ составляет от 1,5 случая в возрасте 20–24 лет до 421,3 случая к 75–79 годам на 100 тыс. женщин [1];
- пол: общее количество случаев РМЖ у мужчин составляет не более 0,8% в общей структуре заболеваемости [1];
- наличие анамнеза РМЖ: рак одной молочной железы в анамнезе увеличивает вероятность второго первичного рака в контралатеральной молочной железе приблизительно в 2 раза по сравнению с общей популяцией [2];
- тканевые и клеточные аномалии: дольковая карцинома *in situ* и пролиферативные изменения с атипией представляют собой весомый фактор риска развития РМЖ [3];
- плотная структура ткани молочной железы увеличивает риск развития РМЖ [3];
- репродуктивные факторы: менархе до 12 лет, первые роды после 30 лет, отсутствие беременностей и родов в анамнезе, менопауза после 55 лет повышают риск развития РМЖ [4];
- гормональные препараты: прием гормональных препаратов в менопаузе и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе повышают риск развития гормон-позитивных подтипов РМЖ [5];
- семейный анамнез РМЖ и генетические факторы риска: эпидемиологические исследования сообщают о 1,8-кратном риске РМЖ в семьях с одним родственником первой степени с диагностированным заболеванием,

2,93-кратном риске – при наличии двух, 3,9-кратном риске – трех и более родственников [6];

- показатели риска РМЖ могут варьировать в зависимости от этнической принадлежности: так, представительницы субэтнической группы евреев-ашкенази обладают повышенным риском развития заболевания [7];
- употребление алкоголя и курение: умеренное употребление алкоголя увеличивает риск ОЗ в 1,04–1,61 раза. Курение также увеличивает риск развития РМЖ: более того, отмечена более высокая смертность от заболевания среди активных курильщиков [5, 8, 9];
- прохождение лучевой терапии на область грудной клетки в раннем возрасте также увеличивает риск развития РМЖ более чем в 4 раза [10].

Стоит отметить, что степень ассоциации ряда факторов с заболеваемостью РМЖ остается открытой для научной дискуссии. В вопросе влияния приема оральных контрацептивов (ОК) на риски развития РМЖ существуют две противоположные точки зрения [11]. В исследовании P. Marchbanks и соавт. на основании анализа 5982 женщин с РМЖ и 5956 контрольных образцов не выявлено корреляции между приемом ОК и риском развития РМЖ [12]. В свою очередь в исследовании L. Mørch и соавт. на основании анализа 9101 случая РМЖ и данных 1 797 932 женщин в Дании в возрасте от 15 до 49 лет выявлено, что группа пациентов, принимающих ОК, обладала более высоким индивидуальным риском развития РМЖ по сравнению с женщинами, никогда не использовавшими гормональные препараты. Относительный риск составлял 1,20 в группе принимавших ОК, при этом показатель риска для женщин, использовавших препараты менее одного года, составлял 1,09 и 1,38 при приеме ОК более 10 лет [13]. В ряде исследований, в которых проводился анализ меньших выборок пациентов, пришли к выводу, что кроме факта применения ОК и длительности приема критичны показатели состава препаратов, возраста начала приема препаратов и гормональный статус пациентов. Можно предположить, что вовлеченность описанных факторов и приводит к противоречивости статистических данных и выводов популяционных исследований.

Генетические факторы повышенного риска РМЖ

Согласно различным литературным источникам положительный семейный анамнез имеют от 15 до 30% пациентов с РМЖ [14]. В среднем от 5 до 10% случаев считаются наследственными, из которых в 4–5% присутствуют патогенные мутации в генах высокой пенетрантности, наследуемые по аутосомно-доминантному типу [14].

Информация об авторах / Information about the authors

Нестерова Альфия Ирековна – зав. отд.-нием химиотерапии Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, рук. отд. трансляционной онкологии и телемедицинских технологий ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». E-mail: Alfikhasanova@kpfu.ru; SPIN-код: 5369-0797

Гимранов Альберт Минусагитович – зав. отд.-нием маммологии и пластической хирургии №4 ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». E-mail: gimrash@gmail.com

Филина Юлия Викторовна – науч. сотр. НИЛ «Трансляционная онкология» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. E-mail: julia.v.filina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1853-8365; SPIN-код: 5961-6298

Ризванов Альберт Анатольевич – д-р биол. наук, проф., чл.-кор. АН РТ, дир. Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. E-mail: rizvanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9427-5739; SPIN-код: 7031-5996

Мифтахова Регина Рифкатовна – Ph.D. (биологические науки), доц. каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии, ст. науч. сотр. НИЛ «Трансляционная онкология» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. E-mail: regina.miftakhova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6686-1968; SPIN-код: 7078-9370

Alfiya I. Nesterova – Department Head, Kazan (Volga Region) Federal University, Republican Clinical Oncology Dispensary named after prof. M.Z. Sigal. E-mail: Alfikhasanova@kpfu.ru; SPIN code: 5369-0797

Albert M. Gimranov – Department Head, Republican Clinical Oncology Dispensary named after prof. M.Z. Sigal. E-mail: gimrash@gmail.com

Yulia V. Filina – Res. Officer, Kazan (Volga Region) Federal University. E-mail: julia.v.filina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1853-8365; SPIN code: 5961-6298

Albert A. Rizvanov – D. Sci. (Biol.), Prof., Kazan (Volga Region) Federal University. E-mail: rizvanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9427-5739; SPIN code: 7031-5996

Regina R. Miftakhova – Ph.D., Kazan (Volga Region) Federal University. E-mail: regina.miftakhova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6686-1968; SPIN code: 7078-9370

Наследственный РМЖ и рак яичников предполагается при диагностировании нескольких случаев заболевания в семье по одной из линий. Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии генетическое тестирование для пациента с РМЖ может быть рекомендовано в случае соответствия одному или более из перечисленных ниже критериев [15].

- Случай выявления патогенной мутации в *BRCA1*, *BRCA2* или других РМЖ-ассоциированных генах у одного из членов семьи.
- Любые случаи РМЖ, диагностированного в возрасте до 45 лет.
- Случаи РМЖ, диагностированного в возрасте от 46 до 50 лет при наличии:
 - первично-множественного или билатерального РМЖ у пациента;
 - одного и более случаев РМЖ у родственников 1, 2 и 3-й степени любого возраста по одной из линий в семейном анамнезе;
 - одного и более случаев рака предстательной железы высокой степени злокачественности у родственников 1, 2 и 3-й степени по одной из линий в семейном анамнезе;
 - незнания или ограниченной информации о семейном анамнезе;
 - случая трижды-негативного подтипа РМЖ, диагностированного в возрасте до 60 лет.
- Случаи РМЖ, диагностированные в любом возрасте при наличии:
 - рака яичников у пациента;
 - одного или более родственников 1, 2 и 3-й степени по одной из линий с РМЖ, диагностированным в возрасте до 50 лет, рака яичников, рака поджелудочной железы, метастатического рака предстательной железы, случаев мужского РМЖ;
 - двух случаев РМЖ у родственников 1, 2 и 3-й степени по одной из линий в любом возрасте;
 - принадлежности к субэтнической группе евреев-ашкенази.
- РМЖ у мужчин.

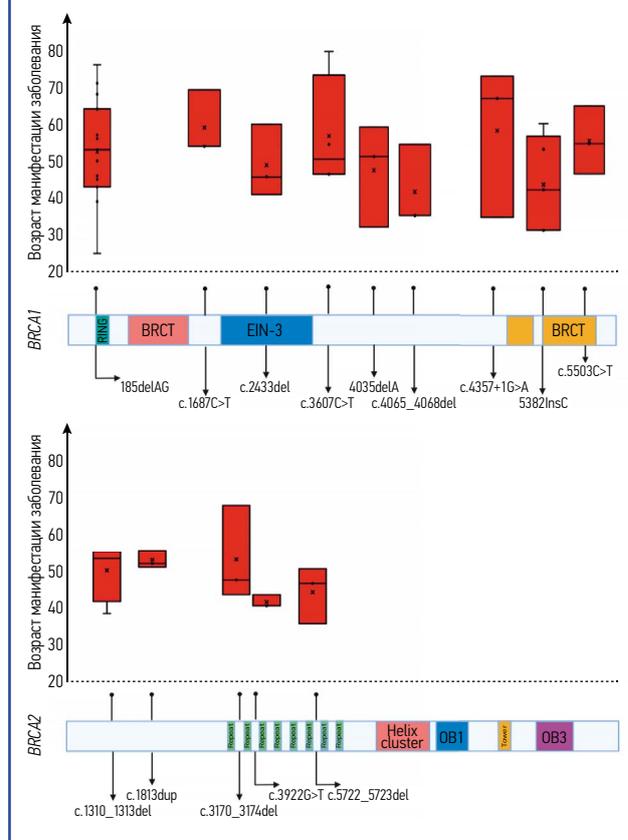
Вклад генетических факторов в развитие заболевания характеризуется степенью пенетрантности ассоциированных с заболеванием генов. В медицинской генетике понятие пенетрантности определяется долей лиц с генетической мутацией, у которых проявляются клинические симптомы заболевания. Так, мутации в генах высокой пенетрантности связаны с более чем 4-кратным риском развития РМЖ по сравнению с общепопуляционным риском (суммарный риск более 30%), в то время как патогенные варианты в генах умеренной пенетрантности сообщают о 2–4-кратном риске по сравнению с общей популяцией. К категории низкопенетрантных относят гены, связанные с менее чем 2-кратным риском развития заболевания или при недостаточности сведений об их вкладе в развитие заболевания. При этом благодаря накоплению клинической информации и публикации результатов новых исследований список низкопенетрантных генов непрерывно дополняется.

Гены высокой пенетрантности

Наиболее высокий риск развития РМЖ сопряжен с генами высокой пенетрантности, которая определяется более чем 5-кратным увеличением риска развития ОЗ по сравнению с общей популяцией. К таким генам относят *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CDH1* (для долькового типа карцином), *PTEN*, *STK11* (*LKB1*). Краткая характеристика данных генов приведена в табл. 1 [16, 17].

Среди патогенных вариантов наиболее известны так называемые фаундерные мутации в гене *BRCA1* 185delAG, 5382insC, 300T>G, а также распространенные среди европейской популяции делеции 2080delA, 4153delA, с.3700_3704delGTAАА, с.3756_3759delGTCT [18–20]. Мутация 6174delT – наиболее распространенный патогенный вариант в гене *BRCA2*. Риск развития РМЖ не иден-

Рис. 1. Локализация и средний возраст манифестации заболевания среди носителей патогенных вариантов в генах *BRCA1* и *BRCA2* (на основании анализа данных 15 210 образцов пациентов с РМЖ, GENIE Cohort v12.1-public).
Fig. 1. Localization and mean age of disease onset in carriers of pathogenic variants in the *BRCA1* and *BRCA2* genes (based on the analysis of data from 15.210 samples of patients with breast cancer (BC), GENIE Cohort v12.1-public).



тичен для всех носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* и может варьировать за счет аллельной гетерогенности, генов-модификаторов, гормональных факторов и окружающей среды. Распределение патогенных вариантов в структуре генов *BRCA1* и *BRCA2* и возраст манифестации заболевания среди пациентов-носителей мутаций представлены на рис. 1.

Ген *TP53* кодирует один из важнейших транскрипционных факторов – белок p53, участвующий в регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза. Наследственные мутации *TP53* сопряжены с повышенным риском развития многих ОЗ, включая РМЖ. При этом частота соматических мутаций в *TP53* выше среди базального подтипа РМЖ. Опухоли с мутациями в гене *TP53* характеризуются более агрессивным подтипом, резистентностью к химио- и радиотерапии. Генетические нарушения в гене *STK11* связаны с развитием опухолей желудочно-кишечного тракта, реже – других ОЗ. В ряде публикаций сообщается о взаимосвязи эстроген-положительного и HER2-отрицательного РМЖ в семьях с мутациями в *STK11* [25]. Патогенные генетические варианты в гене фермента фосфатазы *PTEN* ассоциированы с риском развития многих ОЗ, включая аденокарциномный рак, рак почки и меланому. Мутации промоторного региона гена *PTEN* ассоциированы со значительным риском развития РМЖ, рака эндометрия и щитовидной железы [26]. Генетические нарушения в гене *CDH1* ассоциированы с риском развития долькового РМЖ [24]. Патогенные мутации в гене *PALB2* выявляются в 1–2% случаев РМЖ, при этом риск возникновения РМЖ возрастает в среднем в 3 раза у женщин до 50 лет. Гомозиготные патогенные мутации *PALB2* вызывают анемию Фанкони типа N и приводят к более высокой частоте детских ОЗ [27].

Таблица 1. Гены высокой пенетрантности, ассоциированные с наследственным РМЖ (на основании анализа 10 публикаций)
Table 1. High penetrance genes associated with hereditary BC (based on the analysis of 10 articles)

Ген	Синдром	Риск развития РМЖ	Другие ассоциированные ОЗ
<i>BRCA1</i>	Наследственный рак яичников и молочных желез	До 72% [15, 18]	Рак яичников и маточных труб, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и желчевыводящих путей, меланома
<i>BRCA2</i>	Наследственный рак яичников и молочных желез	До 69% [18, 19]	Рак яичников и маточных труб, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и желчевыводящих путей, меланома
<i>TP53</i>	Синдром Ли-Фраумени	80–90% [20, 21]	Саркома, опухоли головного мозга, аденокарцинома, лейкоз, бронхоальвеолярный рак легких
<i>PTEN</i>	Синдром множественных гамартом (синдром Коудена)	67–85% [22]	Немедулярный рак щитовидной железы, рак эндометрия, почечно-клеточный рак, рак мочеполовой системы
<i>CDH1</i>	Наследственный диффузный рак желудка	39–52% [23, 24]	Диффузный рак желудка, колоректальный рак
<i>STK11</i>	Синдром Пейтца-Иегерса	32% к 60 годам [25]	Рак желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечник), рак поджелудочной железы

Таблица 2. Гены умеренной пенетрантности, ассоциированные с наследственным РМЖ [28–35]
Table 2. Moderate penetrance genes associated with hereditary BC [28–35]

Ген	Функция белка	Риск развития РМЖ, %	Гомозиготный фенотип
<i>ATM</i>	Репарация ДНК, регуляция <i>BRCA1</i> и <i>CHEK2</i>	17–52	Атаксия-телеангиэктазия
<i>BARD1</i>	Взаимодействует с N-концевой областью <i>BRCA1</i> – RING-доменом	>20	Базальный тип РМЖ
<i>BRIP1 (BACH1)</i>	Взаимодействует с C-терминальным доменом <i>BRCA1</i> (BRCT)	<20	Анемия Фанкони, без увеличения числа случаев детской онкологии
<i>CHEK2</i>	Регуляция клеточного цикла, стабилизирует p53 и взаимодействует с <i>BRCA2</i>	29–37	Неизвестен, предположительно приводит к выкидышу на ранних сроках беременности
<i>NBN</i>	Компонент MRN-комплекса	23	Синдром Ниймеген
<i>NF1</i>	Негативная регуляция Ras-опосредованного пути передачи сигнала	26	Нейрофиброматоз I типа
<i>PALB2 (FANCN)</i>	Координация <i>BRCA2</i> в ядерном матриксе	33–58	Анемия Фанкони, увеличение числа случаев детской онкологии
<i>RAD51D</i>	Репарация ДНК	15–40	Анемия Фанкони

Гены умеренной и низкой пенетрантности

К генам умеренной пенетрантности, ассоциированным с развитием РМЖ, относят *ATM* и *CHEK2*, *RAD51*, участвующие в репарации двунитевых разрывов ДНК, ген-модификаторы *BRCA1* и *BRCA2* – *BRIP1 (BACH1)* и *PALB2 (FANCN)*, ген белка-участника MRN-комплекса *NBN*, ген нейрофибромина *NF1* (табл. 2). Мутации в генах умеренной пенетрантности встречаются в 2–5% РМЖ и могут увеличивать вероятность развития РМЖ в 2–4 раза. Существует мнение, что некоторые мутации в генах умеренной пенетрантности, в частности *PALB2* и *CHEK2*, могут обуславливать настолько же высоких риск РМЖ для женщин с положительным семейным анамнезом, как и мутации в генах высокой пенетрантности. Поэтому генетическое тестирование этих генов может иметь такое же клиническое значение, как и в случае *BRCA1* и *BRCA2* [14, 17]. Патогенные варианты в гене *CHEK2* наблюдаются у 2% населения и по сравнению с другими генами умеренной пенетрантности наиболее часто встречаются у пациентов с РМЖ [36]. У пациентов с РМЖ при отрицательном анамнезе мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* доля мутаций в гене *CHEK2* может достигать 5%. При этом в семьях со случаями мужского РМЖ данный показатель составляет 13,5%. Одна из наиболее распространенных – возникшая на территории Восточной Европы фаундерная мутация 1100delC – нарушает процесс фосфорилирования *BRCA1*, что приводит к остановке репарации поврежденной ДНК. Мутация 1100delC определяет 2-кратный риск возникновения РМЖ у женщин и 10-кратный у мужчин. Кумулятивный повышение риска для носителей мутаций в генах *CHEK2* и *BRCA1* или *BRCA2* не происходит, вероятно, из-за перекрывающегося влияния на репарацию ДНК [37–40]. Мутации в гене протеинкиназы *ATM* обуславливают 2-кратный риск развития РМЖ, для женщин старше 50 – 5-кратный [28, 41]. Ген *BRIP1 (BRCA1-interacting protein 1)* впервые описан как ген предрасположенности к РМЖ в 2006 г. [41]. В ряде исследований также доказано, что мутации в этом гене могут стать причиной развития не только РМЖ, но и рака шейки матки, рака яичников [29] и рака предстательной железы [42]. Патогенные мутации в гене *BARD1* определяют 2-кратное увеличение риска развития РМЖ [30]. Согласно литератур-

ным данным мутации в гене *RAD51C* у пациентов с РМЖ и раком яичников в семейном анамнезе присутствуют в 1,3%, значительно реже – в семьях с РМЖ. Ген *RAD51* кодирует белок, участвующий в репарации двунитевых разрывов ДНК. У млекопитающих идентифицировано семь паралофов *RAD51*: *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *XRCC2*, *XRCC3*, *DNC1*. Взаимосвязь *RAD51C* с риском развития рака яичников и РМЖ побудила исследователей к оценке риска, сообщаемого носителям мутаций в генах-гомологах. Так, по результатам исследований, относительный риск патогенных вариантов в гене *RAD51D* составляет 6,30 для рака яичников и 1,32–6,97 – для РМЖ. Однако вопрос о сообщаемом риске на сегодняшний день остается спорным [31, 41]. Гены *MRE11*, *RAD50* и *NBN* ассоциированы с умеренным риском развития РМЖ, рака яичников, колоректального рака, рака желудка и предстательной железы, лейкемии и меланомы [32]. Метаанализ 4 исследований, включающих 4178 женщин, показал, что носительство мутаций в *NF1* сообщает 3-кратный риск развития РМЖ [33].

Патогенные мутации в известных генах высокой и средней пенетрантности объясняют 10–15% случаев наследственного РМЖ, что ставит современную науку перед необходимостью идентифицировать новые генетические варианты предрасположенности к данному заболеванию. Некоторые случаи РМЖ обусловлены мутациями в генах с низкой пенетрантностью. Подобное воздействие генетических факторов может быть описано полигенными моделями, определяющими риск развития РМЖ. Идентификация мутаций в таких генах на сегодняшний день является актуальной задачей для улучшения понимания вклада генетических факторов в оценке кумулятивного риска развития РМЖ [35, 41].

Модели предсказания индивидуального риска развития РМЖ

В существующих математических моделях оценки индивидуального риска РМЖ учитывают целый комплекс факторов, включая показатели индекса массы тела, страны проживания, гормональный статус, сопутствующий медицинский и семейный анамнез, этническую принадлежность

Таблица 3. Относительный 10-летний риск развития РМЖ и яичников для здоровых носителей мутации в генах *BRCA1/2* на основании 18 432 наблюдений
Table 3. Relative 10-year risk of BC and ovarian cancer for healthy carriers of the *BRCA1/2* gene mutation based on 18.432 observations

Риск развития РМЖ в зависимости от возраста, %:										
Текущий возраст, лет	30		40		50		60		70	
	%	ДИ	%	ДИ	%	ДИ	%	ДИ	%	ДИ
<i>Для носителей мутаций в гене BRCA1</i>										
20	1,8	1,4–2,2	12	9,5–14	29	24–35	44	37–52	54	46–63
30	–	–	10	8,2–13	28	23–24	44	36–52	54	45–63
40	–	–	–	–	20	16–25	38	31–45	49	41–58
50	–	–	–	–	–	–	22	18–27	37	30–44
60	–	–	–	–	–	–	–	–	19	15–24
<i>Для носителей мутаций в гене BRCA2</i>										
20	1	0,78–1,4	7,5	5,8–9,8	21	17–26	35	28–42	45	38–53
30	–	–	6,6	5,1–8,6	20	16–26	35	28–42	45	38–53
40	–	–	–	–	15	12–19	30	24–36	42	34–49
50	–	–	–	–	–	–	18	15–22	32	26–38
60	–	–	–	–	–	–	–	–	17	14–20

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Существующие модели оценки кумулятивного риска развития РМЖ и рака яичников
Table 4. Current models for assessing the cumulative risk of BC and ovarian cancer

Модель	Год	Персональные данные	Гормональный статус	Персональный медицинский анамнез	Семейный анамнез	Этническая принадлежность	Образ жизни	Генетические факторы
Gail	1989	Возраст	Возраст менархе	Предшествующие биопсии, наличие родов в анамнезе	Да	Да	Нет	Нет
Claus (eClaus)	1991	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Частота аллеля гена высокого риска/ <i>BRCA1</i>
BRCAPRO	1997	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i>
IBIS (Tyger-Cuzick)	2004	Возраст, рост, масса тела Страна проживания (Великобритания, Словения, Швеция)	Возраст менархе, менопаузальный статус	Предшествующие биопсии и гистологический результат, плотность ткани молочных желез, рак яичников в анамнезе, прием гормонозаместительной терапии, наличие родов в анамнезе	Да	Да	Нет	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , «ген низкой пенетрантности»*
BOADICEA	2004	Возраст, страна проживания	Возраст менархе, менопаузальный статус	Маммографическая плотность ткани молочной железы, эндометриоз, овариэктомия, мастэктомия, РМЖ (в том числе контралатеральный), рак яичников, рак поджелудочной железы, прием гормонозаместительной терапии, наличие родов в анамнезе	Да	Да	Употребление алкоголя, индекс массы тела, прием гормональных контрацептивов	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>PALB2</i> , <i>CHEK2</i> , <i>ATM</i> + 313 ОНП
BCSC	2008	Возраст, рост, масса тела	Нет	Данные маммографии, доброкачественные заболевания молочной железы	Нет	Да	Нет	Нет

*Гипотетический ген предрасположенности к РМЖ, наследуемый по аутосомно-доминантному типу.

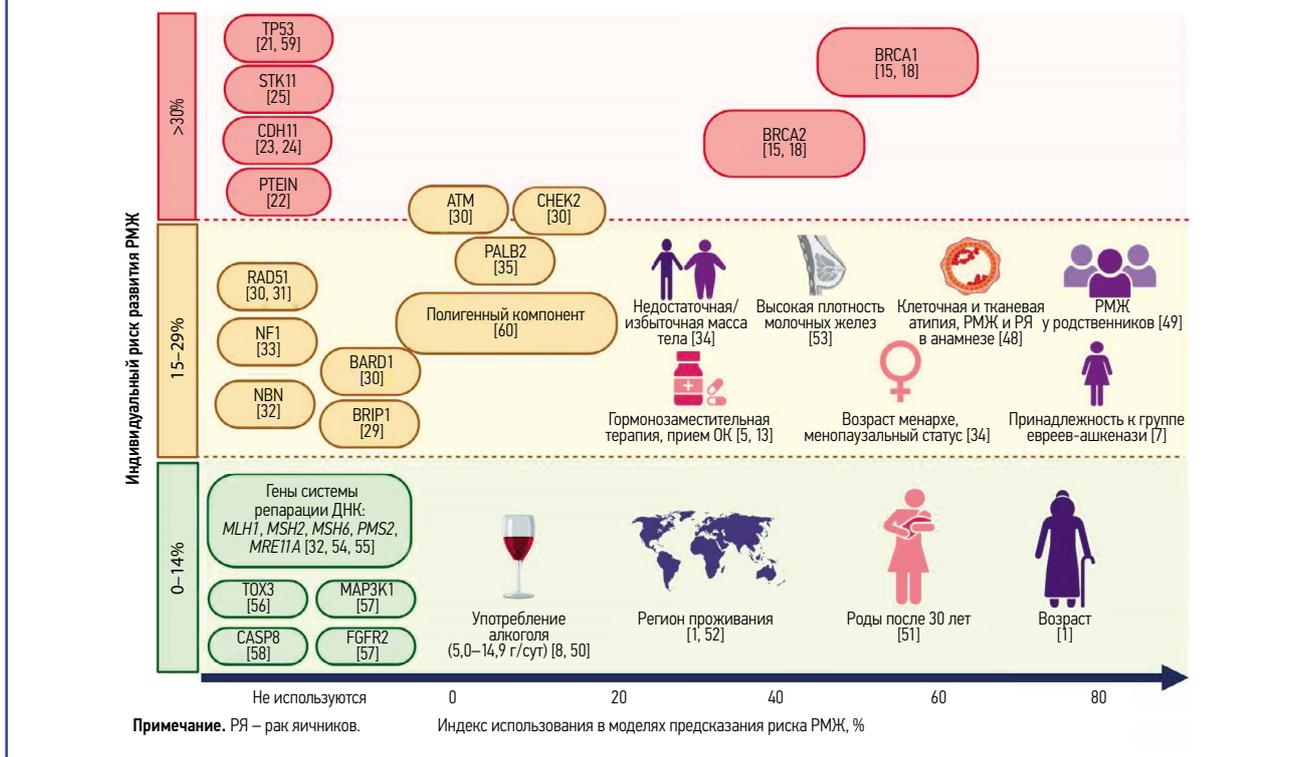
и герминальные генетические варианты, определяющие предрасположенность к заболеванию.

Кумулятивный риск принято рассчитывать за определенный промежуток времени, как правило, 10 лет с текущего возраста пациента. В 2007 г. S. Chen и соавт. в своем мета-анализе вывели таблицу для расчета остаточного риска развития РМЖ и яичников (табл. 3) [43, 44].

Проспективный когортный анализ 1887 носителей патогенных мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* от EMBRACE (Epidemiological Study of Familial Breast Cancer) показал, что у носителей мутаций в *BRCA1* к 70 годам кумулятивный риск развития РМЖ составляет 60%, рака яичников – 59%. Для носителей мутаций *BRCA2* риск развития РМЖ и рака яичников к 70 годам составляет 55 и 17% соответственно [45].

Одной из наиболее ранних моделей для оценки риска РМЖ является модель Gail. Генетические факторы в качестве факторов риска в калькуляции не учитываются, поэтому данная модель не подходит для оценки кумулятивного риска для носителей мутаций [46]. Модель Claus разработана до идентификации генов *BRCA1* и *BRCA2*. Риск развития РМЖ определяется на основании семейного анамнеза и возраста манифестации заболевания у родственников 1 и 2-й степени [47]. Для других моделей оценки риска предрасположенности к РМЖ используется калькуляция генетических факторов предрасположенности к заболеванию с подробным семейным анамнезом для каждого пациента. Параметры для расчета таких моделей получают из крупных эпидемиологических исследований, включающих возраст-

Рис. 2. Включение генетических и негенетических факторов в калькуляцию моделей расчета индивидуального риска развития РМЖ [1, 5, 7, 8, 15, 18, 21–25, 29–35, 48–60].
 Fig. 2. The inclusion of genetic and non-genetic factors in the models for calculating the individual risk of BC [1, 5, 7, 8, 15, 18, 21–25, 29–35, 48–60].



ные и геноспецифические характеристики как для носителей мутаций в генах, определяющих предрасположенность к РМЖ, так и для популяции в целом. К таким моделям относят BRCAPRO, IBIS (Tyler-Cuzick). Наиболее релевантными на сегодняшний день считаются модели, которые рассчитывают риск развития РМЖ по наличию не только патогенных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, но и других генетических и негенетических факторов. Модель BOADICEA (breast and ovarian analysis of disease incidence and carrier estimation algorithm) определяет предрасположенность к РМЖ и яичников по результатам генетического скрининга генов *BRCA1*, *BRCA2* и дополнительного полигенного компонента, молекулярных характеристик опухоли, таких как уровень экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, эпидермального фактора роста HER2, базальных цитокератинов (ЦКР5, ЦКР14), а также семейной анамнеза на предмет носительства мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* [47]. Краткая характеристика существующих моделей оценки риска РМЖ, применяемых в клинике, приведена в табл. 4.

На рис. 2 представлено распределение использования факторов в существующих моделях оценки индивидуального риска РМЖ.

Полигенные модели предсказания риска РМЖ

Полногеномные исследования привели к обнаружению генетических вариантов относительного низкого риска, частота встречаемости которых оказалась выше при РМЖ [61]. При отдельном рассмотрении эти риски недостаточно значительны, чтобы их использовать для прогнозирования в клинике, тем не менее кумулятивный эффект некоторых полиморфизмов может быть значимым для расчета риска развития РМЖ и достигать 30–40% [60].

Большинство полигенных моделей оценки рисков основано на лог-аддитивной модели с последующим тестированием всех возможных парных взаимодействий между однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) [62]. Калькуляция полигенного риска при этом происходит путем подсчета суммы ряда аллелей риска. Как правило, такие исследования про-

водятся путем анализа парного мультипликативного взаимодействия полиморфизмов на больших группах пациентов.

Одним из первых таких исследований стала работа N. Johnson и соавт. Оценка риска рассчитывалась по 25 ОНП в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* и *TP53*. Кумулятивный риск определялся по двум алгоритмам. Согласно первому из них производится подсчет количества аллелей для данных полиморфизмов, при этом гомозиготным вариантам присваивалось значение, равное двум, а гетерозиготным вариантам – считающимся как один. Второй алгоритм включает только те ОНП, частота которых в исследуемой контрольной популяции составляла менее 10% [63]. Более поздние работы основаны на анализе ОНП в широком спектре генов. Наиболее крупные исследования представлены в табл. 5.

Большинство исследований, посвященных разработке системы подсчета полигенного риска, основано на калькуляции частоты минорных аллелей и величин отношений шансов для ряда ОНП в генах низкой пенетрантности в группе пациентов с заболеванием по сравнению с контрольной группой. Однако для подсчета индивидуального кумулятивного риска такие модели не могут быть использованы самостоятельно, поскольку имеют ряд ограничений. Во-первых, такие модели не учитывают уже известные патогенные варианты в ряде РМЖ-ассоциированных генов высокой и умеренной пенетрантности, а также не дают информации о кумулятивном эффекте для носителей. Во-вторых, такие модели не учитывают специфики распределения популяционных частот ОНП. В частности, по этой причине панели, разработанные в Европе, могут быть неприменимы для определения кумулятивного риска среди пациентов, проживающих в странах Азии. В-третьих, актуален вопрос о функциональном вкладе ОНП, используемых в моделях для расчета полигенного риска, в развитие заболевания. В частности, локализация в интронном регионе или синонимичная замена, обладающая высокой частотой встречаемости среди пациентов с ОЗ, может вносить неравнозначный вклад в процессы синтеза и работу белкового продукта по сравнению с несинонимичными

Модель	Год публикации	Ограничения модели	Число пациентов в исследовании		Гены	Количество ОНП	Относительный риск*	Ссылка
			РМЖ	контрольная группа				
Johnson, et al.	2007	Не учитывает носительство мутаций в генах <i>PTEN, BRP1, PALB2</i>	416 женщин с билатеральным РМЖ, 57 – с асинхронным односторонним РМЖ	2475	<i>BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, TP53</i>	25	1,46–8,04 https://doi.org/10.1093/hmg/ddm050	
Shieh, et al.	2016	Модель оценки полигенного риска в комбинации с <i>BCSC</i> , исключены подтип-специфические генетические варианты и варианты в генах <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> , не ассоциированные с риском развития РМЖ	486	495	<i>8q24.21, ADAM29, ANKRD, AP4B1, AQP4, ARHGAP5, ARRD3, ATRIP, BABAM1, BARX2, BRCA2, CCDC88C, CCND1, CDC47, CDKN2A/2B, CHEK2, CHST9, DIRC3, DKFZ61E198, OYOL1, SNA32, CEL1, MUSR1, DNAJC1, DYL2, EBF1, ELL, EMD1, ESR1, FAM46A, FGGRTB, FGF10AS1, MRPS30, FGR2, FOXO1, FTO, HNF4G, INHBB, ITPR1, KCNN4, KLF4, LGR6, LINC0153, FGR2, LINC01376, LSP1, MAP3K1, MDMA, MED13L, MKL1, MLLT10, MYC, NR1P1, NTK4, PAX9, PDE4D, PEX14, PRC1, PTHLH, RAB3C, RAD51L1, RALY, RANBP9, RPL17B3, SLC447, STXBP4, TAB2, TCF7L2, TERT, TET2, TGFBR2, TNF1, TOX3, ZCH3T1A, ZMIZ1, ZNF365</i>	83 для европейской популяции	0,57–1,26 https://doi.org/10.1007/s10549-016-3953-2	
Evans, et al.	2016	Не подходит при оценке риска для носителей мутаций в генах <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>	252 женщины с семейным анамнезом, 112 – носители мутаций в генах <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>	914 женщин с семейным анамнезом, 691 – носители мутаций в генах <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>	<i>GFR2, CASP8, TOX3, MAP3K, 2q, CDKN2A, 10q22, COX11, NOTCH1, 11q13, 10q21, SLC447, 6q25.1, 8q24, RAD51L1, LSP1, 5p12, 10q</i>	18	1,55 https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104125	
Wen, et al.	2016	В исследование включены только новые генетические варианты, ассоциированные с РМЖ среди населения Восточной Азии	11 760	11 612	<i>9q31.2, 10q26.12, ADAM29, ANKLE1, APOBEC3A, ATRIP, BARX2, CASP8, CCDC88C, CCND1, CDKN2B-AS1, C6orf75, DIRC3, EBF1, ELL, EMBP1, FGR2, FTO, GFR2, HNF4G, LOC100129716, LOC64931, LOC728606, LOC643714, MAP3K1, MED13L, MIR4757, MRPS30, NTK4, PAX9, PEX14, PRC1, PTHLH, POU5F1B, SLC447, TAB2, TERT, TNF1, TNNT3, ZC3H11A, ZNF365, ZMIZ1</i>	44	2,77 https://doi.org/10.1186/s13058-016-0786-1	
Li, et al.	2017	Не подходит при оценке риска для носителей мутаций в генах <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>	4365	2599	<i>5p12, 6q14, 6q14/FAM46A, 8q24, 8p12, 9q31, 10p15.1, 12q24, 2q35, CASP8, CDKN2BAS, COX11, ESR1, FGR2, LSP1, MAP3K1, NR1P1, NOTCH2, PTHLH, RAB3C, RALY, SLC447, TERT, TNRC9, TOX3, ZNF365, ZMIZ1</i>	24	1,38–3,18 https://doi.org/10.1038/gim.2016.43	
Hsieh, et al.	2017	В исследование включены только новые генетические варианты, ассоциированные с РМЖ среди населения Восточной Азии	446	514	<i>FGR2, HCN1, MAP3K1, RAD51B, TOX3, ZNF365</i>	6	1,66–2,26 https://doi.org/10.1007/s10549-017-4144-5	
Mavaddat, et al.**	2019	Модель оценки полигенного риска в комбинации с <i>BOADICEA</i>	94 075	75 017	<i>CDC14A, PEX14, AP4B1, PHGDH, EMBP1, MIMR11, DAP3P1, KLHDC7A, LGR6, ZC3H11A, CD3A, ESRRG, EXO1, UTS2, GRHL1, DIRC3, TNSI, GPC1, ADCY3, ALK, MXD1, KRCC1, FRY, BRCA2, EPST1, NEK10, TGFBR2, ITPR1, FOXP1-IT1, VGLL3, COL8A1, TET2, INPP4B, ADAM29, TLR10, PRODM6, CEP250, TERT, SLC22A4, HSPA4, EBF1, CPEB4, AHR, ARHGAP28, RANBP9, TAB2, ESR1, ATXN1, SMOCC2, CASCI5, ZNF184, ITBK1, CGA, CUX1, FBX13, LINC-PINT, ARHGAP5, CDC47, CREB5, EGFR, BAIP2L1, STAG3L5P-PIRG2P-PII88, ZFPM2, LINC00536, DSCC1, ANKRD3, CASO8, RPL23AP53, CASQ3, HNF4G, ASTN2, LMX1B, ABO, CDKN2B-AS1, PAX5, KDM4C, TCF7L2, FGR2, FRMD4A, MLLT10, PIP4K2A, ZNF365, NEUR063, ZMIZ1, ALG9, SIK3, CLMP, BARY2, LSP1, ANO8, CREB3L1, OYOL1, CUX2, TRX3, CCDC91, PRM1, KCNNM4, PAX9, SLC25A2, RAD51B, CCDC88C, RIN3, TIPIN, SMAD3, SIN3A, PRC1, ADCY9, TOX3, CASCI6, FTO, RFXO1, CDYL2, ATAD5, KRTPA4-8, CNP, STAT3, KANSL1, STXBP4, GNAI, KCTD1, AOP4-AS1, SETBP1, SLC14A2, NAOC1, ANKLE1, ELL, KCNN4, BRSK1, ITPR1, MCM8, NR1P1, PONT, TBX1, CHEK2, CREMEN1, APOBEC3A, PHF21B</i>	313	0,16–4,37 https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.002	

*Величина, используемая для оценки наличия связи между фактором риска и развитием заболевания. Для расчета абсолютного риска используется значение общепопуляционного риска развития РМЖ; **SNP-зуб, калькуляция полигенного риска применяется в Модели BOADICEA v6.

миссенс-мутациями в функциональных доменах. Изучение подобных аспектов о вкладе генетических факторов в развитие заболеваний остается актуальным вопросом.

Заключение

Существующие тенденции в определении индивидуального риска развития ОЗ заключаются в интеграции полигенного компонента в существующие математические модели. Оценка риска, включающая определение суммы всех потенциально опасных вариантов, может обеспечить создание наиболее правильной схемы для идентификации женщин с повышенным генетическим риском развития РМЖ. На сегодняшний день выявлено более 300 генов, ассоциированных с риском развития ОЗ, вносящих неравнозначный вклад в процессы канцерогенеза, прогрессии и течения ОЗ. Не разработана система оценки риска, учитывающая мутации в генах высокой, средней пенетрантности и полигенный компонент при соносительстве двух и более мутаций. При этом, исходя из описанных исследований, посвященных изучению вклада полигенного компонента в развитие заболевания, расчет кумулятивного эффекта низкопенетрантных генов может быть информативен для женщин, не являющихся носителями мутаций в генах высокой и умеренной пенетрантности. Учитывая все перечисленное, вопрос о пересмотре схемы оценки кумулятивного риска является актуальным для эпидемиологических исследований и диагностики РМЖ.

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. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант №22-74-10115) согласно Программе стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant №22-74-10115) under the Strategic Academic Leadership Program of Kazan Federal University (Priority 2030).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cancer IAfrO: Estimated crude incidence rates in 2020, Europe, Russian Federation, females, all ages. Available at: <https://gco.iarc.fr> (2020). Accessed: 23.08.2021.
2. Ramin C, Withrow DR, Davis Lynn BC, et al. A. Risk of contralateral breast cancer according to first breast cancer characteristics among women in the USA, 1992–2016. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):1-10.
3. Li T, Sun L, Miller N, Nicklee T, et al. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):343-9.
4. García-Estévez L, Cortés J, Pérez S, et al. Obesity and breast cancer: a paradoxical and controversial relationship influenced by menopausal status. *Front Oncol.* 2021;11:705911.
5. Tybjerg AJ, Friis S, Brown K, et al. Updated fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in Denmark in 2018. *Sci Rep.* 2022;12(1):1-11.
6. French JD, Edwards SL. Genetic determinants of breast cancer risk. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2020;15:1-7.
7. Leedom TP, LaDuca H, McFarland R, et al. Breast cancer risk is similar for CHEK2 founder and non-founder mutation carriers. *Cancer Genet.* 2016;209(9):403-7.
8. Rumgay H, Murphy N, Ferrari P, et al. Alcohol and cancer: epidemiology and biological mechanisms. *Nutrients.* 2021;13(9):3173.
9. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, et al. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res.* 2017;19:1-14.
10. Gibson TM, Karyadi DM, Kapoor V, et al. Joint effects of general population polygenic risk scores (PRS) and radiation treatment on subsequent neoplasm risk among childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *Am Soc Clin Oncol.* 2022.
11. Токмаков В.В., Ульянова Е.П., Шатова Ю.С., и др. Экспрессия E-и N-кадгерина в опухоли при люминальном первично-операбельном раке молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе как прогностический фактор. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2020;7(4):10-8 [Токмаков ВВ, Ульянова ЕП, Шатова ЮС, et al. Expression of E- and N-cadherins in tumor in luminal, primary operable breast cancer without Her2/neu overexpression in postmenopausal women as a prognostic factor. *Research and Practical Medicine Journal.* 2020;7(4):10-8 (in Russian)].
12. Marchbanks PA, Curtis KM, Mandel MG, et al. Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. *Contraception.* 2012;85(4):342-50.
13. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *New Engl J Med.* 2017;377(23):2228-39.
14. Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes—a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncologica.* 2019;58(2):135-46.
15. Oncology ASoc: Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Available at: [https://www.cancer.net/\(2022\)](https://www.cancer.net/(2022)). Accessed: 15.11.2022.
16. Maxwell KN, Wenz BM, Kulkarni A, et al. Mutation rates in cancer susceptibility genes in patients with breast cancer with multiple primary cancers. *JCO Precis Oncol.* 2020;4:916-25.
17. Preobrazhenskaya EV, Shleykina AU, Gorustovich OA, et al. Frequency and molecular characteristics of PALB2-associated cancers in Russian patients. *Int J Cancer.* 2021;148(1):203-10.
18. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-16.
19. Franceschini G, Di Leone A, Terribile D, et al. Bilateral prophylactic mastectomy in BRCA mutation carriers: what surgeons need to know. *Ann Ital Chir.* 2019;90:1-2.
20. Schon K, Tischkowitz M. Clinical implications of germline mutations in breast cancer: TP53. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(2):417-23.
21. Grill S, Ramsler J, Hellebrand H, et al. TP53 germline mutations in the context of families with hereditary breast and ovarian cancer: a clinical challenge. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(6):1557-67.
22. Ngeow J, Sesock K, Eng C. Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(1):1-8.
23. Dossus L, Benusiglio PR. Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):1-8.
24. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol.* 2015;1(1):23-32.
25. Lipsa A, Kowtal P, Sarin R. Novel germline STK11 variants and breast cancer phenotype identified in an Indian cohort of Peutz-Jeghers syndrome. *Human Mol Genet.* 2019;28(11):1885-93.
26. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):400-7.
27. Rahman N, Seal S, Thompson D, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nature Genet.* 2007;39(2):165-7.
28. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1291-9.
29. Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nature Genet.* 2011;43(11):1104-7.
30. Graffeo R, Rana H, Conforti F, et al. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. *Breast.* 2022;65:32-40.
31. Song H, Dicks SJR, Tyrer JP, et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2901.
32. Bian L, Meng Y, Zhang M, et al. MRE11-RAD50-NBS1 complex alterations and DNA damage response: implications for cancer treatment. *Mol Cancer.* 2019;18(1):1-14.

33. Crook A, Kwa R, Ephraums S, et al. The psychological impact and experience of breast cancer screening in young women with an increased risk of breast cancer due to neurofibromatosis type 1. *Fam Cancer*. 2022;21(2):241-53.
34. Wood ME, McKinnon W, Garber J. Risk for breast cancer and management of unaffected individuals with non-BRCA hereditary breast cancer. *Breast J*. 2020;26(8):1528-34.
35. Adank M, van Mil S, Gille J, et al. PALB2 analysis in BRCA2-like families. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(2):357-62.
36. Desrichard A, Bidet Y, Uhrhammer N, et al. CHEK2 contribution to hereditary breast cancer in non-BRCA families. *Breast Cancer Res*. 2011;13(6):1-11.
37. Meijers-Heijboer H, Van den Ouweland A, Klijn J, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2* 1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nature Genet*. 2002;31(1).
38. Ansari N, Shahrazi S, Khosravi A, et al. Prognostic significance of CHEK2 mutation in progression of breast cancer. *Lab Med*. 2019;50(3):e36-e41.
39. Schmidt MK, Hogervorst F, Van Hien R, et al. Age- and tumor subtype-specific breast cancer risk estimates for CHEK2* 1100delC carriers. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2750.
40. Zhang S, Phelan CM, Zhang P, et al. Frequency of the CHEK2 1100delC mutation among women with breast cancer: an international study. *Cancer Res*. 2008;68(7):2154-7.
41. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *BioMed Res Int*. 2013;2013.
42. Kote-Jarai Z, Jugurnauth S, Mulholland S, et al. A recurrent truncating germline mutation in the BRIP1/FANCD1 gene and susceptibility to prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009;100(2):426-30.
43. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329.
44. Engel C, Fischer C. Breast cancer risks and risk prediction models. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2015;10(1):7-12. DOI:10.1159/000376600
45. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):812-22.
46. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1879-86.
47. Antoniou AC, Pharoah P, Smith P, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(8):1580-90.
48. Coopey SB, Hughes KS. Breast Cancer Risk Prediction in Women with Atypical Breast Lesions. *Atypical Breast Proliferative Lesions and Benign Breast Disease*. Springer; 2018; p. 103-13.
49. Liu L, Hao X, Song Z. Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Scientific Rep*. 2021;11(1):1-12.
50. Cao Y, Willett WC, Rimm EB, et al. Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies. *BMJ*. 2015;351.
51. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM, et al. Late age at first full term birth is strongly associated with lobular breast cancer. *Cancer*. 2011;117(9):1946-56.
52. Lei S, Zheng R, Zhang S, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun*. 2021;41(11):1183-94.
53. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1159-69.
54. Roberts ME, Jackson SA, Susswein LR, et al. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. *Genet Med*. 2018;20(10):1167-74.
55. Jensen UB, Sunde L, Timshel S, et al. Mismatch repair defective breast cancer in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120(3):777-82.
56. Han Y-J, Zhang J, Zheng Y, et al. Genetic and epigenetic regulation of TOX3 expression in breast cancer. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165559.
57. Jara L, Gonzalez-Hormazabal P, Cerceno K, et al. Genetic variants in FGFR2 and MAP3K1 are associated with the risk of familial and early-onset breast cancer in a South-American population. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(2):559-69.
58. MacPherson G, Healey CS, Teare MD, et al. Association of a common variant of the CASP8 gene with reduced risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(24):1866-9.
59. Huszno J, Grzybowska E. TP53 mutations and SNPs as prognostic and predictive factors in patients with breast cancer. *Oncol Lett*. 2018;16(1):34-40.
60. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Human Genet*. 2019;104(1):21-34.
61. Katsonis P, Koire A, Wilson SJ, et al. Single nucleotide variations: biological impact and theoretical interpretation. *Protein Sci*. 2014;23(12):1650-66.
62. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: a multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1902.
63. Johnson N, Fletcher O, Palles C, et al. Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility. *Human Mol Genet*. 2007;16(9):1051-7.

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023



Влияние гормональной контрацепции на риск развития рака молочной железы

М.В. Юрова^{✉1,2}, Е.А. Межевитинова¹, О.В. Якушевская¹, В.В. Родионов¹, В.Н. Прилепская¹, С.В. Павлович^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Гормонально обусловленные изменения в молочных железах происходят как под влиянием эндогенных, так и экзогенных половых гормонов. В течение двух десятилетий в литературе обсуждается безопасность назначения гормональных контрацептивов (ГК) в аспекте их влияния на ткань молочной железы. Плейотропное воздействие компонентов в составе комбинированных ГК, с одной стороны, предупреждает наступление нежелательной беременности, с другой – помогает обеспечить оптимальное состояние здоровья женщин детородного возраста за счет широкого спектра неконтрацептивных эффектов (устранение проявлений гиперандрогении, снижение выраженности болевого синдрома при менструации и объема менструальной кровопотери, риска рецидивирования функциональных кист яичников, онкопротективный эффект в виде снижения рисков развития рака яичников и эндометрия, а также колоректального рака, рака поджелудочной железы и легких). Однако согласно данным эпидемиологических исследований помимо благоприятного воздействия существуют риски, требующие дальнейшего изучения, в том числе дискуссионным остается влияние применения ГК на онкогенез и прогрессирование рака молочной железы. Кроме того, у части молодых женщин, перенесших рак молочной железы, после противоопухолевого лечения развивается индуцированная менопауза, однако аменорея не является маркером полного выключения функции яичников, а беременность сопряжена с риском рецидива или прогрессирования заболевания. Поэтому в каждом конкретном случае необходимо установить степень потребности в назначении эффективного и безопасного метода контрацепции.

Ключевые слова: BRCA, канцерогенез, контрацепция, рак молочной железы, эстетрол

Для цитирования: Юрова М.В., Межевитинова Е.А., Якушевская О.В., Родионов В.В., Прилепская В.Н., Павлович С.В. Влияние гормональной контрацепции на риск развития рака молочной железы. Современная Онкология. 2023;25(2):199–207. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202287

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

The effect of hormonal contraception on the risk of breast cancer: A review

Mariia V. Iurova^{✉1,2}, Elena A. Mezhevitinova¹, Oksana V. Yakushevskaya¹, Valerii V. Rodionov¹, Vera N. Prilepskaya¹, Stanislav V. Pavlovich^{1,2}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Hormonal-induced changes in the breast occur due to both endogenous and exogenous sex hormones. For two decades, the safety of hormonal contraceptives (HC) in terms of their effect on breast tissue has been discussed in the literature. The pleiotropic effect of the components in the combined HC, on the one hand, prevents unwanted pregnancy; on the other hand, they help to maintain good health of women of childbearing age due to a wide range of non-contraceptive effects (eliminating hyperandrogenism manifestations, reducing the pain severity during menstruation and the menstrual blood loss, the risk of recurrence of functional ovarian cysts, oncoprotective effect due to reducing the risk of ovarian, endometrial, colorectal, pancreatic, and lung cancer). However, according to epidemiological studies, in addition to the beneficial effects, there are risks that require further study, including the controversial impact of HC on the oncogenesis and progression of breast cancer. In addition, some young women with breast cancer experience induced menopause after antitumor treatment. However, amenorrhea is not a marker for complete disabling of ovarian function, and pregnancy is associated with a risk of disease recurrence or progression. Therefore, in each case, it is necessary to determine the need for an effective and safe method of contraception.

Keywords: BRCA, carcinogenesis, contraception, breast cancer, estetrol

For citation: Iurova MV, Mezhevitinova EA, Yakushevskaya OV, Rodionov VV, Prilepskaya VN, Pavlovich SV. The effect of hormonal contraception on the risk of breast cancer: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):199–207. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202287

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Юрова Мария Владимировна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, науч. сотр. научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», ассистент каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: m_yurova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0179-7635

[✉]Mariia V. Iurova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: m_yurova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0179-7635

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения во всем мире и в Российской Федерации в частности (22,1 и 15,8% соответственно [1]). Факторами риска РМЖ в первую очередь являются возраст, наличие мутации в генах *BRCA 1/2*, ранний возраст менархе и поздний возраст менопаузы, отсутствие родов в анамнезе или низкий паритет, повышенный индекс массы тела (ИМТ) и ожирение, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет 2-го типа, применение менопаузальной гормональной терапии, перенесенная лучевая терапия, а также изменения в молочных железах (МЖ), которые могут быть интерпретированы как повышенная маммографическая плотность МЖ и ее атипичная гиперплазия [2]. Риск РМЖ пропорционален возрасту женщины и составляет 2,1% у женщин младше 49 лет (заболевание у 1 из 49 женщин), 2,4% – в возрасте от 50 до 59 лет (РМЖ у 1 из 42 женщин), 3,5% – от 60 до 69 лет (РМЖ у 1 из 28 женщин) и 7% у пациенток старше 70 лет (РМЖ у 1 из 14 женщин) [3]. Иными словами, наиболее часто РМЖ встречается у женщин в постменопаузе несмотря на то, что уровень циркулирующих эстрогенов в данном периоде репродуктивной активности женщин является низким [4].

Основной функцией МЖ как одной из экзокринных желез эктодермального происхождения является выработка молока для питания потомства. У человека, как и у большинства млекопитающих, морфогенез МЖ начинается в эмбриональный период, но наиболее важная часть развития и ремоделирования МЖ происходит в постнатальном периоде [5]. Проллиферативная активность в эпителиальных клетках альвеол и выводных протоков МЖ зависит от степени их дифференцировки, что определяется наличием или отсутствием инволюции долек, сопряженной с паракринным воздействием стероидных гормонов, прогестерона, пролактина и окситоцина, не только в пубертатный период, но и во время беременности и грудного вскармливания [6, 7]. Именно во время лактации дольки МЖ (так называемые дольки 4-го типа с наименьшей плотностью эстрогеновых рецепторов и с низким неопластическим потенциалом) достигают максимального развития и дифференцировки, необходимой для продукции и секреции молока [6]. Отсутствие процессов трансформации, сопряженных с перечисленными физиологическими состояниями, является фактором риска повышенного пролиферативного потенциала и развития РМЖ.

До настоящего времени продолжает изучаться влияние гормональных препаратов на риск развития злокачественных новообразований (ЗНО) репродуктивных органов и органов женской репродуктивной системы, что является предметом активных дебатов из-за разноречивых данных [8].

Например, среди женщин, принимавших комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), отмечен несколько повышенный риск развития рака шейки матки при длительности применения более 5 лет [9], и, напротив, применение КГК связано со снижением риска развития рака яичников и эндометрия [10]. Плейотропное неконтрацептивное действие компонентов КГК успешно используется в клинической практике при перечне состояний, требующих профилактической и медикаментозной коррекции. Нивелируя флуктуацию половых гормонов в течение менструального цикла и снижая митотическую активность клеток, КГК применяются для лечения и профилактики предменструального синдрома, синдрома гиперандрогении, рецидивирующих функциональных кист, эндометриоза, гиперплазии эндометрия, миомы матки, а также аномальных маточных кровотечений без органических причин у женщин, желающих применять гормональные контрацептивы, и пр. [11, 12].

Поскольку МЖ является органом-мишенью для гормонов и факторов роста, необходимо дальнейшее углубленное изучение их влияния на неопластические процессы в ней. Предпосылки к тщательному изучению проканцерогенного влияния гормональных препаратов продиктованы результатами исследования WHI (Women's Health Initiative, инициатива по охране здоровья женщин), опубликованного в 2002 г., которое впервые выявило значимую связь между применением препаратов для коррекции проявлений климактерического синдрома и риском развития РМЖ. На сегодняшний день известно, что данные риски гетерогенны и зависят от конкретного препарата, например, применение микронизированного прогестерона и дидрогестерона в наименьшей степени ассоциировано с повышением риска РМЖ в сравнении с другими гестагенами в составе менопаузальной гормональной терапии [13, 14]. Данные об онкогенном риске гормональных препаратов создали прецедент для исследования взаимосвязи между применением препаратов для контрацепции и рисками РМЖ [2].

Результаты исследований, подтверждающие дифференцированное влияние на риски развития неоплазии в органах репродуктивной системы, требуют проведения углубленного анализа и обновления информации относительно риска РМЖ на фоне использования гормональных препаратов и установления перечня эффективных и безопасных негормональных методов контрацепции для пациенток, перенесших РМЖ.

Применение гормональных контрацептивов и риск РМЖ

Первое предположение о роли стероидных гормонов яичников в развитии РМЖ высказано более 100 лет назад, когда Джордж Битсон продемонстрировал, что двусторонняя овариэктомия приводит к ремиссии пациенток с РМЖ в пременопаузе [15]. Впоследствии признание того факта, что мно-

Информация об авторах / Information about the authors

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mejevitinova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-9065

Якушевская Оксана Владимировна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, онколог, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: aluckyone777@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7430-1207

Родионов Валерий Витальевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0096-7126

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деят. науки РФ. E-mail: vprilepskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, уч. секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

Elena A. Mezhevitinova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mejevitinova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-9065

Oksana V. Yakushevskaya – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: aluckyone777@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7430-1207

Valeriy V. Rodionov – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0096-7126

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vprilepskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Stanislav V. Pavlovich – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

гие виды РМЖ с положительным рецепторным статусом (ER+) являются эстрогензависимыми, привело к разработке высокоэффективных адъювантных и химиопрофилактических средств для лечения этих опухолей.

В настоящее время четко прослеживается влияние эстрогенов как одного из ведущих факторов развития неоплазий МЖ. Эстрогены могут стимулировать деление клеток МЖ, которые уже имели какие-либо индуцируемые онкогенном или вирусом мутации в ДНК или приобрели их впервые. По мнению многих исследователей, осознание тонкостей гормонального канцерогенеза не должно укладываться в узкие рамки взаимодействия эстрогенового рецептора с собственным лигандом. Необходимо выделить несколько теорий гормонального канцерогенеза. Согласно «генотоксической» теории эндогенные и экзогенные эстрогены стимулируют клеточную пролиферацию с последующим увеличением вероятности случайных генетических повреждений. Накопление 3–7 мутаций в сочетании с функциональной несостоятельностью иммунной системы приводит к развитию неопластического процесса. Теория «промоторного» варианта гормонального канцерогенеза связана с изменением гомеостаза метаболитов эстрогенов. Эстрогены под действием множества ферментов подвергаются взаимопревращениям с формированием большого количества метаболитов. Таким образом, наиболее важным ключевым фактором канцерогенеза является нарушение гормонального метаболизма (изменение соотношения фенолстероидов и катехолэстрогенов) как пусковой вероятный механизм злокачественной трансформации [16].

КГК (оральные формы, вагинальное кольцо, накожный пластырь) – группа гормональных препаратов для предупреждения нежелательной беременности, содержащая два вида гормонов: эстрогены (например, этинилэстрадиол, эстрадиола валерат, эстерол) и прогестины (более 20 вариантов). Основным показанием к назначению гормональных контрацептивов является предупреждение наступления незапланированной беременности. Возможность планирования беременности путем применения контрацептивов снижает риск аборт и ассоциированных с ними негативных последствий для репродуктивного и психологического здоровья женщин [10]. Механизм контрацептивного действия заключается в подавлении высвобождения в гипоталамусе гонадотропин-рилизингового гормона, что предотвращает выработку лютеинизирующего гормона в гипофизе и препятствует наступлению овуляции. Также гестаген-опосредованное сгущение цервикальной слизи препятствует проникновению сперматозоидов в полость матки. Механизмы контрацептивного эффекта гестагенов дополняются и потенцируются воздействием эстрогенов, поскольку последние предотвращают высвобождение гонадотропинов и фолликулостимулирующего гормона [17].

Примерно 18% в структуре используемых методов контрацепции среди женщин в возрасте от 15 до 49 лет приходится на комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [18]. Многие эпидемиологические исследования установили отсутствие статистически значимой взаимосвязи между применением КОК и риском развития РМЖ. В трех крупных проспективных когортных исследованиях, включая исследование здоровья медсестер, исследование Королевского колледжа врачей общей практики и исследование Оксфордской ассоциации планирования семьи, показано отсутствие повышения риска РМЖ при длительном применении КОК на момент анализа или в прошлом [19–21]. При анализе наличия профилактического воздействия КОК на примере 196 536 пациентов из крупного проспективного когортного исследования (The NIH-AARP Diet and Health Study, США, 1995–1996) выяснено, что длительное применение КОК не оказывает влияния на риски развития РМЖ у некурящих женщин, в том числе с отягощенным семейным анамнезом, а также приводит к снижению развития рака яичников в среднем на 40%, рака эндометрия – на 34% (особенно при ИМТ более 30 кг/м²) [8]. Химиопрофилактические эффекты КОК частично объясня-

ются снижением уровня эндогенного эстрадиола в течение менструального цикла. Однако авторами показано, что выраженность эффекта зависит от различных конфаундеров.

В популяционном исследовании «случай-контроль», в котором приняли участие 4574 женщины с РМЖ и 4682 – контрольной группы, показано, что применение КОК не повышает риски РМЖ ни в момент применения (относительный риск – ОР 1,0; 95% доверительный интервал – ДИ 0,8–1,3), ни после его окончания (ОР 0,9; 95% ДИ 0,8–1,0) [22].

Напротив, в некоторых исследованиях сообщалось о связи между применением КОК и РМЖ, хотя абсолютный риск оставался низким в каждом исследовании. В метаанализе, проведенном Совместной группой по гормональным факторам развития РМЖ, показано, что применение КОК связано с умеренным повышением риска злокачественного процесса [23]. Неизвестно, является ли выявленная взаимосвязь биологическим эффектом или результатом более тщательной диагностики или же различные составы КОК могут оказывать различное действие. В метаанализе 1996 г., в котором приняли участие более 53 тыс. женщин из 54 исследований в 25 странах, использование КОК связано с повышенным риском развития РМЖ (ОР 1,24; 95% ДИ 1,15–1,33), однако он уменьшался в течение нескольких лет после прекращения приема (ОР 1,16 – через 1–4 года, ОР 1,07 – через 5–9 лет) и достигал исходных значений через 10 и более лет – продолжительность применения КОК и их состав не оказали влияния на риск развития РМЖ (уровень достоверности доказательств – II-2 [24–28]).

В самом крупном проспективном популяционном исследовании 2017 г., анализирующем риск инвазивного РМЖ у женщин в пременопаузе, которые использовали гормональную контрацепцию, приняли участие 1,8 млн женщин из датского регистра, за период 11-летнего наблюдения РМЖ отмечен у 11 517 человек [27]. Риск РМЖ среди пользователей любых методов гормональной контрацепции составил 1,20 (95% ДИ 1,14–1,26) и повышался по мере увеличения продолжительности применения с 1,09 (95% ДИ 0,96–1,23) при применении менее 1 года до 1,38 (95% ДИ 1,26–1,51) при использовании более 10 лет ($p=0,002$). У пациентов, применявших КОК на момент исследования или ранее, отмечен повышенный риск развития РМЖ по сравнению с женщинами, которые никогда не принимали КОК (ОР 1,19; 95% ДИ 1,13–1,26). После прекращения гормональной контрацепции риск РМЖ по-прежнему оставался выше среди женщин, которые использовали гормональные контрацептивы в течение 5 и более лет, чем среди женщин, которые их не использовали. Однако абсолютный прирост выявленных случаев РМЖ среди потребителей препаратов являлся небольшим: 13 на 100 тыс. человеко-лет (это примерно 1 дополнительный случай на 7690 женщин в год).

Обсервационное исследование 2020 г., в котором приняли участие более 256 тыс. женщин, продемонстрировало повышенный риск развития РМЖ среди пользователей КОК в течение 2 лет после прекращения приема таблеток (отношение шансов 1,55; 95% ДИ 1,06–2,28) [28]. При этом увеличении продолжительности применения КОК не сопровождалось дополнительным повышением риска развития РМЖ (проанализировано от <2 до >35 лет применения).

Таким образом, безопасность применения КГК показана в большинстве проведенных исследований. Однако полученные данные не позволяют однозначно утверждать полное отсутствие онкологических рисков, сопряженных с их применением.

Контрацептивы, содержащие только прогестагены

В то время как доказано, что фармакологические и физиологические концентрации эстрогенов повышают пролиферативную активность эпителиальных клеток, стимулирующее влияние прогестерона на пролиферацию продолжает обсуждаться – данные свидетельствуют о том, что метаболиты прогестерона обладают как про-, так и антиканцерогенными (частичное ингибирование эстроген-индуциро-

ванной пролиферации в линиях раковых клеток человека) эффектами в отношении эпителиальных клеток МЖ [7]. Противоречивость данных исследований обусловлена перечнем существенных факторов, затрудняющих интерпретацию полученных данных (зависимость содержания гормонов от фазы цикла, физической активности и стресса, отсутствие высокоточных методов диагностики и особенности паракриной регуляции) [29]. Предполагается, что прогрессирование рака является результатом передачи сигналов прогестерона и переключения с паракриной на аутокринную регуляцию пролиферации, которая при РМЖ опосредована преимущественно изоформой рецептора PR-B, а не типом PR-A, который не вовлечен во внеядерные пути передачи сигналов. Данные крупных эпидемиологических исследований, в частности подтверждающие генотоксические эффекты прогестерона, ограничены [7].

Гормональные контрацептивы, содержащие только прогестаген, имеют несколько форм выпуска: таблетированная (мини-пили, дезогестрел, линэстренол), пролонгированные растворы для инъекций (медроксипрогестерон), имплантаты (этоногестрел) и внутриматочные терапевтические системы (левоноргестрел, 52 и 19,5 мг). Данные препараты применяются для контрацепции у женщин, которым эстроген противопоказан [7].

Исследования II и III фазы и фармакокинетический анализ показали, что уровни левоноргестрела в сыворотке крови при использовании левоноргестрел-содержащей системы (ЛНГ-ВМС) значительно ниже, чем уровни, связанные с другими пероральными или парентеральными контрацептивами, содержащими левоноргестрел [30, 31].

Популяционное исследование «случай-контроль» P. Marchbanks и соавт. не выявило доказательств того, что использование только прогестерон-содержащих контрацептивов связано с повышением риска развития РМЖ [22]. Аналогичные данные получены в крупном международном проспективном когортном исследовании Северной Европы [32]. Однако данных о контрацептивах, содержащих только прогестаген, по-прежнему недостаточно для того, чтобы сделать окончательный вывод об онкологической безопасности их применения [33].

В результате исследования, проведенного в Финляндии с участием 93 843 женщин, использование ЛНГ-ВМС также сопровождалось увеличением риска развития РМЖ после 5 и более лет применения, – стандартизированный коэффициент заболеваемости РМЖ среди всех пользователей внутриматочной системы, высвобождающей левоноргестрел, составил 1,19 (95% ДИ 1,13–1,25), т.е. 1542 наблюдаемых случая по сравнению с 1292 ожидаемыми [34]. Аналогичные данные по рискам РМЖ получены в ретроспективном исследовании 2011 г., в котором сравнивались результаты наблюдения за пациентами с РМЖ в анамнезе (более 5 тыс. человек из Финляндии и Германии), которые использовали ЛНГ-ВМС, и более 20 тыс. наблюдаемых группы контроля, – данных об увеличении риска РМЖ, ассоциированного с применением ЛНГ-ВМС, не получено [35].

Исследование «случай-контроль» с метаанализом, данные которого представлены D. Fitzpatrick и соавт., включило 9498 женщин моложе 50 лет с инвазивным РМЖ, и 18 171 наблюдаемую контрольной группы [36]; 44% (4195) пациенток исследуемой группы и 39% (7092) наблюдаемых группы контроля получали гормональные контрацептивы в среднем за 3,1 года до выявления РМЖ. Примерно 50% гормональных препаратов содержали только прогестаген. Показано, что риски РМЖ повышены, если пациент использовал КГК, пероральные прогестагены, инъекционные прогестагены или ЛНГ-ВМС: ОР 1,23 (95% ДИ [1,14–1,32]; $p < 0,001$), 1,26 (95% ДИ [1,16–1,37]; $p < 0,001$), 1,25 (95% ДИ [1,07–1,45]; $p = 0,004$) и 1,32 (95% ДИ [1,17–1,49]; $p < 0,001$) соответственно. В данном метаанализе выявлено значительное повышение ОР как при текущем применении контрацептивов, содержащих только прогестагены, так и после его завершения: для пероральных препаратов – 1,29 (95% ДИ [1,21–1,37]; $p = 0,2$), для инъекцион-

ных – 1,18 (95% ДИ [1,07–1,30]; $p = 0,004$), для имплантатов – 1,28 (95% ДИ [1,08–1,51]; $p = 0,06$) и для ВМС – 1,21 (95% ДИ [1,14–1,28]; $p = 0,1$). Результаты сопоставлены с данными ранее опубликованных исследований, которые включали женщин из более широкого возрастного диапазона: итоговый 15-летний абсолютный риск, связанный с 5-летним использованием пероральных комбинированных контрацептивов или контрацептивов, содержащих только прогестаген, в странах с высоким уровнем дохода оценен как 8 случаев РМЖ на 100 тыс. пользователей в возрасте от 16 до 20 лет и 265 случаев на 100 тыс. пользователей в возрасте от 35 до 39 лет. Данные исследований, обобщенные в систематическом обзоре A. Zürcher и соавт., также свидетельствуют об увеличении риска РМЖ, ассоциированного с применением ЛНГ-ВМС [37].

По данным исследования M. Jareid и соавт., при использовании ЛНГ-ВМС снижается риск ЗНО яичников (ОР 0,53; 95% ДИ 0,32–0,88) и рака эндометрия (ОР 0,22; 95% ДИ 0,13–0,40), без значимого влияния на изменение рисков развития РМЖ (ОР 1,03; 95% ДИ 0,91–1,17) [38]. Считается, что снижение риска рака яичников является опосредованным и связано с подавлением овуляции [30].

Крупномасштабное исследование 2017 г., проведенное в Дании, упомянутое выше в контексте анализа безопасности применения КОК, также выявило повышенный риск развития РМЖ среди тех, кто использовал ЛНГ-ВМС (ОР 1,21; 95% ДИ 1,11–1,33), по сравнению с теми, кто никогда не использовал гормональную контрацепцию [27]. Применение норэтиндрона, дезогестрела (встречалось у большего числа пациентов), имплантатов и депо-форм не сопряжено с повышением риска РМЖ. Это исследование не учитывало некоторые потенциальные конфаундеры, включая грудное вскармливание, потребление алкоголя и физическую активность, представлено населением Северной Европы, что потенциально ограничивает возможность обобщения этих результатов на другие группы населения, а также не учитывало предшествующее использование контрацептивов и соответствующего ассоциированного риска. Кроме того, оценка потенциальных факторов риска должна быть проведена через призму онкопротективного и высокоэффективного контрацептивного действия. В 2015 г. уровень материнской смертности в США составлял 26,4 смерти на 100 тыс. женщин [39], что в 2 раза превышает риск инвазивного РМЖ (13 дополнительных случаев на 100 тыс. пользователей), выявленный среди женщин в текущем исследовании, которые использовали гормональную контрацепцию.

Таким образом, показано повышение риска развития РМЖ на фоне использования ВМС, содержащей 52 мг левоноргестрела. Требуется дальнейшее изучение риска развития РМЖ на фоне использования ВМС с меньшим содержанием левоноргестрела (19,5 мг), таблетированных прогестагенов и имплантатов.

Наследственный РМЖ и контрацепция

Наследственные формы РМЖ встречаются примерно в 10–12% всех случаев этой патологии [40, 41]. Наличие мутаций в генах семейства *BRCA* повышает вероятность возникновения заболевания до 90%. Систематический обзор 10 отдельных исследований и метаанализ не подтвердили влияния КОК на риск развития РМЖ у женщин с отягощенным семейным анамнезом по наличию данного заболевания [42, 43]. Поскольку известно, что риск развития РМЖ увеличивается в 2–3 раза при наличии 2 случаев у родственниц 1-й степени родства, высказывались опасения, что применение КОК может увеличить риск РМЖ у носителей мутации. В метаанализе, изучавшем использование КОК среди носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2*, использование КОК имело повышенную, но статистически незначимую связь с развитием РМЖ (ОШ 1,21; 95% ДИ 0,93–1,58) [43]. В проведенных исследованиях показано, что использование КОК дополнительно не увеличивает риск развития РМЖ при наличии мутаций *BRCA*, в связи с чем отягощенный анамнез или наличие мутации не является ограничением к назначе-

нию препаратов для контрацепции (1-я категория приемлемости), в том числе таблетированных препаратов, импланта, пластыря, вагинального кольца.

Метаанализ 18 сравнительных ретроспективных исследований применения КОК у носителей мутации *BRCA1/2* включал 1503 случая рака яичников и 2855 случаев РМЖ [44]. Не получено доказательств значительного повышения риска развития РМЖ у пользователей КОК в целом и у пользователей современных форм в частности ни в момент применения, ни в первые 10 лет после прекращения их использования. В исследовании показано, что применение КОК у носителей мутации *BRCA1/2* связано со снижением риска развития рака яичников (ОР 0,50; 95% ДИ 0,33–0,75), и этот эффект обнаружен в одинаковой степени у носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2*. Защитный эффект усиливался при более длительном использовании.

Данные, полученные в рамках крупного метаанализа, в котором приняли участие 1503 женщины с *BRCA*-ассоциированными ЗНО яичников, выявили снижение риска развития рака яичников на 20% за 5 лет использования КОК, что можно интерпретировать как достижение общепопуляционного риска [44]. Кроме того, использование КОК, по-видимому, связано со снижением риска развития рака маточных труб в общей популяции [45]. Одним из ограничений этих исследований является то, что все данные относятся к использованию КОК. Другие формы эстроген-прогестинных контрацептивов (пластырь, вагинальное кольцо) не изучались в данном клиническом контексте, поэтому данные о том, обеспечивают ли они аналогичную профилактику рака яичников, ограничены, например, изучается химиопрофилактика данного онкологического заболевания средствами, отличными от КГК (например, витамином D) [46].

Контрацепция у пациентов с установленной патологией МЖ

Необходимо проводить междисциплинарное консультирование по вопросам контрацепции у женщин с РМЖ. Молодым женщинам, у которых диагностирован РМЖ, рекомендовано сохранение фертильности [47].

В соответствии с Медицинскими критериями приемлемости для использования методов контрацепции (Всемирная организация здравоохранения, 2015) [48] выделяют 4 категории допустимости и безопасности применения методов контрацепции. В частности, у пациентов с различными уже имеющимися изменениями в МЖ безопасность различных методов характеризуется следующим образом (табл. 1) [49].

Согласно рекомендациям по контрацепции Всемирной организации здравоохранения использовать любые гормональные контрацептивы (пероральные, инъекционные, имплантаты и ЛНГ-ВМС) в период лечения РМЖ запрещено. Идеальная контрацепция, которую можно рекомендовать женщинам с РМЖ, должна быть негормональной, иметь высокую эффективность и благоприятную переносимость. Пациенткам с РМЖ можно рекомендовать барьерные методы, но их ограниченная эффективность является серьезной проблемой, особенно в период лечения, когда беременность абсолютно противопоказана. Можно рекомендовать использовать презервативы или диафрагмы, если женщина ранее пользовалась данными методами контрацепции и соблюдала правила их применения.

Преимуществом использования медьсодержащего внутриматочного средства контрацепции (Cu-ВМС) является отсутствие взаимодействия с лекарственными препаратами. Риск инфицирования у иммунологически скомпрометированных пациентов во время химиотерапии РМЖ относительно низок и не является противопоказанием к использованию Cu-ВМС. Важным побочным эффектом применения Cu-ВМС может стать прорывное маточное кровотечение, в данной ситуации используются антифибринолитические средства.

Женская или мужская стерилизация также может обсуждаться в парах, поскольку стерилизация имеет высокую эффективность и не влияет на риск РМЖ.

Продолжает изучаться возможность назначения различных методов контрацепции у пациентов с ранее перенесенным РМЖ. Например, женщины, которым по поводу РМЖ с положительными рецепторами эпидермального фактора роста человека 2 (HER2) назначено лечение трастузумабом, должны использовать эффективную контрацепцию в течение по крайней мере 7 мес после окончания приема трастузумаба, прежде чем пытаться забеременеть, из-за тератогенного эффекта данного препарата [50]. Имеются данные, что его применение может приводить к гипоплазии легких у плода и даже к ранней неонатальной смерти [51].

Женщины с 5-летним безрецидивным периодом относятся к 3-й категории пациенток, для которых теоретические или доказанные риски, как правило, превышают преимущества использования КГК [52]. Однако согласно данным некоторых ретроспективных исследований даже существенные гормональные изменения, связанные с наступлением беременности, не повышают риск рецидива и прогрессирования заболевания [53, 54]. Результаты международного (20 стран, 116 институтов) проспективного деэскалационного исследования POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer; период 12.2014–12.2019; n=518; средний возраст – 37 лет, у 13,6% подтверждена мутация в гене *BRCA*, 74,9% – nullipara, 51,5% после предварительной криоконсервации ооцитов или эмбрионов или других методов сохранения материала) предварительно представили на симпозиуме, посвященном РМЖ, в Сан-Антонио. Согласно результатам данного исследования беременность у пациенток с I–III стадиями (93,2% – I–II стадии, 66% без поражения лимфатических узлов) гормонположительного РМЖ не ухудшает онкологические исходы (первичная конечная точка: частота рецидива заболевания в течение 3 лет – 8,9%; 95% ДИ 6,3–11,6% по сравнению с 9,2%; 95% ДИ 7,6–10,8%, в сравнительной когорте внешнего контроля по результатам исследований SOFT/TEXT из 1499 пациенток, получавших эндокринную терапию не менее 24 мес без перерыва на реализацию репродуктивной функции [55]) даже при наступлении до завершения 5–10-летнего курса адъювантной эндокринной терапии: в среднем через 18–30 мес от начала терапии (41,8% – тамоксифен, 35,4% – тамоксифен + супрессивная терапия гонадотропинами или летрозолом) с интервалом до 2 лет (через 3 мес после отмены препарата, период беременности и грудного вскармливания) с последующим возобновлением [56, 57].

Данные об использовании ЛНГ-ВМС (52 мг) у лиц с РМЖ в анамнезе ограничены в связи с тем, что женщины с данным диагнозом обычно исключались из исследований гормональных контрацептивов. По крайней мере одно исследование предполагает повышенный риск рецидива рака при использовании ЛНГ-ВМС, несмотря на низкую скорость системной абсорбции гормонов [58]. В 2012 г. Общество планирования семьи опубликовало клинические рекомендации по контрацепции у пациентов с ЗНО [59]. При РМЖ в анамнезе рекомендовано использование Cu-ВМС. Однако пациентки с низким риском рецидива, в том числе после риск-редуцирующей операции или длительной ремиссии, могут быть подходящими кандидатами для использования ЛНГ-ВМС. Также использование ВМС, высвобождающей левоноргестрел, рекомендовано Обществом планирования семьи при применении тамоксифена, поскольку может снизить риск гиперплазии эндометрия без увеличения риска рецидива РМЖ. Решение вопроса о возможности использования ВМС с низкой или стандартной дозой ЛНГ решается только в формате консилиума. Согласно рекомендациям Общества планирования семьи лицам, подверженным риску РМЖ или рецидива, препараты экстренной контрацепции не противопоказаны [59]. Безопасность применения ЛНГ-ВМС оценена у пациентов с перенесенным РМЖ в анамнезе, хотя в первую очередь как метод защиты эндометрия от воздействия тамоксифен-индуцированной гиперплазии эндометрия, а не как средство контрацепции. Одно

Таблица 1. Категории приемлемости методов контрацепции при заболеваниях МЖ: 1 – отсутствие каких-либо ограничений к использованию метода (состояние, при котором нет ограничений к применению того или иного метода контрацепции, метод можно использовать при любых обстоятельствах); 2 – метод в большинстве случаев применим, но при этом требуется более тщательное наблюдение (состояние, при котором преимущества метода в целом превосходят теоретически обоснованный или доказанный риск, в большинстве случаев метод можно использовать); 3 – метод, как правило, не рекомендуют к применению при наличии других доступных и приемлемых для пациента способов контрацепции (состояние, при котором теоретический или доказанный риск в целом превосходит преимущества метода, как правило, метод не рекомендуют, если существуют другие, более приемлемые и доступные способы контрацепции); 4 – метод не рекомендуется к применению (состояние, которое представляет неприемлемо высокий риск для здоровья при использовании данного метода контрацепции) [48–50]

Table 1. Contraceptive method eligibility categories in patients with breast diseases [48–50]

Заболевание	Су-ВМС	ЛНГ-ВМС	Имплантат	ДМПА	ПОК	КГК
Опухолевидное образование МЖ неустановленного характера	1	2	2	2	2	2
Доброкачественное заболевание МЖ	1	1	1	1	1	1
Семейный анамнез РМЖ, носительство генетической мутации, ассоциированное с РМЖ	1	1	1	1	1	1
РМЖ						
В момент обращения	1	4	4	4	4	4
В анамнезе без признаков рецидива в течение 5 лет наблюдения	1	3	3	3	3	3

Примечание. ДМПА – депо-медоксипрогестерона ацетат, ПОК – прогестагенные оральные контрацептивы.

из ретроспективных когортных исследований показало повышенный риск рецидива заболевания среди пользователей ЛНГ-ВМС ($n=79$) по сравнению с контрольной группой ($n=120$), хотя разница не являлась статистически значимой (ОР 1,86; 95% ДИ 0,86–4,00) [58]. В систематическом обзоре четырех исследований, включавшем более 500 пациентов, принимавших тамоксифен для лечения РМЖ, у пациентов с ЛНГ-ВМС в дозе 52 мг оказался снижен риск полипов (ОШ 0,22; 95% ДИ 0,13–0,39) и гиперплазии эндометрия (ОШ 0,13; 95% ДИ 0,03–0,67) по сравнению с пациентами, не использовавшими ВМС [60]. Однако общая заболеваемость раком эндометрия оказалась слишком мала, чтобы выявить разницу в лечении, и, следовательно, никакого заключения сделать не удалось. Основным побочным эффектом стало увеличение частоты аномальных маточных кровотечений. Данные ограничены и неубедительны, в связи с чем требуется дальнейшее исследование данного вопроса, – в настоящее же время из-за отсутствия данных о раке эндометрия в предыдущем систематическом обзоре, а также исследований, в которых сообщалось о повышенном риске РМЖ у лиц, ранее использовавших ЛНГ-ВМС [27, 28], согласно медицинским критериям приемлемости, в соответствии с данными Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) использование ЛНГ-ВМС при РМЖ непосредственно во время лечения и в период ремиссии менее 5 лет представляет неприемлемо высокий риск [52].

Рекомендации Европейского общества по контрацепции для пациентов, перенесших РМЖ, заключаются в следующем [61]:

- Выбор противозачаточного средства у выживших после РМЖ должен быть сбалансирован по преимуществам и рискам, наиболее предпочтительным методом является применение Су-ВМС.
- Барьерные методы можно рекомендовать, если предыдущее использование в паре являлось эффективным.
- Во всех случаях можно использовать экстренную контрацепцию. Недавнее исследование подчеркнуло важность данного метода для выживших после РМЖ, которым недоступна регулярная контрацепция.

Таким образом, женщинам с личным анамнезом РМЖ или с заболеванием на момент рассмотрения вопроса о назначении контрацепции применение КГК противопоказано, поскольку сопряжено с неприемлемо высоким риском. Применение контрацептивов, содержащих только прогестагены, также противопоказано из-за риска тромботических событий в период лечения и из-за потенциального риска рецидива [48]. Для пациентов в ремиссии длительною более 5 лет риск от назначения КГК превосходит преимущества, поэтому, как правило, КГК не рекомендуют, если возможно и приемлемо применение других способов контрацепции. Пациенткам рекомендовано использовать негормональный метод контрацепции (презерватив, диафрагму, Су-ВМС) [48].

Применение эстетрола и риски РМЖ

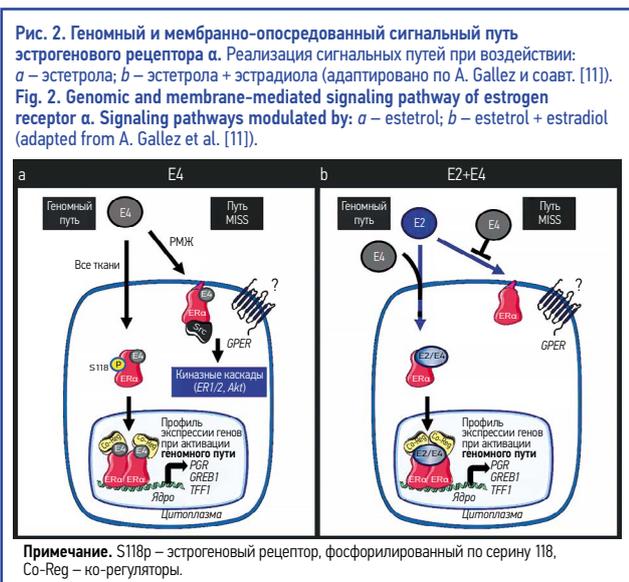
В настоящее время наиболее широко используемыми эстрогенами в составе КГК являются синтетические – местранол (в России не зарегистрирован), этинилэстрадиол – эстрогены и эстрогены, подобные натуральным, – эстрадиола валерат (Е2-валерат), эстрадиола гемигидрат, 17 β -эстрадиол (Е2, синтезируется в яичниках), эстриол (Е3, синтезируется в плаценте); рис. 1 [62].

С позиций молекулярной эндокринологии действие эстрогенов реализуется посредством активации эстрогеновых рецепторов типа α [63]. Активация данных рецепторов инициирует дальнейшие каскады передачи сигналов (рис. 2). Активация ядерной формы данного рецептора инициирует геномный, или ядерный, сигнальный путь, что приводит к экспрессии генов в ядре клетки-мишени [63, 64]. Реализация эффекта неядерного сигнального пути (membrane-initiated steroid signalling – MISS) осуществляется опосредованно через мембранный рецептор, связанный с G-белком (GPER) [63].

Эстетрол (Е4) представляет собой эстроген, вырабатываемый клетками печени плода во время беременности [65, 66]. Эстетрол синтезируется при помощи экспрессируемых у плода гидроксилаз из эстрадиола (Е2) и эстриола (Е3) и обнаруживается в моче и плазме крови матери с 9 и 20-ю недели беременности соответственно [65–67]. Данный эстроген открыт в 1965 г. группой ученых под руководством Е. Diczfalusy [65]. Для производства КОК с синтетической формой эстетрола используется растительное сырье [68].

Согласно данным доклинических исследований для эстетрола характерна более низкая способность к связыванию (аффинитет) с эстрогеновыми рецепторами типа α по сравнению с эстрадиолом. Эстетрол оказывает в 100 раз менее выраженное пролиферативное действие на эпителиальные клетки МЖ, чем эстрадиол [69]. Также данное свойство эстетрола объясняет более низкую частоту тромботических событий (тромбоз глубоких вен) на фоне его применения [70, 71].

Продолжает изучаться влияние Е4 на онкогенез в МЖ и на прогрессирование РМЖ. Как отмечено выше, эстетрол активирует ядерный путь реализации действия эстрогенов, однако он является частичным антагонистом мембранных эстрогеновых рецепторов типа α , что предотвращает реализацию мембранно-опосредованного сигнального пути стероидов (сигнальный путь MISS) [11, 72]. Как показано в доклинических исследованиях, данная селективность приводит к устранению передачи сигналов в линии клеток РМЖ [73–75]. В исследовании *in vitro* при комбинированном применении Е4 и Е2 выявлен частичный антагонизм Е4 в отношении Е2-индуцированной пролиферации и миграции клеток РМЖ *in vitro* (MCF7, T47D) и роста опухоли МЖ MCF7 *in vivo* при высоких дозах Е4 (10^{-8} – 10^{-6} моль/л и 3–10 мг/кг в сутки соответственно) [74, 76]. Эти наблюдения, сделанные С. Gérard и соавт. [76] на ксенотрансплантатах опухоли человека MCF7, указывают на антиэстрогенное действие Е4.



В составе КОК эстетрол используется в сочетании с дроспиреноном. Применение данной комбинации гормонов сопряжено с надежным контрацептивным эффектом, характеризуется менее выраженным риском развития тромботических осложнений, сопровождается регулярными менструальными кровотечениями в прогнозируемый период [72].

В обзорной статье A. Gallez и соавт. приведены данные доклинических и клинических исследований, в которых изучены эстрогенные и антиэстрогенные свойства E4, а также его влияние в комбинации с дроспиреноном на риск развития и прогрессирования РМЖ [11]. На примере исследований С. Géard и соавт., A. Gallez и соавт., проведенных *in vivo*, показано, что применение КГК, в составе которых содержатся терапевтические дозы E4 и дроспиренон, не сопровождается онкогенным и промутагенным действием на клетки гормонзависимой злокачественной опухоли МЖ – не отмечено прогрессирования РМЖ и его метастазирования в легкие [11, 76]. Также в исследовании на модели трансгенных мышей показано, что применение эстетрола в дозах, превышающих терапевтические, сопровождается противоопухолевой активностью [11].

В соответствии с проведенными исследованиями дополнительного изучения заслуживает потенциал применения E4 для лечения гормонорезистентного РМЖ [76]. Это свойство эстетрола связано с антагонистическим действием на пролиферацию, миграцию и инвазию клеток МЖ в присутствии эстрадиола. На основании наблюдаемого в доклинических исследованиях противоопухолевого потенциала эстетрола проведены исследования, изучающие эффективность E4 для лечения инвазивного РМЖ и рака предстательной железы, демонстрирующие противоопухолевый эффект высоких доз E4 (20–40 мг) при обоих видах рака [75, 77], в связи с чем в перспективе предстоит уточнить профиль эффективности и безопасности назначения E4 в качестве селективных эстроген-рецепторных модуляторов. Учитывая более благоприятный профиль безопасности эстетрола при

оценке частоты манифестации таких нежелательных проявлений, как приливы, тошнота, артериальная гипертензия, тромбозомболические осложнения и гиперплазия эндометрия, препарат мог бы применяться в качестве селективного модулятора рецепторов эстрогена как альтернатива тамоксифену, однако данные ограничены ввиду сложности формирования крупных когорт пациентов и необходимости длительного наблюдения исходов [75].

Заключение

В результате проведенного анализа исследований показано, что общий риск развития РМЖ среди потребителей гормональных контрацептивов невысок. Из-за низких исходных рисков в возрастных группах, использующих гормональную контрацепцию (т.е. у женщин в менопаузе) разница в риске между теми, кто пользуется гормональной контрацепцией, и теми, кто ее не использует, невелика. К наиболее существенным благоприятным эффектам применения КГК относятся значимое снижение рисков рака яичников и эндометрия, а также колоректального рака, рака поджелудочной железы и легких (уровень достоверности доказательств – II-2 [10, 21, 26]). Однако накоплено недостаточно данных, свидетельствующих об абсолютном отсутствии рисков РМЖ, сопряженных с применением КГК. В пользу безопасности свидетельствуют данные об отсутствии различий частоты РМЖ через 10 и более лет после прекращения приема КГК [24]. Снижение рисков после прекращения приема КОК свидетельствует о стимулирующем, а не инициирующем влиянии прогестина в составе этих препаратов на риск развития РМЖ. Кроме того, данные показывают, что ЗНО, диагностированные у женщин, принимавших КОК, являлись менее запущенными клинически, чем у тех, кто никогда их не принимал [7].

Применение гормональных контрацептивов (КОК, имплант, пластырь, вагинальное кольцо) носителями мутаций *BRCA1* и *BRCA2* не увеличивает риск развития РМЖ, в связи с чем выявление отягощенного анамнеза или выявление мутации не является ограничением к их назначению (уровень достоверности доказательств – II-2 [26]). Гормональная контрацепция противопоказана женщинам с текущим или недавним РМЖ. Женщины с 5-летним безрецидивным периодом относятся к категории пациенток, для которых теоретические или доказанные риски, как правило, превышают преимущества использования препаратов. РМЖ на момент обращения является противопоказанием к использованию ЛНГ-ВМС.

Взаимосвязь между контрацептивами, содержащими только прогестин, и риском развития РМЖ требует проведения дополнительных исследований, в частности взаимосвязи между дозой и эффектом и продолжительностью действия. Учитывая противоречивые данные относительно рисков развития РМЖ при использовании ЛНГ-ВМС, положительное влияние на риск развития ЗНО эндометрия и яичников (онкопротективный эффект), а также высокую надежность контрацепции при использовании данного метода, требуется дальнейшее изучение профиля его онкологической безопасности [36].

Терапевтическая доза E4 в сочетании с дроспиреноном в составе КГК может обеспечить оптимальное соотношение «безопасность – польза» в отношении возникновения РМЖ по сравнению с альтернативными режимами гормональной терапии, доступной в настоящее время.

Следует подчеркнуть важность совместного принятия решений при консультировании женщин по вопросам контрацепции, что требует предоставления женщинам актуальной и точной информации об эффективности, преимуществах и рисках, связанных с гормональными и негормональными контрацептивами.

Таким образом, данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что преимущества от применения КГК перевешивают их потенциально отрицательное влияние на риск РМЖ, который в целом является низким (уровень достоверности доказательств – II-2 [26]). Однако этот вопрос требует дополнительного изучения в хорошо спланированных рандомизированных исследованиях.

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022 [Zlokachestvennyie novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaiemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow, 2022 (in Russian)].
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2002;288:321-33.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33. DOI:10.3322/caac.21654
4. Сметник А.А., Родионов В.В., Кометова В.В., и др. Молочная железа и половые гормоны. *Акушерство и гинекология.* 2021;12:58-66 [Smetnik AA, Rodionov VV, Kometova VV, et al. The breast and sex hormones. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;12:58-66 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.12.58-66
5. Rusidzė M, Adlanmérini M, Chantalat E, et al. Estrogen receptor- α signaling in post-natal mammary development and breast cancers. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78:5681-705. DOI:10.1007/s00018-021-03860-4
6. Russo J, Hu YF, Silva IDC, Russo IH. Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microsc Res Tech.* 2001;52:204-23. DOI:10.1002/1097-0029(20010115)52:2<204::AID-JEMT1006>3.0.CO;2-F
7. Trabert B, Sherman ME, Kannan N, Stanczyk FZ. Progesterone and breast cancer. *Endocr Rev.* 2020;41(2):320-44. DOI:10.1210/endo/bnz001
8. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):580.e1-9. DOI:10.1016/j.ajog.2017.02.002
9. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9364):1159-67. DOI:10.1016/s0140-6736(03)12949-2
10. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):516-21. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4942
11. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, et al. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2021;26:297-308. DOI:10.1007/s10911-021-09497-0
12. Khbouz B, Bournonville C, Court L, et al. Role for the membrane estrogen receptor alpha in the sexual differentiation of the brain. *Eur J Neurosci.* 2020;52:2627-45.
13. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». М.: РОАГ, 2021 [Klinicheskie rekomendatsii "Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny". Moscow: ROAG, 2021 (in Russian)].
14. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2020;371:m3873. DOI:10.1136/bmj.m3873
15. Beatson G. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Trans Med Chir Soc Edinb.* 1896;15:153-79.
16. Якушевская О.В., Юренева С.В., Протасова А.Э. Метаболизм эстрогенов: почему так важно сохранять равновесие? *Гинекология.* 2019;21(6):31-5 [Yakushevskaya OV, Yureneva SV, Protasova AE. Estrogen metabolism: why it's so crucial to keep the balance? *Gynecology.* 2019;21(6):31-5 (in Russian)].
17. Teal S, Edelman A. Contraception selection, effectiveness, and adverse effects. *JAMA.* 2021;326(24):2507-18.
18. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Contraceptive use by method 2019: data booklet (ST/ESA/SER.A/435). 2019.
19. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control.* 1997;8(1):65-72. DOI:10.1023/a:1018435205695
20. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception.* 2013;88(6):678-83. DOI:10.1016/j.contraception.2013.08.008
21. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ.* 2007;335(7621):651. DOI:10.1136/bmj.39289.649410.55
22. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2025-32. DOI:10.1056/NEJMoa013202
23. Pompei L, Fernandes C. Hormone Therapy, Breast Cancer Risk and the Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Article. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(05):233-4. DOI:10.1055/s-0040-1712941
24. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347(9017):1713-27. DOI:10.1016/s0140-6736(96)90806-5
25. FSRH Guideline (January 2019, amended November 2020) Combined Hormonal Contraception. *BMJ Sex Reprod Health.* 2019;45:1-93
26. Black A, Guilbert E, Costescu D, et al. No. 329-Canadian Contraception Consensus Part 4 of 4 Chapter 9: Combined Hormonal Contraception. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(4):229-68.e5. DOI:10.1016/j.jogc.2016.10.005
27. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228-39. DOI:10.1056/NEJMoa1700732
28. Karlsson T, Johansson T, Höglund J, et al. Time-Dependent Effects of Oral Contraceptive Use on Breast, Ovarian, and Endometrial Cancers. *Cancer Res.* 2021;81(4):1153-62. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-20-2476
29. Павлович С.В., Юрова М.В., Чаговец В.В., и др. Особенности профиля стероидных гормонов крови пациентов репродуктивного возраста с распространенным эндометриозом. *Акушерство и гинекология.* 2021;3:90-100 [Pavlovich SV, Yurova MV, Chagovets VV, et al. Osobennosti profilia steroidnykh gormonov krovi patsientov reproduktivnogo vozrasta s rasprostrannym endometriozom. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2021;3:90-100 (in Russian)].
30. Reinecke I, Hofmann B, Mesic E, et al. An Integrated Population Pharmacokinetic Analysis to Characterize Levonorgestrel Pharmacokinetics After Different Administration Routes. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(12):1639-54. DOI:10.1002/jcph.1288
31. Basaraba CN, Westhoff CL, Pike MC, et al. Estimating systemic exposure to levonorgestrel from an oral contraceptive. *Contraception.* 2017;95(4):398-404. DOI:10.1016/j.contraception.2016.12.007
32. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, et al. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(11):1375-81
33. Norethindrone tablet. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised November 2015. US National Library of Medicine. Available at: www.dailymed.nlm.nih.gov. Accessed: 27.01.2023.
34. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt. 1):292-9. DOI:10.1097/AOG.0000000000000356
35. Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception.* 2011;83(3):211-7. DOI:10.1016/j.contraception.2010.11.009
36. Fitzpatrick D, Pirie K, Reeves G, et al. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2023;20(3):e1004188. DOI:10.1371/journal.pmed.1004188
37. Zürcher A, Knabben L, Janka H, et al. Influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the risk of breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307(6):1747-61. DOI:10.1007/s00404-022-06640-y
38. Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial

- cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the Nowac study. *Gynecol Oncol.* 2018;149(1):127-32. DOI:10.1016/j.ygyno.2018.02.006
39. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. *Lancet.* 2016;388:1775-812.
 40. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): A prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19:169-80.
 41. Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation testing in young women with breast cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2:730-6.
 42. Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception.* 2009;80(4):372-80. DOI:10.1016/j.contraception.2009.04.010
 43. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(33):4188-98. DOI:10.1200/JCO.2013.48.9021
 44. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010;46(12):2275-84. DOI:10.1016/j.ejca.2010.04.018
 45. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, et al. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer.* 2008;122(7):1598-603. DOI:10.1002/ijc.23287
 46. Kowalczyk W, Waliszczak G, Jach R, Dulinska-Litewka J. Steroid receptors in breast cancer: understanding of molecular function as a basis for effective therapy development. *Cancers (Basel).* 2021;13(19):4779. DOI:10.3390/cancers13194779
 47. National Institute of Cancer. Fertility Issues in Girls and Women with Cancer. Reviewed: February 24, 2020. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/fertility-women>. Accessed: 27.01.2023.
 48. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2015 г. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf. Ссылка активна на 27.01.2023 [Medical Eligibility Criteria for the Use of Contraceptive Methods (World Health Organization (WHO), 2015). Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf. Accessed: 27.01.2023 (in Russian)].
 49. Национальные критерии приемлемости контрацепции. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М., 2023 [Natsional'nyie kriterii priemlemosti kontratseptsii, pod red. GT Sukhikh, VN Prilepskoi. Moscow, 2023 (in Russian)].
 50. Summary Chart of U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2020. Available at: https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/pdf/summary-chart-us-medical-eligibility-criteria_508tagged.pdf. Accessed: 27.01.2023.
 51. Trastuzumab injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761091s000lbl.pdf. Accessed: 27.01.2023.
 52. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(3):1-103. DOI:10.15585/mmwr.rr6503a1
 53. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(4):426-9.
 54. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast.* 2015;24(3):201-7.
 55. Sun Z, Niman SM, Pagani O, et al. POSITIVE Steering Committee. Estimation of historical control rate for a single arm de-escalation study – Application to the POSITIVE trial. *Breast.* 2020;53:1-7. DOI:10.1016/j.breast.2020.05.012
 56. Partridge A. Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer: Primary Results from the POSITIVE Trial (IBCSG 48-14/BIG 8-13). Abstract GS4-09. December 6-10, 2022.
 57. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. Who are the women who enrolled in the POSITIVE trial: A global study to support young hormone receptor positive breast cancer survivors desiring pregnancy. *Breast.* 2021;59:327-38. DOI:10.1016/j.breast.2021.07.021
 58. Trinh XB, Tjalma WA, Makar AP, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril.* 2008;90(1):17-22. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.05.033
 59. Patel A, Schwarz EB; Society of Family Planning. Cancer and contraception. Release date May 2012. SFP Guideline #20121. *Contraception.* 2012;86(3):191-8. DOI:10.1016/j.contraception.2012.05.008
 60. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12):CD007245. DOI:10.1002/14651858.CD007245.pub3
 61. Medica ACO, Stark SS, Hadnott TN, et al. Use of emergency contraception among female young adult cancer survivors. *Fertil Steril.* 2018;109:1114-20.e1.
 62. Pinkerton JAV, Aguirre FS, Blake J, et al. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24:728-53.
 63. Arnal J-F, Lenfant F, Metivier R, et al. Membrane and nuclear estrogen receptor alpha actions: From tissue specificity to medical implications. *Physiol Rev.* 2017;97:1045-87.
 64. Soltysik K, Czekał P. Membrane estrogen receptors – is it an alternative way of estrogen action? *J Physiol Pharmacol.* 2013;64:129-42.
 65. Hagen AA, Barr M, Diczfalusy E. Metabolism of 17-Beta-estradiol-4-14-C in early infancy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1965;49:207-20.
 66. Cantineau R, Kremers P, De Graeve J, et al. 15- and 16-hydroxylations of androgens and estrogens in the human fetal liver: A critical step in estretol biosynthesis. *J Steroid Biochem.* 1985;22:195-201.
 67. Fruzzetti F, Fidicicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estretol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med.* 2021;10:5625. DOI:10.3390/jcm10235625
 68. National Library of Medicine. Estretol compound summary. 2022. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Accessed: 09.06.2022.
 69. Gerard C, Blacher S, Communal L, et al. Estretol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol.* 2015;224(1):85-95.
 70. Foidart JM, Gaspard U, Pequeux C, et al. Unique vascular benefits of estretol, a native fetal estrogen with specific actions in tissues (NEST). In: Sex steroids' effects on brain, heart and vessels ISGE series. Eds. R Brinton, A Genazzani, T Simoncini, J Stevenson. Springer, Cham, 2019; Chapter 12; p. 169-95.
 71. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estretol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception.* 2020;102(6):396-402.
 72. Lee A, Syed YY. Estretol/Drospirenone: A Review in Oral Contraception. *Drugs.* 2022;82:1117-25. DOI:10.1007/s40265-022-01738-8
 73. Abot A, Fontaine C, Buscato M, et al. The uterine and vascular actions of estretol delineate a distinctive profile of estrogen receptor alpha modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med.* 2014;6(10):1328-46.
 74. Giretti MSMS, Montt Guevara MM, Cecchi E, et al. Effects of Estretol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton. *Front Endocrinol.* 2014;5:1-9.
 75. Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estretol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147:1833-42.
 76. Gérard C, Mestdagt M, Tskitishvili E, et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estretol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget.* 2015;6:17621-36.
 77. Coelingh Bennink HJT, Van Moorselaar JA, Crawford ED, et al. Estretol cotreatment of androgen deprivation therapy in infiltrating or metastatic, castration-sensitive prostate cancer: a randomized, double-blind, phase II trial (PCombi). *Eur Urol Open Sci.* 2021;28:52-61.

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023

Взаимосвязь молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-I и II классов с клинико-морфологическими признаками рака молочной железы

С.В. Чулкова^{✉1,2}, Е.Н. Шолохова¹, И.В. Поддубная³, И.С. Стилиди^{1,2}, Д.А. Буров⁴, Н.Н. Тупицын¹

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

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

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

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обсуждение. Длительное время не ослабевает интерес к HLA-пептидному комплексу, клиническое значение которого при раке по сей день является предметом напряженных дискуссий. Через презентацию HLA-антигенов опухолевые клетки становятся доступными для распознавания и уничтожения эффекторными клетками иммунной системы. Детальный анализ экспрессии молекул HLA клетками рака молочной железы представляет собой и научную, и важную практическую ценность, поскольку может привести дополнительную информацию об иммунной системе для определения дальнейшей стратегии лечения больных раком молочной железы.

Цель. Оценить экспрессию молекул HLA I и II класса клетками рака молочной железы и определить их взаимосвязи с морфологическими и клиническими характеристиками опухолей.

Материалы и методы. В данную работу включены 82 больные раком молочной железы, которые получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Иммунофенотипирование первичной опухоли выполнено иммуногистохимическим методом (иммунофлуоресцентного окрашивания) на криостатных срезах. Оценка реакции проводилась с помощью люминесцентного микроскопа ZEISS (AXIOSKOP, Германия). Изучена частота экспрессии молекул HLA I и II класса в зависимости от клинических и морфологических характеристик рака молочной железы.

Результаты. Частота экспрессии молекул HLA I и II класса клетками рака молочной железы различалась. Антигены HLA I класса экспрессированы почти в 1/2 случаев (54,5%), тогда как антигены HLA II класса – в 22,0%. Выявлены ассоциации молекул главного комплекса гистосовместимости с клинико-морфологическими признаками рака молочной железы. С увеличением стадии возрастает частота HLA-DR-негативных случаев ($p=0,029$). Частота мономорфной экспрессии HLA II класса при размерах опухоли, соответствующих T1, составила 50% против 0% при T4 ($p=0,032$). Отрицательные по рецепторам эстрогенов опухоли молочной железы в большинстве случаев не экспрессировали HLA II класса (85,2% против 64%; $p=0,034$). Не установлено связи с другими клинико-морфологическими признаками опухоли.

Заключение. В большинстве случаев рака молочной железы отсутствует экспрессия молекул HLA II класса при сохранной экспрессии HLA I класса в 1/2 случаев. Мономорфная экспрессия HLA II класса характерна для раннего этапа развития рака молочной железы и преимущественно для рецептор-положительных опухолей.

Ключевые слова: HLA-I, HLA-DR, рак молочной железы, иммунофенотипирование, иммунофлуоресценция, криостатные срезы

Для цитирования: Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Поддубная И.В., Стилиди И.С., Буров Д.А., Тупицын Н.Н. Взаимосвязь молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-I и II классов с клинико-морфологическими признаками рака молочной железы. Современная Онкология. 2023;25(2):208–213. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202082

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

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

Шолохова Елена Николаевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: enshell@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1456-1904

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0995-1801; SPIN-код: 1146-9889

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. каф. онкологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-0493-1166

Буров Дмитрий Александрович – ст. лаборант каф. онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Тупицын Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. иммунологии гемопоза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-3966-128X

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

Elena N. Sholokhova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: enshell@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1456-1904

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0995-1801; SPIN code: 1146-9889

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

Dmitrii A. Burov – Senior Laboratory Assistant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Nikolai N. Tupitsyn – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-3966-128X

Interrelation of HLA-I and class II major histocompatibility complex molecules with clinical and morphological signs of breast cancer: A retrospective cohort study

Svetlana V. Chulkova^{1,2}, Elena N. Sholokhova¹, Irina V. Poddubnaya³, Ivan S. Stilidi^{1,2}, Dmitrii A. Burov⁴, Nikolai N. Tupitsyn¹

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

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

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

⁴Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Background. For a long time, interest in the HLA peptide complex is unabated, the clinical significance of which in cancer is still the subject of intense debate. Through the presentation of HLA antigens, tumor cells become available for recognition and destruction by effector cells of the immune system. A detailed analysis of the expression status of HLA molecules by breast cancer cells is of both scientific and important practical value. It can provide additional information about the immune system to determine a further strategy for treating breast cancer.

Aim. To evaluate the frequency of expression of HLA-I and class II molecules by breast cancer cells and to determine its relationship with the morphological and clinical characteristics of the tumor.

Materials and methods. This study included 82 patients with breast cancer who received treatment at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Immunophenotyping of the primary tumor was performed by the immunohistochemical method (immunofluorescent staining) on cryostat sections. The reaction was evaluated using a ZEISS luminescent microscope (AXIOSKOP, Germany). The frequency of expression of HLA-I and class II molecules was studied depending on the clinical and morphological characteristics of breast cancer.

Results. It was found that the frequency of expression of HLA I and II class molecules by breast cancer cells differed. HLA class I antigens are preserved in almost half of the cases 54.5%, while HLA class II antigens are preserved in 22.0%. Associations of molecules of the major histocompatibility complex with clinical and morphological signs of breast cancer were revealed. The frequency of HLA-DR negative cases increases in the stage advanced ($p=0.029$). The frequency of monomorphic expression of HLA class II with T1 tumor was 50% versus 0% at T4 tumor ($p=0.032$). Estrogen receptor-negative tumors in most cases did not express HLA-II class (85.2% vs 64%; $p=0.034$). No connection with other clinical and morphological features of the tumor has been established.

Conclusion. In most cases of breast cancer, the expression of HLA class II molecules is lost, while the expression of HLA class I is preserved in half of the cases. Monomorphic expression of HLA class II is characteristic of the early stage of breast cancer development and predominantly of receptor-positive tumors.

Keywords: HLA-I, HLA-DR, breast cancer, immunophenotyping, immunofluorescence, cryostat sections

For citation: Chulkova SV, Sholokhova EN, Poddubnaya IV, Stilidi IS, Burov DA, Tupitsyn NN. Interrelation of HLA-I and class II major histocompatibility complex molecules with clinical and morphological signs of breast cancer: A retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):208–213. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202082

Введение

Рак молочной железы занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Следует констатировать, что, несмотря на кажущуюся простоту в диагностике и всю очевидность в выборе лечения согласно современным алгоритмам, излечение пациенток с диагнозом рака молочной железы пока не достигнуто. Смертность от рака молочной железы продолжает оставаться высокой [1]. По статистическим данным, от этой болезни в мире погибают почти 700 тыс. женщин ежегодно [2]. Течение рака молочной железы весьма разнообразно, нередко наблюдаются рецидивы, отдаленные метастазы даже спустя годы ремиссий, а ряд социально-экономических факторов ограничивает доступность больных к современным диагностическим и лечебным ресурсам [3, 4].

В последние десятилетия исследования фундаментальных основ биологии злокачественной опухоли продвинулись далеко вперед. Это позволило приоткрыть завесу ее биологических особенностей и обнаружило целый пласт признаков, которые на сегодняшний день предоставляют возможность проводить более точную диагностику рака молочной железы и выбирать наиболее оптимальный путь лечения конкретной пациентки [5]. Одними из таких признаков стали иммунологические маркеры, которые необходимо учитывать при принятии решения о виде системной лекарственной терапии рака молочной железы. К их числу относятся молекулы главного комплекса гистосовместимости [6, 7].

Главный комплекс гистосовместимости, более известный как комплекс человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA), представляет собой довольно полиморфный генный

комплекс, кодирующий молекулы клеточной поверхности, которые специализируются на распознавании и представлении собственных и чужеродных пептидов [8]. Этот уникальный комплекс HLA содержит более 200 идентифицированных локусов, расположенных близко друг к другу в пределах короткого плеча 6-й хромосомы [9–11].

Известно, что на основе своих функций и структуры антигены HLA подразделяются на 3 класса: класс I, II и III. Молекулы HLA I класса экспрессируются на поверхности всех ядродержащих клеток организма, за исключением зародышевых и некоторых нейрональных клеток [12].

В отличие от молекул HLA I класса молекулы HLA II класса обычно присутствуют только на профессиональных антигенпрезентирующих клетках (В-клетках, макрофагах, дендритных клетках, клетках Лангерганса), эпителии тимуса и активированных Т-клетках [13]. Они кодируются генами в локусах HLA-DP, -DQ и -DR кластера 6-й хромосомы [13]. Состоят молекулы HLA II класса из 2 высокополимерных полипептидов, цепей α и β [13]. Только β_2 -домен β -цепи является непептидной областью. Он представляет собой сайт связывания для корцептора CD4+ Т-клеток [14, 15].

Молекулы HLA II класса способствуют переключению наивных Т-клеток в активированные Т-клетки путем представления экзогенно полученных антигенных пептидов CD4+ Т-клеткам [14, 15]. Кроме того, молекулы HLA II класса регулируют функции В-клеток, макрофагов и Т-клеток [13].

Молекулы HLA I класса экспонируют на клеточной мембране пептидные фрагменты, происходящие от эндогенно расщепленных собственных или чужеродных белков. Эти пептиды распознаются Т-клеточным рецептором цитоток-

сических Т-лимфоцитов (CD8+) [15]. Пептиды, полученные из собственных (немутированных) белков, обычно игнорируются цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ). Опухолевые клетки характеризуются мутированными генами и aberrantly экспрессируемыми клеточными белками, из которых образуются опухолеспецифические антигены и опухолеассоциированные антигены. Через презентацию этих антигенов опухолевые клетки становятся доступными ЦТЛ-опосредованному лизису. Используя эту систему адаптивного иммунитета, ЦТЛ проявляют мощную противоопухолевую активность [16].

Молекулы HLA I класса также могут представлять пептиды, генерируемые из экзогенных белков, процесс, известный как перекрестная презентация [12, 17]. Этот процесс необходим для распознавания и уничтожения как опухолевых клеток, так и вирусов, которые с трудом инфицируют антигенпрезентирующие клетки, стимулируя наивные Т-клетки в активированные ЦТЛ [12, 13, 17].

Помимо опосредования адаптивного иммунного ответа молекулы HLA I класса также играют ключевую роль во врожденном иммунном ответе, так как они служат лигандами ингибирующих иммуноглобулин-подобных рецепторов NK-клеток [18]. Поскольку большинство нормальных ядродержащих клеток экспрессируют молекулы HLA I класса, ингибирующие рецепторы обеспечивают их защиту от атаки NK-клетками. NK-клетки уничтожают только опухолевые клетки, у которых экспрессия молекул HLA зачастую снижена [18, 19].

Установлено, что aberrации в экспрессии молекул гистосовместимости HLA I и II класса наблюдаются при многих видах рака, приводя к эффективному уклонению опухоли от иммунного ответа [20–22]. В зависимости от вида опухоли это может коррелировать с гистологическим типом опухоли, степенью ее злокачественности, ответом на лечение, выживаемостью [23–25]. По этим причинам HLA пептидный комплекс привлекает довольно широкое внимание исследователей и активно изучается по сей день, являясь источником напряженных дискуссий.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» мономорфные HLA-детерминанты при раке изучаются длительное время. Лабораторией иммунологии гемопоза за годы исследований накоплен довольно обширный материал по изучению их значимости при раке молочной железы. Так, результаты работы Е.В. Артамоновой демонстрируют наличие взаимосвязи экспрессии антигенов HLA I и II классов клетками рака молочной железы между собой [25]. Кроме того, на основе полученных данных автором сформулирована концепция, объясняющая механизм влияния мономорфных HLA-детерминант на прогноз заболевания. Реализация данного влияния HLA-фенотипа происходит опосредованно, через действие иммунной системы в иммунокомпетентном организме [25]. Эти данные подтверждаются в последующих исследованиях лаборатории, в которых дополнительно изучались такие аспекты, как связи экспрессии молекул гистосовместимости с эффективностью лекарственного лечения, их взаимоотношения с местными иммунными реакциями [26, 27].

Таким образом, детальный анализ статуса экспрессии молекул HLA клетками рака молочной железы представляет собой не только научную, но и важную практическую ценность, поскольку может привести дополнительную информацию для определения дальнейшей стратегии лечения рака молочной железы.

Материалы и методы

Материалом данного исследования послужили образцы опухолевой ткани больных раком молочной железы. Всего включены в работу 82 больные раком молочной железы, которые прошли обследование и получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (2002–2005 гг). Возраст больных варьировал от 27 до 77 лет, средний возраст составил 53,7±10,3 года. У 46% пациенток репродуктивная

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от стадии рака молочной железы
Table 1. Distribution of patients by the stage of breast cancer

Стадия	Абс.	%
IIA	4	5,0
IIB	44	54,0
IIIA	10	12,0
IIIB	17	21,0
IIIC	7	8,0
Всего	82	100,0

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от рецепторного статуса рака молочной железы
Table 2. Distribution of patients by the receptor status of breast cancer

Рецепторный статус	P3		P1	
	Абс.	%	Абс.	%
Положительный	54	65,9	53	64,6
Отрицательный	28	34,1	29	35,4
Всего	82	100,0	82	100,0

Примечание. P3 – рецепторы эстрогенов, P1 – рецепторы прогестерона.

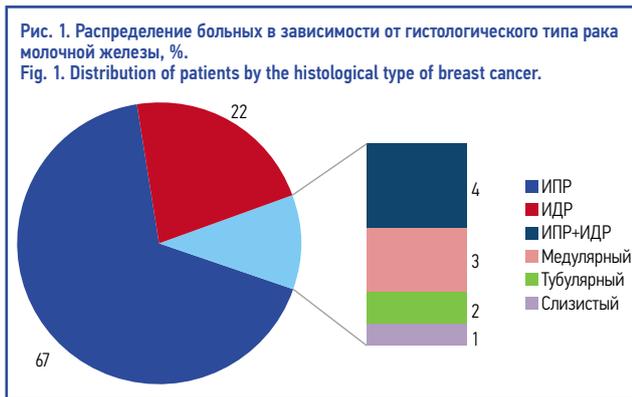
Таблица 3. Экспрессия опухолевыми клетками молекул HLA-I, HLA-DR
Table 3. HLA-I and HLA-DR expression by tumor cells

Оценка экспрессии антигена	Абс.	%
HLA-I		
Отрицательная реакция «-»	37	46,0
Мозаичная реакция «-/+»	10	12,2
Мономорфная реакция «+»	34	42,0
Всего	81	100,0
HLA-DR		
Отрицательная реакция «-»	64	78,0
Мозаичная реакция «-/+»	9	12,0
Мономорфная реакция «+»	8	10,0
Всего	81	100,0

функция являлась сохранной, 48% пациенток находились в состоянии менопаузы, 4% – перименопаузы, 2% – постменопаузы. Диагноз рака молочной железы установлен на основании клинических, рентгенологических и морфологических данных. Всем пациенткам выполнено хирургическое пособие: в объеме мастэктомии – 79,3% (n=65), резекции молочной железы – 20,7% (n=17). Лекарственное лечение в адьювантном режиме проведено у 62,2% (n=51) пациенток, в неoadьювантном режиме – у 37,8% (n=31). Лучевая терапия проведена в 45,1% (n=37) случаев, гормонотерапия – в 50,0% (41) случаев.

Распространенность опухолевого процесса оценивалась согласно клинической классификации и международной системе TNM согласно 7-му изданию. По стадиям больные распределились следующим образом: IIA стадия – 5%, IIB стадия наблюдалась у 54% больных, IIIA выявлена в 12% случаев, IIIB – в 21% случаев, IIIC – 8% (табл. 1).

В большинстве случаев размер первичной опухоли соответствовал категории T2 (72%, n=59), реже отмечалась стадия T4 (22%, n=18). T1 стадия установлена лишь у 2,4% (n=2) больных, а T3 – у 3,6% (n=3). Метастатическое поражение лимфоузлов (N+) наблюдалось почти у всех больных, что составило 95% (n=78): N1 – 68,9% (n=54), N2 – 20,7% (n=17), N3 – 8,5% (n=7). Чаще всего степень дифференцировки опухоли соответствовала G2 (76,5%, n=52).



В соответствии с данными патоморфологического исследования в большинстве случаев диагностирован инфильтративно-протоковый рак (ИПР) молочной железы – 67% (n=55) больных. Инфильтративно-дольковый рак (ИДР) отмечен в 22% случаев (n=18), другие виды – 11,0% (n=9); рис. 1. Экспрессия опухолевыми клетками рецепторов эстрогена наблюдалась в 34% (n=28) случаев, рецепторов прогестерона – в 35% (n=29); табл. 2.

Имунофенотипирование опухоли выполнено на криостатных срезах в лаборатории иммунологии гемопоза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» методом иммунофлуоресценции. Опухоли помещались на предметные стекла, фиксировались ацетоном в течение 10 мин при температуре 4°C. Затем их отмывали в среде 199 (pH 7,2–7,4), наносили моноклональные антитела и инкубировали 30 мин. После отмывания наносили ФИТЦ-меченные F(ab)2 – фрагменты антисыворотки. По окончании инкубации препараты отмывали и консервировали 50% раствором глицерина. Учет реакции выполняли на люминесцентном микроскопе ZEISS (AXIOSKOP, Германия). Оценка экспрессии опухолевыми клетками молекул HLA-I, HLA-DR проводилась полуквантитативным методом. Отрицательная реакция – менее 10% антиген-положительных клеток, мозаичная реакция – антиген экспрессируется частью опухолевых клеток (10–80%). Мономорфная реакция – экспрессия анализируемого антигена наблюдается более чем в 80% опухолевых клеток.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM-SPSS Statistics v.21. Осуществляли анализ корреляций по Пирсону или Спирмену, подсчет распределения частот по категориям с непрерывными и дискретными переменными (критерий Фишера и χ^2 по Пирсону). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты анализа экспрессии молекул HLA-I класса, HLA-DR клетками рака молочной железы представлены в табл. 3.

При изучении экспрессии антигенных детерминант HLA I класса установлено, что в 46,0% (n=37) образцов отмечается отрицательная реакция, т.е. наблюдалось менее 10% антиген-положительных клеток. Мономорфная экспрессия анализируемого маркера выявлена в 42,0% (n=34) случаев, мозаичный тип реакции отмечен в 12,2% (n=10).

В отношении молекулы HLA-DR наблюдалась несколько иная картина. Антигены не экспрессировались более чем в 1/2 изученных образцов, что соответствовало 78,0% (n=64). Экспрессия HLA-DR антигена более чем 80% опухолевых клеток отмечена только в 10% (n=8) наблюдений. Мозаичная экспрессия данного антигена опухолевыми клетками установлена в 12,0% (n=9) образцов.

Как видим, частота экспрессии молекул HLA I и II классов различалась. HLA I класса сохраняются почти в 1/2 случаев (54,5%), тогда как экспрессия молекул HLA II класса отмечалась в 22,0% образцов. Большинство анализируемых случаев характеризовались отсутствием экспрессии HLA II клас-

Таблица 4. Экспрессия опухолевыми клетками молекул HLA-I в зависимости от размера опухоли (Т)
Table 4. HLA-I expression by tumor cells depending on tumor size (T)

Индекс Т		HLA-I «-»	HLA-I «+»	Итого
Т 1–2	Абс.	31	29	60
	%	51,7	48,3	100,0
Т 3–4	Абс.	6	15	21
	%	28,6	71,4	100,0
Итого	Абс.	37	44	81
	%	45,7	54,3	100,0

$p=0,063$

Таблица 5. Взаимосвязь HLA-DR-антигена со стадией
Table 5. Relationship between HLA-DR-antigen and cancer stage

Стадия	HLA-DR «-»	HLA-DR «+»	Итого	
IIA	Абс.	2	2	4
	%	50,0	50,0	100,0
IIB	Абс.	32	12	44
	%	72,7	27,3	100,0
IIIA	Абс.	8	2	10
	%	80,0	20,0	100,0
IIIB	Абс.	17	0	17
	%	100,0	0,0	100,0
IIIC	Абс.	5	2	7
	%	71,4	28,6	100,0
Итого	Абс.	64	18	82
	%	78,0	22,0	100,0

$p=0,029$

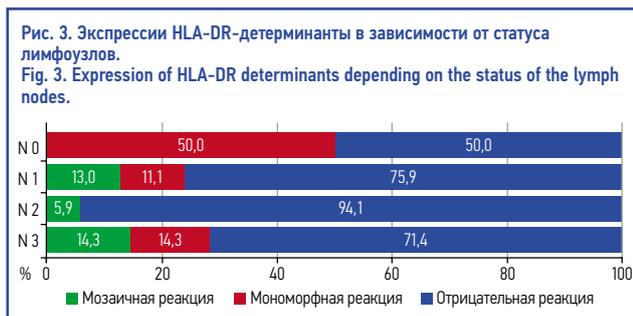
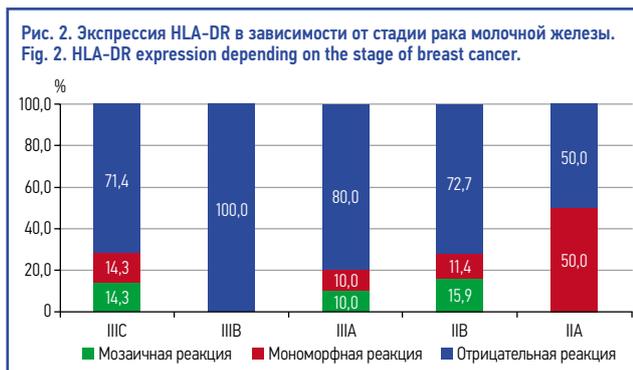
са. Полученные данные полностью согласуются с данными литературы и подтверждают результаты, полученные в более ранних работах лаборатории [25, 28].

Не установлено связи экспрессии молекул HLA I класса со стадией опухолевого процесса. При анализе связи статуса HLA-I с размерами первичной опухоли обращало внимание, что при увеличении размеров первичной опухоли (Т) частота экспрессии изучаемого антигена выше (табл. 4). При Т1–2 утрата молекул HLA-I наблюдалась в 51,7% случаев, тогда как при Т3–4 – в 28,6%, однако статистической значимости не достигнуто ($p=0,063$).

Достоверной взаимосвязи экспрессии молекул HLA-I с количеством метастатических лимфоузлов (N), гистологическим видом опухоли, степенью злокачественности, рецепторным статусом в ходе исследования не выявлено. При этом необходимо отметить, что в группе РЭ-негативных опухолей отсутствие экспрессии молекул HLA-I наблюдалось несколько чаще в сравнении с РЭ-положительными: 50,9 и 35,7% соответственно.

Дальнейший анализ касался молекулы HLA-II, в результате которого нами выявлен ряд достоверных взаимосвязей с несколькими морфологическими и клиническими факторами рака молочной железы. В табл. 5 представлены данные сравнения экспрессии антигена HLA-DR в зависимости от стадии. Как видим, при увеличении стадии возрастает количество опухолей с отсутствием экспрессии анализируемой детерминанты: при IIA-IIB-IIIA-IIIB соответственно 50% – 72,7% – 80,0% – 100,0% ($p=0,029$).

При более детальной оценке можно наблюдать, что процент мономорфно экспрессирующих молекулу HLA-DR опухолей снижался, наблюдалась мозаичная экспрессия, более того, при стадии IIIB не отмечено опухолей с экспрессией данного антигена (рис. 2). В работе Д.А. Бурова и соавт.



экспрессия молекул HLA-DR отмечалась при стадиях I-IIa и не наблюдалась при стадиях IIb и IIIa [26].

Схожие данные получены при сопоставлении выраженности экспрессии антигена HLA-DR с размером первичной опухоли (табл. 6). Как можно видеть из таблицы, мономорфно экспрессировался антиген в 1/2 случаев исключительно при небольших размерах опухолевого узла (T1), а при нарастании размеров его экспрессия становилась мозаичной, как, например, при T2, или отсутствовала вовсе. Признаки достоверно связаны. Дополнительный корреляционный анализ по Спирмену установил обратную связь средней силы: $-0,268$ ($p=0,015$).

Данное наблюдение в совокупности с приведенными результатами в отношении молекулы HLA-I свидетельствует, что уже на ранних этапах развития опухоль упрощает свой антигенный профиль, что позволяет ей эффективно избегать атаки цитотоксических лимфоцитов и, преодолевая иммунные барьеры, формировать нужное микроокружение и эволюционировать [29]. Подобного рода результаты описываются в мировой литературе и находят подтверждение в исследованиях, посвященных изучению опухолевого микроокружения [29–35].

На рис. 3 представлены результаты оценки связи экспрессии HLA-DR-детерминанты со статусом лимфоузлов. Хотя статистической значимости не достигнуто ($p=0,152$), тем не менее можно видеть отчетливую тенденцию. Частота мономорфной экспрессии HLA-DR при статусе N0 достигает 50% (2/4), тогда как при увеличении количества метастатически пораженных лимфоузлов снижается, уступая место мозаичной экспрессии. Так, при N1 отмечается экспрессия в 11,1% (6/54) мономорфная, а в 13,0% (7/54) случаев – мозаичная. При N2 94,1% (16/17) опухолей вовсе не экспрессируют антиген HLA-DR, лишь в 5,9% (1/17) он представлен мозаично. При N3 процент антиген-негативных опухолей остается высоким – 71,4% (5/7). Вместе с тем признаки не являются достоверно взаимосвязанными. В работе Д.А. Бутова и соавт. связи поражения регионарных лимфатических узлов с экспрессией HLA-DR на опухолевых клетках также не установлено [26], тогда как в другом исследовании нашей лаборатории (Е.В. Артамонова) при отсутствии молекул HLA-DR на опухолевых клетках метастазы в регионарные лимфатические узлы выявлялись достоверно чаще [25].

Отчетливой взаимосвязи экспрессии HLA-DR-детерминанты с гистологическим видом рака молочной желе-

Таблица 6. Взаимосвязь HLA-DR-антигена с размером опухоли (индекс Т)
Table 6. Relationship between HLA-DR-antigen and the tumor size (T index)

Индекс Т	HLA-DR «-»	HLA-DR «+/-»	HLA-DR «+»	Итого	
T1	Абс.	1	0	1	2
	%	50,0	0,0	50,0	100,0
T2	Абс.	43	9	7	59
	%	72,9	15,3	11,9	100,0
T3	Абс.	2	0	1	3
	%	66,7	0,0	33,3	100,0
T4	Абс.	18	0	0	18
	%	100,0	0,0	0,0	100,0
Итого	Абс.	64	9	9	82
	%	78,0	11,0	11,0	100,0

$p=0,032$

Таблица 7. Взаимосвязь рецепторного статуса опухоли и HLA-DR-антигена
Table 7. Relationship between tumor receptor status and HLA-DR-antigen

Статус рецепторов	HLA-DR – негатив.	HLA-DR – позитив.	Итого	
РЭ «-»	Абс.	46	8	54
	%	85,2	14,8	100,0
РЭ «+»	Абс.	18	10	28
	%	64,3	35,7	100,0
Итого	Абс.	64	18	82
	%	78,0	22,0	100,0

$p=0,034$

зы, впрочем, так же, как и со степенью ее дифференцировки, нами не выявлено. В литературе встречаются сведения о том, что при нарастании степени злокачественности рака молочной железы экспрессия анализируемого антигена утрачивается [26, 27]. Иными словами, экспрессия HLA-DR имеет место при более дифференцированных опухолях. Вероятно, в нашем исследовании отсутствие такой связи обусловлено малочисленностью случаев в группе с высокой дифференцировкой опухоли.

Сопоставление с рецепторным статусом рака молочной железы первоначально не установило выраженной связи с антигеном HLA-DR. Но при детальном анализе эти признаки оказались достоверно взаимосвязаны (табл. 7). Отрицательные по рецепторам эстрогена опухоли в 85,2% ($n=46$) случаев не экспрессировали молекулу HLA II класса, т.е. подавляющее большинство являлись HLA-DR-негативными, в то время как в группе рецептор-положительных опухолей отсутствие HLA-DR-антигена наблюдалось в 64% случаев ($n=18$; $p=0,034$). В отношении рецепторов прогестерона подобных связей не установлено. Полученные результаты подтверждают данные литературы [26].

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что частота экспрессии молекул HLA I и II классов различалась. Антигены HLA I класса сохраняются почти в 1/2 случаев (54,5%), тогда как антигены HLA-II экспрессированы в 22,0%. Выявлены ассоциации молекул HLA с клинико-морфологическими признаками рака молочной железы. Экспрессия молекулы HLA II класса коррелировала со стадией опухоли, схожие данные получены при сопоставлении выраженности экспрессии антигена HLA-DR с размером первичной опухоли. При увеличении индекса Т экспрессия HLA-DR становилась мозаичной или отсутствовала вовсе. При отсутствии экспрессии рецепторов эстрогена подавляющее большинство опухолей не экспрессировали молекулу HLA II класса.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. С.В. Чулкова – написание текста рукописи, анализ данных, перевод, оформление рукописи; Е.Н. Шолохова – получение и анализ данных; И.В. Поддубная – анализ рукописи; И.С. Стилиди – анализ рукописи; Д.А. Буров – оформление рукописи; Н.Н. Тупицын – дизайн исследования, анализ данных, анализ рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. S.V. Chulkova – manuscript writing, data analysis,

translation, manuscript design; E.N. Sholokhova – data acquisition and analysis; I.V. Poddubnaya – manuscript review; I.S. Stilidi – manuscript review; D.A. Burov – manuscript design; N.N. Tupitsyn – study design, data review, manuscript review.

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209–49.
- McCormack V, McKenzie F, Foerster M, et al. Breast cancer survival and survival gap apportionment in sub-Saharan Africa (ABC-DO): a prospective cohort study. *The Lancet Global Health.* 2020;8(9):e1203–12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32827482>. Accessed: 01.12.2021.
- Титов К.С., Казаков А.М., Барышникова М.А., и др. Некоторые молекулярные и иммунологические факторы прогноза трижды негативного рака молочной железы. *Онкогинекология.* 2019;4(32):26–34 [Titov KS, Kazakov AM, Varyshnikova MA, et al. Nekotorye molekulyarnye i immunologicheskie faktory prognoza trizhdy negativnogo raka molochnoi zhelezy. *Onkoginekologiya.* 2019;4(32):26–34 (in Russian)].
- Mutebi M, Anderson BO, Duggan C, et al. Breast cancer treatment: A phased approach to implementation. *Cancer.* 2020;126(Suppl.10):236578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348571>. Accessed: 01.12.2021.
- Рябчиков Д.А., Абдуллаева Э.И., Дудина И.А., и др. Роль микро-РНК в канцерогенезе и прогнозе злокачественных новообразований молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.* 2018;18(2):5 [Ryabchikov DA, Abdullaeva EI, Dudina IA, et al. Rol' mikro-RNK v kantserogenezе i prognoze zlokachestvennykh novoobrazovaniy molochnoi zhelezy. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii.* 2018;18(2):5 (in Russian)].
- Sabbatino F, Liguori L, Polcaro G, et al. Role of Human Leukocyte Antigen System as A Predictive Biomarker for Checkpoint-Based Immunotherapy in Cancer Patients. *Int J Mol Sci.* 2020;21:7295. DOI:10.3390/ijms21197295
- Shukla A, Cloutier M, Satharam AM, et al. The MHC Class-I Transactivator NLRCS: Implications to Cancer Immunology and Potential Applications to Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1964. DOI:10.3390/ijms22041964
- Trowsdale J, Knight JC. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annu Rev Genom Hum Genet.* 2013;14:301–23.
- Trowsdale J. Genomic structure and function in the MHC. *Trends Genet.* 1993;9:117–22.
- Norman PJ, Norberg SJ, Guethlein LA, et al. Sequences of 95 human MHC haplotypes reveal extreme coding variation in genes other than highly polymorphic HLA class I and II. *Genome Res.* 2017;27:813–23.
- Horton R, Wilming L, Rand V, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet.* 2004;5:889–99.
- Neeffes J, Jongsma MLM, Paul P, Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:823–36.
- Rock KL, Reits E, Neeffes J. Present Yourself! By MHC class I and MHC class II Molecules. *Trends Immunol.* 2016;37:724–37.
- Holling TM, Schooten E, Van Den Elsen PJ. Function and regulation of MHC class II molecules in T-lymphocytes: Of mice and men. *Hum Immunol.* 2004;65:282–90.
- Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:443–73.
- Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. *J Cell Physiol.* 2019;234:8509–21.
- Cruz FM, Colbert JD, Merino E, et al. The Biology and Underlying Mechanisms of Cross-Presentation of Exogenous Antigens on MHC-I Molecules. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:149–76.
- Leone P, Shin EC, Perosa F, et al. MHC class I antigen processing and presenting machinery: Organization, function, and defects in tumor cells. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1172–87.
- Thielens A, Vivier E, Romagné F. NK cell MHC class I specific receptors (KIR): From biology to clinical intervention. *Curr Opin Immunol.* 2012;24:239–45.
- Cabrera T, Maleno I, Collado A, et al. Analysis of HLA class I alterations in tumors: Choosing a strategy based on known patterns of underlying molecular mechanisms. *Tissue Antigens.* 2007;69 (Suppl. S1):264–8.
- Cai L, Michelakos T, Yamada T, et al. Defective HLA class I antigen processing machinery in cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67:999–1009.
- Garrido F, Algarra I. MHC antigens and tumor escape from immune surveillance. *Adv Cancer Res.* 2001;83:117–58.
- Martin HP, Brian LH, Hans ChB, et al. Downregulation of antigen presentation-associated pathway proteins is linked to poor outcome in triple-negative breast cancer patient tumors. *Oncol Immunology.* 2017;6(5):e1305531. DOI:10.1080/2162402X.2017.1305531
- Sinn BV, Weber KE, Schmitt WD, et al. Human leucocyte antigen class I in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: association with response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res.* 2019;21:142. DOI:10.1186/s13058-019-1231-z
- Артамонова Е.В. Роль иммунофенотипирования в диагностике и прогнозе рака молочной железы. *Иммунология гемопоза.* 2009;1(9):8–52 [Artamonova EV. Rol' immunofenotipirovaniya v diagnostike i prognoze raka molochnoi zhelezy. *Immunologiya gemopoeza.* 2009;1(9):8–52 (in Russian)].
- Буров Д.А., Безнос О.А., Воронников И.К., и др. Клиническое значение экспрессии молекул гистосовместимости на клетках рака молочной железы. *Иммунология гемопоза.* 2016;2(14):33–53 [Burov DA, Beznos OA, Voronnikov IK, et al. Klinicheskoie znachenie ekspressii molekul gistosovmestimosti na kletkakh raka molochnoi zhelezy. *Immunologiya gemopoeza.* 2016;2(14):33–53 (in Russian)].
- Беришвили А.И., Тупицын Н.Н., Лактионов К.П. Иммунофенотипическая характеристика отечно-инфильтративной формы рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2009;3-4:15–9 [Berishvili AI, Tupitsyn NN, Laktionov KP. Immunophenotypic characteristics of inflammatory breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System.* 2009;3-4:15–9 (in Russian)].
- Енгай Д.А. Иммунологическая характеристика Pgp170 позитивного рака молочной железы: дис. ... канд. мед. наук. М., 2008 [Engay DA. Immunologicheskaya kharakteristika Pgp170 pozitivnogo raka molochnoi zhelezy: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2008 (in Russian)].
- Rodriguez JA. HLA-mediated tumor escape mechanisms that may impair immunotherapy clinical outcomes via T-cell activation. *Oncol Lett.* 2017;14:4415–27.
- Haen SP, Loffler MW, Rammensee HG, Brossart P. Towards new horizons: Characterization, classification and implications of the tumour antigenic repertoire. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17:595–610.
- Yan M, Jene N, Byrne D, et al. Recruitment of regulatory T cells is correlated with hypoxia-induced CXCR4 expression, and is associated with poor prognosis in basal-like breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2011;13:R47.
- Olkhanud PB, Damdinsuren B, Bodogai M, et al. Tumor-evoked regulatory T cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4(+) T cells to T-regulatory cells. *Cancer Res.* 2011;71:3505–15.
- Munir MT, Kay MK, Kang MH, et al. Tumor-Associated Macrophages as Multifaceted Regulators of Breast Tumor Growth. *Int J Mol Sci.* 2021;22:6526.
- Lim B, Woodward WA, Wang X, et al. Inflammatory breast cancer biology: The tumour microenvironment is key. *Nat Rev Cancer.* 2018;18:485–99.
- Burugu S, Asleh-Aburaya K, Nielsen TO. Immune infiltrates in the breast cancer microenvironment: Detection, characterization and clinical implication. *Breast Cancer.* 2017;24:3–15.

Статья поступила в редакцию /

The article received: 20.03.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 02.06.2023



OMNIDOCTOR.RU

Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин как препарат выбора для профилактики парапротезных сером в реконструктивной хирургии молочных желез

С.А. Ходырев¹, Р.М. Шабаетв², И.В. Колядина^{3,4}, П.М. Староконь², А.Л. Левчук¹, В.М. Самойленко⁵

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Москва, Россия;

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

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Обоснование. Наиболее часто встречающимся осложнением в реконструктивной хирургии молочных желез (МЖ) с использованием силиконовых имплантов после радикального лечения по поводу новообразований является длительно сохраняющаяся лимфорея после резекционного этапа, несущая угрозу развития послеоперационных осложнений. Совершенствование хирургической техники реконструктивно-восстановительных операций на МЖ не позволяет исключить травмирование тканей с формированием полости, в которую в последующем устанавливаются инородные материалы (сетчатый эндопротез, силиконовый имплант), являющиеся одними из основных причин формирования серомы. Оптимизация фармакотерапии сопровождения в раннем послеоперационном периоде позволяет минимизировать проявления лимфорей и серообразования, улучшить показатели качества жизни пациенток.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 75 пациенток, перенесших реконструктивно-восстановительные операции на МЖ в комбинированном и комплексном лечении рака МЖ. Пациентки разделены на 2 репрезентативные группы в зависимости от приема гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина (Ксимедон), препарата пиримидинового ряда. При этом в одной из групп гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин назначался в соответствии с инструкцией по применению с целью оптимизации раневого процесса и профилактики гнойно-воспалительных нарушений в раннем послеоперационном периоде.

Результаты. У пациенток 1-й группы, принимавших гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин, отмечено уменьшение длительности лимфорей в 2 раза с 5,4 дня (2-я группа) до 2,6 дня после операции. Кроме того, в 1-й группе не зафиксировано ни одного случая формирования парапротезной серомы, в то время как у 16 пациенток 2-й группы проводилось пункционное ведение парапротезного лимфоцеле.

Заключение. Включение гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина в фармакотерапию сопровождения в раннем послеоперационном периоде в исследуемой группе больных позволило значительно снизить длительность и объем лимфорей, раньше удалять улавливающие дренажи из парапротезного пространства, предотвращать формирование парапротезной серомы и развитие других, более грозных осложнений (нагноение, капсулярная контрактура, экзструзия силиконового импланта).

Ключевые слова: кожесохранная радикальная мастэктомия, реконструктивно-восстановительная операция, силиконовый имплант, гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин, парапротезная лимфорея, качество жизни

Для цитирования: Ходырев С.А., Шабаетв Р.М., Колядина И.В., Староконь П.М., Левчук А.Л., Самойленко В.М. Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин как препарат выбора для профилактики парапротезных сером в реконструктивной хирургии молочных желез. Современная Онкология. 2023;25(2):214–220. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202305

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Длительно сохраняющаяся лимфорея, сопровождающаяся формированием серомы, риском инфицирования послеоперационной раны и ложа силиконового импланта с угрозой его утраты, остается одной из нерешенных проблем реконструктивной хирургии молочных желез (МЖ) с использованием алломатериалов (силиконовый имплант, сетчатый эндопротез) в лечении рака молочной железы (РМЖ).

В ходе резекционного этапа лечения по поводу РМЖ нарушаются пути лимфо- и кровотока в оставляемых тканях, формируется межтканевая полость, в просвет которой

в последующем происходит истечение или пропотевание жидкостей (кровь, лимфа).

А. Van Bommel и соавт. (2011 г.) установили, что скапливающаяся в операционной ране жидкость качественно изменяется уже в первые дни после операции. В частности, ее соответствие по составу лимфе со сгустками в 1-е сутки после операции объясняется повреждением лимфатических и кровеносных сосудов в ходе резекционного этапа, а в последующем схожесть с раневым экссудатом обусловлена закономерным развитием острой фазы воспаления на операционную травму. Кроме того, операции на МЖ со-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Шабаетв Рамис Маратович** – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: kampramis@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0428-7454; SPIN-код: 6445-0472

Ходырев Сергей Анатольевич – науч. сотр. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9101-6029

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

✉ **Ramis M. Shabaev** – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy.

E-mail: kampramis@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0428-7454; SPIN code: 6445-0472

Sergey A. Khodyrev – Res. Officer, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9101-6029

Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine as the drug of choice for the prevention of paraprostatic seromas in breast reconstructive surgery: A retrospective study

Sergey A. Khodyrev¹, Ramis M. Shabaev^{✉2}, Irina V. Kolyadina^{3,4}, Pavel M. Starokon², Aleksandr L. Levchuk¹, Vyacheslav M. Samoylenko⁵

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russia;

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

⁴Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

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

Abstract

Background. The most common complication in breast reconstructive surgery using silicone implants after radical treatment for neoplasms is long-lasting lymphorrhea after the resection stage, which threatens the development of postoperative complications. The improvement of the surgical technique of reconstructive and reconstructive operations on the mammary gland does not allow to exclude tissue injury with the formation of a cavity, into which foreign materials (mesh endoprosthesis, silicone implant) are subsequently installed, which are one of the main factors in the formation of seroma. Optimization of pharmacotherapy support in the early postoperative period allows to minimize the manifestations of lymphorrhea and serogenesis, to improve the quality of life of patients.

Materials and methods. A retrospective analysis of the treatment of 75 patients who underwent reconstructive breast surgery in the combined and complex treatment of breast cancer was carried out. The patients were divided into two representative groups depending on the intake of hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine, a pyrimidine-type drug. At the same time, in one of the groups, hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine was prescribed in accordance with the instructions for the use of this drug in order to optimize the wound process and prevent purulent-inflammatory disorders in the early postoperative period.

Results. In group 1 patients taking hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine, there was a decrease in the duration of lymphorrhea by 2 times from 5.4 days (group 2) to 2.6 days after surgery. In addition, no cases of paraprostatic seroma formation were recorded in group 1, while puncture management of paraprostatic lymphocele was performed in 16 patients of group 2.

Conclusion. The inclusion of hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine in the pharmacotherapy of maintenance in the early postoperative period in the study group of patients made it possible to significantly reduce the duration and volume of lymphorrhea, remove trapping drains from the paraprostatic space earlier, prevent the formation of paraprostatic seroma and the development of other, more formidable complications (suppuration, capsular contracture, silicone implant extrusion).

Keywords: skin-preserving radical mastectomy, reconstructive surgery, silicone implant, hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine, paraprostatic lymphorrhea, quality of life

For citation: Khodyrev SA, Shabaev RM, Kolyadina IV, Starokon PM, Levchuk AL, Samoylenko VM. Hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine as the drug of choice for the prevention of paraprostatic seromas in breast reconstructive surgery: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):214–220. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202305

проводятся более выраженной лимфореей из-за лимфодиссекции в области грудной клетки (ГК), характерной особенностью которой является повышенный естественный лимфоток по сравнению с током лимфы брюшной стенки [1].

Е.Е. Лукоянычев и соавт. (2022 г.) определили 2 порочных круга в патогенезе серомы: первый круг основан на истечении и накоплении в замкнутой межтканевой полости лимфы с низким содержанием тромбоцитов и высоким уровнем нейтрофилов в результате механической травмы и повреждения лимфатических сосудов; второй круг характеризуется повышением проницаемости сосудов и локальным накоплением провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) в ответ на накопление жидкости в замкнутой полости. Замыкая и сопоставляя порочные круги, серома формирует самоподдерживающийся механизм, затрудняющий ее самостоятельный регресс, а в случае установки в сформированную по-

лость инородных тел (силиконовый имплант, сетчатый эндопротез) последние являются дополнительным фактором, поддерживающим существование серомы [2].

В настоящее время известно несколько способов профилактики послеоперационных осложнений (антибиотикопрофилактика, инфильтрация перивульварной зоны комплексом аутологических цитокинов, применение Метилурацила, пирфенидона) и оптимизации приживления силиконового импланта (облитерация полости серомы тканевыми сеалентами, местное использование 2-меркаптоэтансульфоната натрия) после реконструктивно-восстановительных операций (РВО) на МЖ. При этом их использование не позволяет достичь желаемого результата в силу тех или иных особенностей.

В 2001 г. С.Г. Измайлов и соавт. в своей работе широко осветили свойства гидроксидиметилдигидропири-

Информация об авторах / Information about the authors

Староконь Павел Михайлович – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, ст. преподаватель каф. хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: oldhorse.pm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6512-9361

Левчук Александр Львович – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, проф. каф. хирургии с курсом хирургической эндокринологии ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2904-0730; SPIN-код: 3600-2394

Самойленко Вячеслав Михайлович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: 0000-0003-0569-8420

Pavel M. Starokon – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. E-mail: oldhorse.pm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6512-9361

Aleksandr L. Levchuk – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-2904-0730; SPIN code: 3600-2394

Vyacheslav M. Samoylenko – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-0569-8420

дина (Ксимедон), возможности его применения в лечении ран [3]. Описанные фармакологические эффекты обусловили большой интерес к его использованию, а отсутствие токсичности, терапевтическая широта, крайне узкие противопоказания делают возможным применение этого препарата во многих областях медицины [4].

Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин – оригинальное отечественное лекарственное средство, разработанное Институтом органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН и Казанским государственным медицинским университетом. В химическом отношении гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин представляет собой 1-(β-оксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксипиримидин и является одним из наиболее простых негликозидных аналогов пиримидиннуклеозидов. При пероральном приеме гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина происходит быстрое всасывание его в течение 0,5–1 ч, максимальная концентрация препарата в сыворотке крови достигается через 1,7 ч. Время полувыведения препарата составляет 5,5 ч. В результате низкого процента связывания с сывороточным альбумином и отсутствия биотрансформации в организме препарат не оказывает конкурентного действия при приеме других лекарственных средств [5]. Приказом Минздрава России №287 от 17.12.1993 гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин допущен к производству и применению в медицинской практике. Его фармакологические эффекты как синтетического аналога эндогенных регуляторных пептидов достигаются несколькими путями. Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин активирует аденилатциклазу и в результате накопления циклического аденозинмонофосфата в клетке стимулирует биосинтез белка, воздействует на систему регуляции активного транспорта кальция в клетке, а также положительно влияет на процессы тканевого дыхания, перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы. Кроме того, он оказывает потенцирующее действие на сульфгидрильный статус иммунокомпетентных клеток, обладает антимутагенной активностью и антимикробным эффектом [6].

Особенностью РВО на МЖ после радикального лечения РМЖ является обширная мобилизация подкожной жировой клетчатки, фасции, мышц, что сопровождается множественными повреждениями кровеносных и лимфатических сосудов, образованием остаточных полостей, в которых скапливается раневое отделяемое. Размещение силиконового имплантата в этой зоне дополнительно способствует образованию сером, повышает опасность инфицирования скопившегося раневого отделяемого, с формированием абсцессов и лигатурных свищей, что может привести к отторжению имплантов.

Именно на 3–5-е сутки послеоперационного периода отмечается наиболее интенсивное воспаление и максимальный подъем уровня цитокинов, что приводит к их дисбалансу и возникновению местных раневых осложнений [7, 8]. D. Kokotovic и соавт. (2017 г.) установлено, что воспалительный ответ в виде максимального повышения ИЛ-6 и 10, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и А-антитрипсина регистрируется в первые 24 ч после герниопластики с использованием сетчатых эндопротезов, и только на 7-е сутки эти показатели нормализуются [9]. В свою очередь, уже на ранних сроках гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин регулирует процесс воспаления в месте оперативного вмешательства, тем самым стимулирует приживление сетчатого эндопротеза путем повышения неспецифической резистентности организма к инфекции, усиления неоваскулогенеза с вращением грануляционной ткани в его структуру. Препятствуя реинфицированию сетчатого эндопротеза, гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин (Ксимедон) создает благоприятные условия для кроволимфообращения, что предупреждает образование парапротезных сером [10].

Помимо системного воздействия на организм в реконструктивно-восстановительной хирургии МЖ наиболее важной способностью гидроксиэтилдиметилдигидропири-

Таблица 1. Распределение пациенток по возрасту
Table 1. The distribution of patients by age

Группа	Возраст, лет				
	15–29	30–39	40–49	50–59	60–69
1-я (n=34)	–	6	14	14	–
2-я (n=41)	–	12	16	10	3
Всего: 75	–	18	30	24	3

Таблица 2. Стадийность онкологического процесса в группах исследования
Table 2. Staging of the malignancies in the study groups

Группа	Стадия							
	0	I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IIIc	IV
1-я (n=34)	–	–	12	14	4	4	–	–
2-я (n=41)	–	–	28	8	3	2	–	–
p	–	–	<0,05	<0,03	<0,01	<0,03	–	–

мидина является активизация процессов тканевой регенерации [3]. Установлено, что стимулирующий эффект препарата наиболее полно проявляется в первые 5–7 дней после начала приема. При этом заживление ран происходит значительно быстрее, чем в контрольной группе с использованием Метилурацила, формирующийся рубец созревает более ускоренно с менее выраженным разрастанием грануляционной ткани, так как раньше запускается процесс коллагеногенеза [3], а прочность рубца с 5-х суток достоверно выше, чем в контроле. При этом препарат не меняет этапности заживления ран, наблюдаются те же фазы раневого процесса, но со значительным их укорочением. По данным экспериментальных исследований, гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин приводит к балансу между раневыми эффектами провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, усиливает неоваскулогенез и прорастание сетчатого эндопротеза грануляционной тканью, ускоряя его приживление и способствуя рассасыванию жидкостных образований в перипротезных зонах [11, 12].

Другим важным свойством гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина является его регулирующее воздействие на воспалительный процесс. В первой стадии воспаления препарат оказывает протективное влияние на клеточном уровне за счет мембраностабилизирующего, антиоксидантного, адаптогенного, антибактериального эффектов. Препятствуя большинству некробиотических процессов, он значительно укорачивает фазу альтерации. Во второй фазе воспаления за счет выраженного противоотечного действия, улучшения микроциркуляции уменьшается период экссудации. В фазе пролиферации воздействие гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина приводит к быстрой активации коллагеногенеза, наилучшей васкуляризации, ускоренной эпителизации зоны шва [13].

Положительное влияние препарата на тканевое сосудистое русло (ликвидация стазов, спазма артериол, пареза венул, ускорение кровотока, нормализация соотношений свертывающей и антикоагулянтной систем) в условиях обширной резекции и лимфодиссекции в ходе РВО на МЖ также способствует минимизации послеоперационных осложнений.

Цель – оценить эффективность применения гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина у пациенток, перенесших РВО с использованием силиконового имплантата в ходе лечения РМЖ.

Материалы и методы

В период с 2020 по 2022 г. проведен анализ результатов лечения 138 больных, перенесших операции по поводу РМЖ в многопрофильном стационаре, из них 75 (54,3%) пациенток включены в исследование.

Критериями включения в ретроспективное исследование явились: морфологически верифицированный первично-

Рис. 1. Показатели уровня лейкоцитов и лимфоцитов ($10^9/\text{л}$) в динамике в до- и послеоперационном периоде в зависимости от приема гидроксэтилдиметилдигидропириимидина.
Fig. 1. Pre- and postoperative white blood cell and lymphocyte counts ($10^9/\text{L}$) depending on using hydroxyethyl dimethyl dihydro pyrimidine.

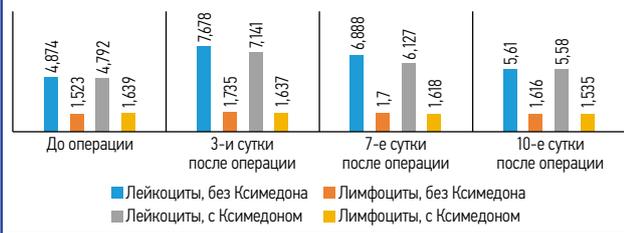


Рис. 2. Показатели соотношения лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы (%) у пациенток 1-й группы в динамике в до- и послеоперационном периоде в зависимости от приема гидроксэтилдиметилдигидропириимидина.
Fig. 2. Pre- and postoperative lymphocytes/polymorphonuclear leucocytes ratio (%) in group 1 patients depending on using hydroxyethyl dimethyl dihydro pyrimidine.



Рис. 3. Показатели СРБ (мг/л) и ИЛ-6 (пг/мл) в динамике в до- и послеоперационном периоде в зависимости от приема гидроксэтилдиметилдигидропириимидина.
Fig. 3. Pre- and postoperative C-reactive protein (mg/L) and interleukin-6 (pg/mL) depending on using hydroxyethyl dimethyl dihydro pyrimidine.

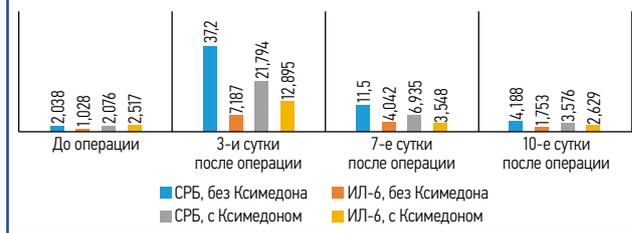
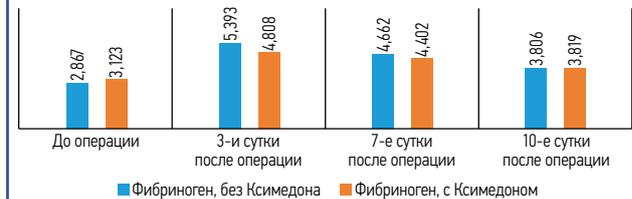


Рис. 4. Показатели уровня фибриногена (г/л) в динамике в до- и послеоперационном периоде в зависимости от приема гидроксэтилдиметилдигидропириимидина.
Fig. 4. Pre- and postoperative fibrinogen level (g/L) depending on using hydroxyethyl dimethyl dihydro pyrimidine.



операбельный РМЖ, необходимость выполнения однотипного радикального резекционного этапа хирургического лечения в объеме кожесохраняющей радикальной мастэктомии (КРМЭ), отсутствие противопоказаний для проведения РВО на МЖ (местно-распространенный, метастатический РМЖ, базальноподобный и HER2-зависимый молекулярно-биологические подтипы), желание пациентки восстановить утраченную МЖ тем или иным способом.

В 1-ю группу ($n=34$, 45,3%) включены пациентки, которым гидроксэтилдиметилдигидропириимидин назначался в комплексе фармакотерапии сопровождения (в предоперационном периоде за сутки до оперативного лечения и в послеоперационном периоде с 1 по 8-е сутки включительно после выполненной РВО на МЖ с использованием силиконового импланта) в дозировке по 0,5 г 4 раза в сутки перед приемом пищи¹. Во 2-й группе ($n=41$, 54,7%) прием гидроксэтилдиметилдигидропириимидина не назначался.

Возраст пациенток колебался от 30 до 70 лет, в основном это были женщины трудоспособного и репродуктивного возраста (табл. 1).

Предоперационное обследование пациенток проводилось с целью морфологической верификации и стадирования заболевания, исключения прогрессирования онкопроцесса в случаях ранее диагностированного РМЖ в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению РМЖ от 2021 г. Всем без исключения больным проводились рентгенография органов ГК в трех проекциях, остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование МЖ, лимфатической системы, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, определение уровня онкомаркеров РЭА, СА 125, СА 15-3 в сыворотке крови. Компьютерная томография органов ГК, брюшной полости, магнитно-резонансная томография головного мозга, МЖ проводились строго по показаниям для уточнения выявленных изменений.

В исследовании преобладали пациентки со II стадией РМЖ (табл. 2).

Пациенткам с IIIb-стадией РМЖ после безрецидивного периода наблюдения в течение 5–6 лет выполнена отсроченная реконструкция утраченной МЖ.

Хирургический этап лечения

Большинству ($n=57$, 76%) больных, включенных в исследование, хирургический этап лечения проводился после неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ). Объем проводимой НПХТ зависел от вовлеченности аксиллярных лимфоузлов и результатов иммуногистохимического исследования биопсийного материала и варьировал от 4 до 8 курсов. Непосредственно перед операцией выполнялось ультразвуковое исследование МЖ, аксиллярных лимфоузлов, органов брюшной полости для оценки эффективности проведенной НПХТ и исключения прогрессирования онкопроцесса.

Резекционный этап выполнен 57 (76%) пациенткам в объеме КРМЭ с сохранением сосково-ареолярного комплекса с соблюдением принципов онкорадикализма. Контрольateralная подкожная мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса выполнена 14 (18,7%) больным 1-й группы и 8 (10,7%) пациенткам 2-й группы по их настоятельному желанию исключить риск возникновения рака в другой МЖ. Показаниями для выполнения риск-редуцирующей операции в соответствии с «Разрешением на применение новой медицинской технологии „Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией“» ФС №2011/009 от 03.02.2011 явились: наследственный BRCA1-ассоциированный РМЖ в 2 случаях; диагностированный РМЖ на фонеотягощенного семейного анамнеза по РМЖ в 9 случаях; в 11 случаях пациентки настояли на подожном удалении контрлатеральной МЖ в связи с боязнью рака в будущем.

Адъювантная дистанционная лучевая терапия (АДЛТ) в послеоперационном периоде проведена 12 (16%) больным 1-й группы и 8 (10,7%) пациенткам 2-й, что обусловлено наличием метастатического поражения более 2 аксиллярных лимфоузлов, положительными краями резекции по результатам планового гистологического исследования операционного материала.

Характер реконструктивного этапа хирургического лечения определялся сроком его проведения (одномоментно или отсроченно) и планированием АДЛТ (наличие верифицированных метастатически измененных аксиллярных

¹Шабает Р.М., Ходырев С.А., Богданов С.Н., и др. Лекарственное средство для оптимизации приживления силиконового импланта после реконструктивно-восстановительной операции на молочной железе. Патент на изобретение RU № 2788259. Бюл. №2 от 17.01.2023.

Таблица 3. Показатели КЖ пациенток до операции
Table 3. Preoperative quality of life (QoL)

Группа	Физический компонент здоровья (PH)				Итого	Психологический компонент здоровья (MH)				Итого
	PF	RP	BP	GH		VT	SE	RE	MH	
1-я (n=34)	72,5	46,4	73,6	67,7	46,3	61,4	70,5	66,7	66,3	46,3
2-я (n=41)	80,0	75,0	57,7	54,7	46,8	58,3	66,7	66,7	58,7	42,9
p	<0,05	<0,03	<0,03	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,03	<0,03	<0,05

Примечание. Здесь и далее в табл. 4, на рис. 5–7: PF – физическая активность, RP – физические проблемы в ограничении деятельности, BP – физическая боль, GH – общее восприятие здоровья, VT – жизнеспособность, SE – социальная активность, RE – эмоциональные проблемы в ограничении деятельности, MH – психическое здоровье.

Таблица 4. Показатели КЖ пациенток после операции
Table 4. Postoperative QoL

Группа	Физический компонент здоровья (PH)				Итого	Психологический компонент здоровья (MH)				Итого
	PF	RP	BP	GH		VT	SE	RE	MH	
1-я (n=34)	82,2	61,1	70,4	66,6	46,3	72,2	80,6	92,6	68,9	51,4
2-я (n=41)	65,0	50,0	60,0	58,4	40,9	61,5	72,5	76,7	64,8	49,2
p	<0,05	<0,03	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,03	<0,05	<0,05

лимфоузлов). Отсроченная двухэтапная реконструкция утраченной МЖ тканевым экспандером с последующей заменой на силиконовый имплант выполнена 10 (13,3%) пациенткам 1-й группы и 8 (10,7%) – 2-й. КРМЭ с одномоментной установкой тканевого экспандера в сочетании с сетчатым эндопротезом с последующей заменой на силиконовый имплант после АДЛТ выполнена 6 (8%) пациенткам 1-й группы и 8 (10,7%) – 2-й. Одномоментная субпекторальная реконструкция силиконовым имплантом с его дополнительным укрытием по ниже-наружному контуру сетчатый эндопротезом выполнена 8 (10,7%) пациенткам 1-й группы и 1 (1,3%) больной 2-й группы. В стремлении исключить патологическую подвижность восстановленной МЖ 10 (13,3%) пациенткам 1-й группы и 24 (32%) 2-й выполнена одномоментная препекторальная реконструкция силиконовым имплантом с его полным укрытием сетчатым эндопротезом.

Симметризирующие операции на контрлатеральной МЖ выполнены 22 (29,3%) пациенткам, а их характер зависел от исходного состояния МЖ и желания самой женщины. Коррекция птоза МЖ 2–3-й степени glandулярным лоскутом² выполнена 13 (17,3%) пациенткам, 9 (12%) больным выполнена вертикальная редукционная мастопексия.

Результаты и обсуждение

Медикаментозная терапия, назначаемая всем пациенткам независимо от приема гидроксипиримидина, включала предоперационную подготовку (гидроксизин вечером накануне операции и в день операции с седативной целью, низкомолекулярный гепарин с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, антибиотикопрофилактика цефалоспорином I поколения), в послеоперационном периоде – нестероидные противовоспалительные препараты с целью адекватного обезболивания по требованию, цефалоспорины III поколения в течение 7–9 дней, противоязвенные препараты и низкомолекулярный гепарин.

Из лабораторных показателей крови за сутки до операции, а также в 3, 7 и 10-е сутки после операции оценивался уровень лейкоцитов, лимфоцитов, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, фибриногена, СРБ, ИЛ-6. Выбор этих показателей крови обусловлен их наибольшей доступностью в многопрофильных стационарах и информативностью в плане оценки выраженности воспалительной реакции организма в ответ на хирургическую операцию.

При анализе показателей уровня лейкоцитов и лимфоцитов накануне операции, а также на 3, 7, 10-е сутки после опе-

рации не выявлено существенных различий среди пациенток обеих групп (рис. 1).

При анализе данных показателей у пациенток выявлено содержание лимфоцитов в периферической крови как до операции, так и на 5–7-е сутки после операции в пределах верхней границы референсных значений, что обусловлено, вероятнее всего, наличием основного заболевания, перенесенной НПХТ. В ходе сравнительного анализа среди пациенток 1-й группы отмечено более значимое снижение уровня лимфоцитов (с 36,5 до 26,9%) и, соответственно, повышение количества сегментоядерных нейтрофилов (с 49,3 до 58,2%) по сравнению со 2-й группой, где уровни лимфоцитов (с 35,4 до 28,5%) и сегментоядерных нейтрофилов (с 51,9 до 59,6%) изменились в меньшей степени (рис. 2).

При оценке динамики показателей СРБ и ИЛ-6 после операции выявлена отчетливая тенденция в виде менее выраженной воспалительной реакции у пациенток 1-й группы несмотря на более значимое повышение уровня ИЛ-6 на 3–5-е сутки после операции (рис. 3).

При анализе уровня фибриногена отмечено менее значимое его увеличение в острую фазу воспалительного процесса на 3–5-е сутки после операции (рис. 4).

Характер осложнений варьировал в зависимости от способа установки силиконового импланта, а также приема гидроксипиримидина. При субпекторальной установке силиконового импланта после КРМЭ выявлены: патологическая подвижность восстановленной МЖ (n=6,8%), волнообразная деформация верхнего контура восстановленной МЖ в вертикальном положении (n=7,9,3%), локальный некроз постмастэктомического лоскута, обусловленный радикализмом резекционного этапа операции, в 3 случаях (4%). При препекторальной установке силиконового импланта в подобных ситуациях отмечена только волнообразная деформация верхнего контура восстановленной МЖ (n=13, 17,3%), обусловленная минимальными покровными тканями и характерной деформацией самого силиконового импланта при его вертикализации.

Раневое отделяемое по улавливающим дренажам до 70–100 мл в раннем послеоперационном периоде у пациенток обеих групп было серьезно-геморрагическое в течение 1–3 сут с тенденцией к уменьшению его объема. Показаниями для удаления улавливающего дренажа из парапротезного пространства являлись отсутствие признаков кровотечения и объем отделяемого за сутки до 50 мл. Прием гидроксипиримидина позволил сократить сроки удаления улавливающего дренажа с 5,4 дня (2-я группа) до 2,6 дня (1-я группа). У 16 (21,3%) пациенток 2-й группы

²Шабает Р.М., Ходырев С.А., Богданов С.Н., и др. Способ хирургической коррекции птоза молочной железы. Патент на изобретение RU №2780368. Бюл. №27 от 21.09.2022.

Рис. 5. Показатели КЖ пациенток до и после операции на фоне приема гидроксэтилдиметилдигидропиримидина
Fig. 5. Pre- and postoperative QoL during hydroxyethyl dimethyl dihydro pyrimidine therapy.

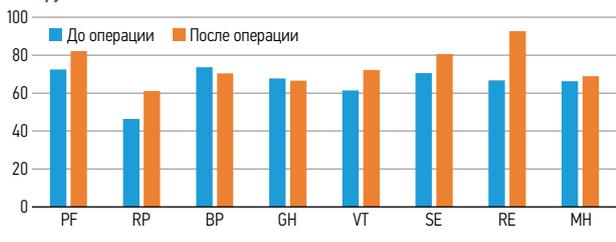


Рис. 6. Показатели КЖ пациенток до и после операции без приема гидроксэтилдиметилдигидропиримидина
Fig. 6. Pre- and postoperative QoL without hydroxyethyl dimethyl dihydro pyrimidine therapy.

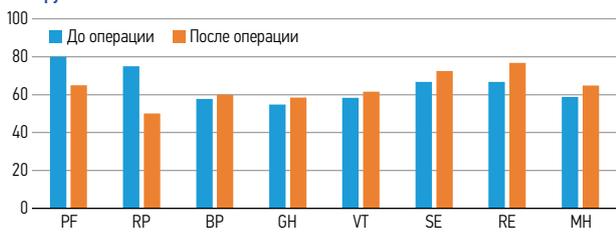


Рис. 7. Показатели КЖ пациенток после операции.
Fig. 7. Postoperative QoL.



потребовалось пункционное ведение парапротезного лимфоцеле в течение 14–20 дней раннего послеоперационного периода. В свою очередь, у пациенток 1-й группы формирование парапротезного лимфоцеле, требовавшее его пункционного ведения, не выявлено. Случаев кровотечения в раннем послеоперационном периоде не зафиксировано.

В 1 случае пациентка, перенесшая комплексное лечение по поводу РМЖ, отказалась от проведения этапной дермотензии после установки тканевого экспандера в связи с выраженным болевым синдромом в зоне операции, обусловленным ригидностью покровных тканей после проведенной АДЛТ.

Анализ динамики показателей качества жизни (КЖ), являющихся наиболее объективными в плане оценки эффективности проводимого лечения, позволяет определить целесообразность применения того или иного способа лечения, использования лекарственного препарата и т.д. Показатели КЖ нами оценены до операции и через 6 мес после проведенного лечения с применением опросника MOS SF-36 (русскоязычная версия) [14]. Все опросники MOS SF-36 пациентки заполняли самостоятельно перед оперативным вмешательством и через 6 мес после.

Показатели КЖ в соответствии с MOS SF-36 позволили объективизировать степень влияния приема гидроксэтилдиметилдигидропиримидина в фармакотерапии сопровождения на физическое и психологическое благополучие пациенток посредством предупреждения развития наиболее частого раннего послеоперационного осложнения в виде парапротезной серомы.

При оценке показателей КЖ до операции у пациенток обеих групп не выявлено значимой разницы в физическом ком-

поненте здоровья, в психологическом компоненте здоровья отмечены более высокие показатели у пациенток 1-й группы (табл. 3).

При анализе показателей КЖ после операции отмечены их более высокие уровни у пациенток 1-й группы (табл. 4).

Анализ показателей КЖ пациенток до и после операции в разных группах также позволяет оценить степень влияния и эффективность приема гидроксэтилдиметилдигидропиримидина на причинно-следственную связь между развившимся осложнением и удовлетворенностью результатами лечения. Прием препарата позволил сохранить высокие показатели КЖ у пациенток 1-й группы (рис. 5).

Напротив, развившиеся осложнения, в частности парапротезная серома в 16 случаях (21,3%) у пациенток 2-й группы, снизили показатели физического компонента здоровья, что объясняется необходимостью проведения мероприятий по их ликвидации (рис. 6).

Более высокие показатели психологического компонента здоровья у пациенток 2-й группы после операции обусловлены достигнутыми конечными результатами реконструктивно-восстановительного лечения.

При сравнительном анализе показателей КЖ после операции в зависимости от приема гидроксэтилдиметилдигидропиримидина отмечаются более высокие показатели в 1-й группе, что подтверждает эффективность приема препарата с целью минимизации количества осложнений и улучшения показателей КЖ (рис. 7).

Случаев токсических и аллергических проявлений на фоне приема гидроксэтилдиметилдигидропиримидина, а также несовместимости с другими лекарственными средствами не установлено.

Заключение

1. Совершенствование хирургических аспектов РВО на МЖ с использованием силиконового импланта после радикального лечения РМЖ не позволяет исключить травмирование тканей и оставление в сформированных полостях инородных материалов, являющихся одними из основных факторов формирования серомы.

2. Гидроксэтилдиметилдигидропиримидин, препарат пиримидинового ряда и синтетический аналог эндогенных регуляторных пептидов, посредством широкого спектра фармакологических эффектов воздействует не только на течение раневого процесса, но и на весь организм в целом, при этом не обладает побочными эффектами, а список противопоказаний (гиперчувствительность к препарату, острые и хронические лейкозы, эритремия, детский возраст до 18 лет, беременность) допускает его использование в лечении различной патологии.

3. Применение гидроксэтилдиметилдигидропиримидина в фармакотерапии сопровождения после РВО на МЖ с использованием силиконового импланта позволяет значительно уменьшить выраженность воспалительной реакции в операционной ране, оптимизировать течение раннего послеоперационного периода, уменьшить длительность лимфоцеи и сроки удаления улавливающих дренажей, минимизировать формирование парапротезной серомы, достичь значительно лучших показателей КЖ в периоде реабилитации.

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

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

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Van Bommel AJ, Van de Velde CJ, Schmitz RF, Liefers GJ. Prevention of seroma formation after axillary dissection in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(10):829-35. DOI:10.1016/j.ejso.2011.04.012
2. Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г., Евсюков Д.А., и др. Фармакологическая регуляция реакции воспаления при имплантации сетчатого протеза в лечении пациентов с наружными грыжами живота (экспериментально-клиническое исследование). *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2022;15(2):122-31 [Lukoianychyev EE, Izmailov SG, Evsyukov DA, et al. Farmakologicheskaya reguliatsiia reaktsii vospaleniia pri implantatsii setchatogo proteza v lechenii patsientov s naruzhnymi gryzhami zhivota (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie). *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2022;15(2):122-31 (in Russian)]. DOI:10.18499/2070-478X-2022-15-2-122-130
3. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Аверьянов М.Ю., Резник В.С. Ксимедон в клинической практике. Нижний Новгород, 2001 [Izmailov SG, Izmailov GA, Aver'ianov Mlu, Reznik VS. Ksimedon v klinicheskoi praktike. Nizhnii Novgorod, 2001 (in Russian)].
4. Измайлов С.Г., Лукоянычев Е.Е., Леонтьев А.Е., и др. Профилактическое применение Ксимедона в абдоминальной хирургии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2021;XIV(2):152-60 [Izmailov SG, Lukoianychyev EE, Leont'ev AE, et al. Profilakticheskoe primeneniye Ksimedona v abdominal'noi khirurgii. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2021;XIV(2):152-60 (in Russian)]. DOI:10.18499/2070-478X-2021-14-2-152-160
5. Погорельцев В.И., Валимухаметова Д.А. Изучение фармакокинетики ксимедона в крови. Материалы респ. науч.-практ. конф., Нижнекамск. Казань, 1994; с. 80-1 [Pogorel'tsev VI, Valimukhametova DA. Izuchenie farmakokinetiki ksimedona v krovi. Materialy resp. nauch.-prakt. konf., Nizhnekamsk. Kazan', 1994; p. 80-1 (in Russian)].
6. Измайлов С.Г., Паршиков В.В. Ксимедон: настоящее и будущее. *Нижегородский медицинский журнал*. 2002;3:81-7 [Izmailov SG, Parshikov VV. Ksimedon: nastoiashchee i budushchee. *Nizhegorodskii meditsinskii zhurnal*. 2002;3:81-7 (in Russian)].
7. Паршиков В.В., Миронов А.А., Аникина Е.А., и др. Протезирующая пластика ультралегкими сетками в условиях бактериальной контаминации. *Современные технологии в медицине*. 2015;7(4):64-71 [Parshikov VV, Mironov AA, Anikina EA, et al. Proteziruiushchaia plastika ul'traleghkimi setkami v usloviakh bakterial'noi kontaminatsii. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2015;7(4):64-71 (in Russian)]. DOI:10.17691/stm2015.7.4.08
8. Иванов С.В., Иванов И.С., Мамедов Р.А., и др. Динамика профиля цитокинов у больных с послеоперационными грыжами брюшной стенки при протезировании с использованием политетрафторэтилена и поливинилиденфторида. *Клиническая хирургия*. 2012;7:37-41 [Ivanov SV, Ivanov IS, Mamedov RA, et al. Dinamika profilia tsitokinov u bol'nykh s posleoperatsionnymi gryzhami briushnoi stenki pri protezirovaniy s ispol'zovaniem politetraforetilena i polivinilidenforida. *Klinicheskoi khirurgii*. 2012;7:37-41 (in Russian)]. PMID: 23033777.
9. Kokotovic D, Burcharth J, Helgstrand F, Gögenur I. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402(7):1023-37. DOI:10.1007/s00423-017-1618-1
10. Доброквашин С.В., Измайлов А.Г., Шакирова Д.Х., Василькин Д.А. Применение препарата Ксимедон в хирургической практике. Практические рекомендации. Казань: Татхимфармпрепараты, 2017 [Dobrokvashin SV, Izmailov AG, Shakirova DKh, Vasil'kin DA. Primeneniye preparata Ksimedon v khirurgicheskoi praktike. Prakticheskie rekomendatsii. Kazan': Tatkhimfarmpreparaty, 2017 (in Russian)].
11. Измайлова А.Х., Шакирова Д.Х., Измайлов А.Г. Препараты пиримидинового ряда в экспериментальных и клинических исследованиях. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(прил. 2):31-4 [Izmailova AKh, Shakirova DKh, Izmailov AG. Preparaty pirimidinovogo riada v eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniyakh. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2013;6(suppl. 2):31-4 (in Russian)].
12. Измайлов А.Г. Производные пиримидинового ряда в хирургической практике. *Современная медицина*. 2018;2:177-82 [Izmailov AG. Proizvodnye pirimidinovogo riada v khirurgicheskoi praktike. *Sovremennaya meditsina*. 2018;2:177-82 (in Russian)].
13. Измайлов С.Г., Леонтьев А.Е., Бесчастнов В.В., и др. Технические аспекты активного хирургического лечения проблемных ран мягких тканей. Нижний Новгород, 2020 [Izmailov SG, Leont'ev AE, Beschastnov VV, et al. Tekhnicheskie aspekty aktivnogo khirurgicheskogo lecheniia problemnykh ran miagkikh tkanei. Nizhnii Novgorod, 2020 (in Russian)].
14. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83. PMID: 1593914.

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023

Безопасность и токсичность монотерапии кабозантинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: российское многоцентровое наблюдательное исследование

М.И. Волкова^{1,2}, А.С. Калпинский³, К.В. Меньшиков^{4,5}, Л.В. Горбулева⁶, А.В. Султанбаев⁴, О.И. Евсюкова⁷, В.Р. Мелтонян⁸, С.В. Мишугин⁹, М.Р. Матуров⁹, А.С. Ольшанская¹, Д.Ю. Шеметов¹⁰, Т.А. Санникова¹¹, М.В. Махнутина¹², М.А. Филиппова¹¹, Е.А. Гайсина^{13,14}, Е.Г. Овчинникова¹⁵, О.А. Маилян³, Б.Я. Алексеев^{3,16}, В.Б. Матвеев⁷

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

⁶ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», Симферополь, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;

⁹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁰ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

¹¹ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия;

¹²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;

¹³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

¹⁴ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр "Медицинский город"», Тюмень, Россия;

¹⁵ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия;

¹⁶ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

Волкова Мария Игоревна – д-р мед. наук, врач онкологического отделения №8 ГБУЗ «ГКОБ №1», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Калпинский Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-2209-3020

Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, врач-онколог отд. химиотерапии ГАУЗ РКОД, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Горбулева Лилия Викторовна – врач-онколог, химиотерапевт ГБУЗ РК «КРОКД им. В.А. Ефетова». ORCID: 0009-0001-3991-3881

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

Евсюкова Ольга Игоревна – врач-онколог отд. онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-3016-6357

Мелтонян Вараздат Рубенович – врач-онкоуролог ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(О). ORCID: 0009-0008-7636-3365

Мишугин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». ORCID: 0009-0007-0907-4937

Матуров Михаил Ринатович – врач-онколог, онкоуролог ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». ORCID: 0009-0000-6177-7794

Ольшанская Анна Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд. онкоурологии ГБУЗ «ГКОБ №1». ORCID: 0000-0003-0389-564X

Maria I. Volkova – D. Sci. (Med.), City Clinical Oncology Hospital №1, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Alexey S. Kalpinskiy – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-2209-3020

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

Lilia V. Gorbuleva – Oncologist, Chemotherapist, Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary. ORCID: 0009-0001-3991-3881

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

Olga I. Evsyukova – Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-3016-6357

Varazdat R. Meltonian – Oncurologist, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology). ORCID: 0009-0008-7636-3365

Sergey V. Mishugin – Cand. Sci. (Med.), Pletnev City Clinical Hospital. ORCID: 0009-0007-0907-4937

Mikhail R. Maturov – Oncologist, Oncurologist, Pletnev City Clinical Hospital. ORCID: 0009-0000-6177-7794

Anna S. Olshanskaya – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Oncology Hospital №1. ORCID: 0000-0003-0389-564X

Аннотация

Цель. Оценить безопасность и провести анализ влияния токсичности монотерапии кабозантинибом на эффективность лечения неотобраных российских больных диссеминированным почечно-клеточным раком (ПКР).

Материалы и методы. В исследование последовательно включили медицинские данные 92 пациентов с верифицированным диссеминированным ПКР. Медиана возраста составила 56 (19–79) лет, в популяции доминировали мужчины – 60 (65,2%). Соматический статус Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 2 имел место в 25 (27,2%) случаях. На момент старта терапии кабозантинибом к группе благоприятного прогноза International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) относились 5 (5,4%), промежуточного – 54 (58,7%), неблагоприятного – 33 (35,9%) пациента. Предшествующую терапию получали 83 (90,2%), в том числе антиангиогенную – 76 (82,6%) больных. Всем пациентам проводилась монотерапия кабозантинибом (60 мг/сут), коррекция дозового режима производилась согласно инструкции по применению препарата.

Результаты. Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 81 (88,0%) из 92 пациентов, НЯ 3–4-й степени тяжести развились в 30 (32,6%) случаях. Обусловленная токсичностью редукция дозы кабозантинива потребовалась в 28 (30,4%), перерывы в лечении – в 15 (16,3%), прекращение терапии – в 2 (2,2%) наблюдениях. Наиболее распространенными НЯ являлись артериальная гипертензия (АГ) – 69 (75,0%), астения – 47 (51,1%), диарея – 43 (46,7%) и ладонно-подошвенный синдром – 43 (46,7%), самыми частыми тяжелыми НЯ стали: АГ – 17 (18,5%), диарея – 6 (6,5%) и ладонно-подошвенный синдром – 2 (2,2%). Самыми частыми лабораторными отклонениями, отмеченными на фоне терапии, являлись повышение уровней сывороточных трансаминаз – 33 (35,9%), анемия – 13 (14,1%) и тромбоцитопения – 10 (10,9%). Ранее не описанных НЯ и лабораторных отклонений не зарегистрировано. У пациентов с АГ, развившейся на фоне лечения, отмечено достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования (отношение рисков 2,5; 95% доверительный интервал 1,0–5,9; $p=0,046$) и общей выживаемости (отношение рисков 3,0; 95% доверительный интервал 1,2–8,3; $p=0,025$).

Заключение. В наблюдательном исследовании подтвержден приемлемый профиль безопасности кабозантинива при применении в 1-й и последующих линиях терапии диссеминированного ПКР. Новых сигналов по безопасности не получено. АГ на фоне лечения может являться предиктором увеличения выживаемости.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, кабозантиниб, безопасность, токсичность, артериальная гипертензия

Для цитирования: Волкова М.И., Калпинский А.С., Меньшиков К.В., Горбулева Л.В., Султанбаев А.В., Евсюкова О.И., Мелтонян В.Р., Мишугин С.В., Матуров М.Р., Ольшанская А.С., Шеметов Д.Ю., Санникова Т.А., Махнутина М.В., Филиппева М.А., Гайсина Е.А., Овчинникова Е.Г., Маилян О.А., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б. Безопасность и токсичность монотерапии кабозантинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: российское многоцентровое наблюдательное исследование. Современная Онкология. 2023;25(2):221–228. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202262

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Safety and toxicity of cabozantinib monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a Russian multicenter observational study

Maria I. Volkova^{1,2}, Alexey S. Kalpinskiy³, Konstantin V. Menshikov^{4,5}, Lilia V. Gorbuleva⁶, Alexander V. Sultanbaev⁴, Olga I. Evsyukova⁷, Varazdat R. Meltonian⁸, Sergey V. Mishugin⁹, Mikhail R. Maturov⁹, Anna S. Olshanskaya¹, Dmitrii Iu. Shemetov¹⁰, Tatyana A. Sannikova¹¹, Mariia V. Makhnutina¹², Marina A. Filipieva¹¹, Elena A. Gajisina^{13,14}, Elena G. Ovchinnikova¹⁵, Ovspey A. Mailian³, Boris Ya. Alekseev^{3,16}, Vsevolod B. Matveev⁷

¹City Clinical Oncology Hospital №1, Moscow, Russia;

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

³Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁴Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

⁵Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

⁶Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary, Simferopol, Russia;

⁷Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁸Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), Saint Petersburg, Russia;

⁹Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

¹⁰Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

¹¹Perm Regional Oncological Dispensary, Perm, Russia;

¹²Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia;

¹³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

¹⁴Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City", Tyumen, Russia;

¹⁵Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia;

¹⁶Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

Шеметов Дмитрий Юрьевич – зав. онкологическим дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ. ORCID: 0009-0009-4370-6218

Санникова Татьяна Александровна – зав. отд-нием амбулаторной химиотерапии, врач-онколог высшей категории ГБУЗ ПКОД. ORCID: 0009-0002-6328-7785

Dmitrii Iu. Shemetov – Department Head, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. ORCID: 0009-0009-4370-6218

Tatyana A. Sannikova – Department Head, Perm Regional Oncological Dispensary. ORCID: 0009-0002-6328-7785

Abstract

Aim. To assess the safety and to analyze an influence of cabozantinib monotherapy toxicity on treatment efficacy in unselected Russian patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC).

Materials and methods. Medical data of 92 patients with verified mRCC were included in the study. The median age of the patients was 56 (19–79) years, most of them – 60 (65.2%) were of male gender. Twenty five (27.2%) persons had Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS). At the time of cabozantinib monotherapy start 5 (5.4%) patients had favorable, 54 (58.7%) – intermediate, and 33 (35.9%) – unfavorable prognosis by International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) model. Eighty-three (90.2%) patients were pretreated, including 76 (82.6%) patients who previously received anti-angiogenic agents. All patients were administered with cabozantinib monotherapy (60 mg/day); dose adjustment was performed according to the instruction.

Results. Adverse events (AEs) were reported in 81 (88.0%) of 92 patients; 30 (32.6%) AEs were grade 3–4. Toxicity-related dose reduction of cabozantinib was required in 28 (30.4%), treatment interruption in 15 (16.3%), and discontinuation in 2 (2.2%) patients. The most common AEs were hypertension (69 patients, 75.0%), asthenia (47 patients, 51.1%), diarrhea (43 patients, 46.7%), and palmar-plantar erythrodysesthesia (43 patients, 46.7%). The most common severe AEs were: arterial hypertension (17 patients, 18.5%), diarrhea (6 patients, 6.5%), and palmar-plantar erythrodysesthesia (2 patients, 2.2%). The most frequent laboratory abnormalities during therapy were elevated serum transaminases (33 patients, 35.9%), anemia (13 patients, 14.1%), and thrombocytopenia (10 patients, 10.9%). No previously unreported AEs or laboratory abnormalities were observed. There was a significant increase in progression-free survival (hazard ratio 2.5; 95% confidence interval 1.0–5.9; $p=0.046$) and overall survival (hazard ratio 3.0; 95% confidence interval 1.2–8.3; $p<0.025$) in patients with treatment-related arterial hypertension.

Conclusion. The observational study confirmed the acceptable safety profile of cabozantinib in the first and subsequent lines of treatment in mRCC patients. No new safety signals were identified. Treatment-related arterial hypertension may be a favorable predictor of survival.

Keywords: renal cell carcinoma, cabozantinib, safety, toxicity, hypertension

For citation: Volkova MI, Kalpinskiy AS, Menshikov KV, Gorbuleva LV, Sultanbaev AV, Evsyukova OI, Meltonian VR, Mishugin SV, Maturov MR, Olshanskaya AS, Shemetov Dlu, Sannikova TA, Makhnutina MV, Filipieva MA, Gaijsina EA, Ovchinnikova EG, Mailian OA, Alekseev BYa, Matveev VB. Safety and toxicity of cabozantinib monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a Russian multicenter observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):221–228. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202262

Кабозантиниб – высокоаффинный мультикиназный ингибитор II поколения, имеющий доказанную эффективность при распространенных формах почечно-клеточного рака (ПКР) как в монорежиме, так и в комбинации с ниволумабом. В регистрационных исследованиях кабозантиниба большое внимание уделялось вопросам безопасности. У пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования (РКИ) II–III фаз, монотерапия кабозантинибом оказалась ассоциирована с возникновением любых нежелательных явлений (НЯ) с частотой, достигшей 96–100%, включая 67–71% НЯ 3–4-й степени тяжести. Редукция дозы требовалась в 58–62%, отмена терапии из-за проявлений токсичности – в 12–20% случаев. Наиболее частыми тяжелыми НЯ, связанными с монотерапией кабозантинибом, являлись артериальная гипертензия – АГ (15–28%), диарея (10–11%) и слабость (6–9%) [1, 2]. Несмотря на ожидаемый спектр проявлений токсичности, профиль безопасности кабозантиниба в РКИ вызвал осторожность в отношении влияния на переносимость монотерапии данным препаратом. Наблюдательное исследо-

вание IV фазы ROSCARCC (Russian Observational Study of Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma) инициировано для изучения результатов монотерапии кабозантинибом у неотобранных больных распространенным ПКР в Российской Федерации, получающих лечение в реальной клинической практике. Ранее нашей исследовательской группой опубликованы результаты первого анализа эффективности данного вида терапии [3]. Настоящая публикация посвящена анализу безопасности, токсичности монотерапии кабозантинибом и их влиянию на эффективность лечения.

Методы

В проспективное наблюдательное исследование IV фазы ROSCARCC, проводившееся с 15.03.2019 по 15.03.2023 в 16 клинических центрах РФ, последовательно включали больных распространенным ПКР, соответствующих следующим критериям включения: возраст ≥ 18 лет, морфологически подтвержденный диагноз ПКР и назначение пациенту кабозантиниба. Критериями исключения являлись противопоказания для назначения кабозантиниба, указанные в

Информация об авторах / Information about the authors

Махнутина Мария Валерьевна – врач-онколог отд. химиотерапии №1 ГБУЗ СОКОД

Филиппева Марина Александровна – врач-онколог ГБУЗ ПКОД

Гайсина Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», рук. терапевтической службы по терапии ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», врач-онколог. ORCID: 0009-0004-7265-1512

Овчинникова Елена Георгиевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии дневного стационара, врач-онколог ГБУЗ НО НОКОД. ORCID: 0000-0002-9254-8916

Маилян Овсеп Араратович – канд. мед. наук, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Алексеев Борис Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ, зам. ген. дир. по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-3398-4128

Матвеев Всеволод Борисович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7748-9527

Mariia V. Makhnutina – Oncologist, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary

Marina A. Filipieva – Oncologist, Perm Regional Oncological Dispensary

Elena A. Gaijsina – Cand. Sci. (Med.), Tyumen State Medical University, Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City". ORCID: 0009-0004-7265-1512

Elena G. Ovchinnikova – Cand. Sci. (Med.), Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0002-9254-8916

Ovsep A. Mailian – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre.

Boris Ya. Alekseev – D. Sci. (Med.), Prof., Herzen Moscow Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russian Biotechnological University. ORCID: 0000-0002-3398-4128

Vsevolod B. Matveev – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7748-9527

инструкции по применению препарата¹. Обследование пациентов выполнялось в соответствии с принятой в каждом центре практикой, терапия кабозантинибом проводилась согласно инструкции¹.

Первичной конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичные цели включали оценку общей выживаемости (ОВ), частоты объективного ответа (ЧОО) и длительности ответа на лечение, частоты и длительности контроля над опухолью, а также профиль безопасности монотерапии кабозантинибом.

Медицинские данные пациентов формализованы в виде электронных таблиц. НЯ считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала терапии. Степень тяжести НЯ оценивалась согласно Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v.4.0 [4]. Продолжительностью жизни без прогрессирования считали период от даты начала терапии кабозантинибом до даты регистрации прогрессирования заболевания, смерти пациента от рака почки или последнего наблюдения. Общую продолжительность жизни рассчитывали от даты начала терапии кабозантинибом до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивался лечащим врачом; при наличии измеряемых опухолевых очагов – по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) v. 1.1 [5]. Объективным ответом считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью – полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 3 и более месяцев. Проводили анализ зависимости ЧОО, ВБП и ОВ от частоты и степени тяжести НЯ, а также изменений дозового режима терапии кабозантинибом. Анализ полученных результатов выполняли с помощью коммерчески доступного блока статистических программ. Для оценки статистической значимости различий между количественными показателями вычисляли критерий t Стьюдента для нормально распределенных величин или непараметрический критерий Манна–Уитни. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера, различия выживаемости в подгруппах пациентов с разными характеристиками определяли с помощью log-rank-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Cox.

Материалы

В исследование ROSCARCC последовательно включили медицинские данные 92 пациентов с распространенным ПКР. Медиана возраста – 56 (19–79) лет. В популяции исследования доминировали мужчины – 60 (65,2%). Соматический статус Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) 0–1 имел место в 65 (70,6%), ECOG PS 2 – в 25 (27,2%) случаях; у 2 (2,2%) пациентов соматический статус не оценен. У всех больных верифицирован ПКР: светлоклеточный – 83 (90,2%), папиллярный – 6 (6,5%), вариант не уточнен – 3 (3,3%). Синхронные метастазы диагностированы в 66 (71,7%) случаях. В 56 (60,9%) наблюдениях метастазы являлись множественными. Поражение более одного органа выявлено у 46 (50,0%) больных. Самыми частыми локализациями метастазов являлись лимфоузлы – 73 (79,3%), легкие – 67 (72,8%) и кости – 35 (38,0%). Первичная опухоль удалена 80 (87,0%) больным. На момент старта терапии кабозантинибом к группе благоприятного прогноза International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) относились 5 (5,4%), промежуточного – 54 (58,7%), неблагоприятного – 33 (35,9%) пациента.

Всем больным назначалась таргетная терапия кабозантинибом в дозе 60 мг/сут. Девять (9,8%) пациентов получали кабозантиниб в 1-й, 83 (90,2%) – во 2-й и последующих линиях терапии, в том числе после антиангиогенных препаратов – 76 (82,6%). Непереносимая токсичность в процес-

се предшествующей антиангиогенной терапии имела место у 10 (10,9%) больных. Коррекция режима терапии кабозантинибом производилась согласно инструкции по применению препарата*. Контрольное обследование в течение курса лечения проводилось согласно локальным стандартам каждые 2–3 мес.

Результаты

На фоне терапии кабозантинибом НЯ зарегистрированы у 81 (88,0%) из 92 пациентов. Частота НЯ оказалась недостоверно выше при использовании препарата во 2-й и последующих линиях терапии – 75 (90,4%) – по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию кабозантинибом в 1-й линии лечения – 6 (6,7%; $p=0,140$). НЯ 3–4-й степени тяжести развились в 30 (32,6%) из 92 случаев: на фоне 1-й линии терапии – 2 (2,2%), 2-й и последующих – 28 (33,7%). Серьезных НЯ не отмечено. Редукция дозы кабозантиноба в связи с НЯ произведена 28 (30,4%) пациентам, при этом снижение дозы до 40 мг/сут (на 1 уровень) потребовалось в 25 (27,1%), до 20 мг/сут (на 2 уровня) – в 3 (3,3%) случаях. Перерыв в лечении из-за проявлений токсичности сделан у 15 (16,3%) больных. Отмена кабозантиноба потребовалась в 2 (2,2%) наблюдениях из-за индивидуально непереносимых НЯ 2-й степени тяжести, включая 1 случай развития НЯ на фоне тяжелой вирусной инфекции COVID-19.

Среди 10 пациентов, у которых на фоне предшествующей антиангиогенной терапии ранее регистрировалась непереносимая токсичность, лечение кабозантинибом сопровождалось НЯ 3-й степени тяжести в 4 (40,0%) наблюдениях. Во всех случаях доза препарата снижена на 1 уровень, до 40 мг/сут, с последующей реэскалацией дозы до стартовой – у 1 пациента. Перерывы в лечении и отмена терапии не потребовались ни в одном случае.

На фоне проводимого лечения зарегистрированы кардиоваскулярные: АГ – 69 (75,0%); гастроинтестинальные: диарея – 43 (46,7%), снижение аппетита – 33 (35,9%); общие: астения – 47 (51,1%), уменьшение массы тела – 28 (30,4%), боль в горле – 9 (9,8%) и кожные НЯ: ладонно-подошвенный синдром – 43 (46,7%), сыпь – 17 (18,5%). Гипотиреоз, имевший место у 28 (30,4%) больных, во всех наблюдениях диагностирован на фоне ранее проводившегося антиангиогенного лечения. АГ достигла 3–4-й степени тяжести у 17 (18,5%), диарея – у 6 (6,5%), ладонно-подошвенный синдром – у 6 (6,5%) и кожная сыпь – у 2 (2,2%) пациентов. Другие НЯ имели 1–2-ю степени тяжести. Структура и степени тяжести НЯ не различались у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й и последующих линиях лечения (табл. 1).

Лабораторные отклонения на фоне терапии кабозантинибом включали повышение уровней сывороточных трансаминаз в 33 (35,9%), анемию – в 13 (14,1%), тромбоцитопению – в 10 (10,9%), лейкопению – в 8 (8,7%), а также повышение уровня сывороточного креатинина – в 3 (3,3%) случаях. Единственным лабораторным отклонением 3-й степени тяжести стало повышение уровней трансаминаз у 1 (1,1%) пациента. Структура и степени тяжести изменений лабораторных показателей значимо не различались у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й и последующих линиях лечения (см. табл. 1).

Семидесяти восьми (84,7%) пациентам проводилась коррекция НЯ, связанных с терапией кабозантинибом. Назначение антигипертензивных препаратов потребовалось в 69 (75%), лоперамида – в 38 (41,3%), гепатопротекторов – в 3 (3,3%) случаях. Препараты местного действия (мази с глюкокортикостероидами) применялись у 2 (2,2%) больных. В 28 (30,4%) наблюдениях пациенты с ранее диагностированным на фоне предшествующей антиангиогенной терапии гипотиреозом продолжали получать гормонозаместительную терапию в прежнем дозовом режиме; у больных, которым кабозантиниб назначался в 1-й линии лечения, по-

¹Инструкция по медицинскому применению препарата кабозантиниб. Регистрационный номер: ЛП-005558-300519 (изм. №3 к ЛП-005558-300519). Cabozantinib instructions for use. Registration number: ЛП005558-300519 (changes No.3 to ЛП-005558-300519).

Таблица 1. НЯ и лабораторные отклонения на фоне терапии кабозантинибом в 1-й и последующих линиях лечения
Table 1. Adverse events (AEs) and laboratory abnormalities during cabozantinib therapy in the first and subsequent lines of treatment

НЯ и лабораторные отклонения	1-я линия (n=9)				≥2-й линии (n=83)				Все пациенты (n=92)			
	все степени		3–4-я степени		все степени		3–4-я степени		все степени		3–4-я степени	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Любые	6	66,7	2	22,2	75	90,4	28	33,7	81	88,0	30	32,6
НЯ												
АГ	6	66,7	1	11,1	63	75,9	16	19,3	69	75,0	17	18,5
Диарея	5	55,6	1	11,1	38	45,8	5	6,0	43	46,7	6	6,5
Снижение аппетита	5	55,6	0	0,0	28	33,7	0	0,0	33	35,9	0	0,0
Снижение массы тела	4	44,4	0	0,0	24	28,9	0	0,0	28	30,4	0	0,0
Боль в горле	1	11,1	0	0,0	8	9,6	0	0,0	9	9,8	0	0,0
Ладонно-подошвенный синдром	4	44,4	0	0,0	39	47,0	6	7,2	43	46,7	6	6,5
Кожная сыпь	1	11,1	0	0,0	16	19,3	2	2,4	17	18,5	2	2,2
Астения	8	88,9	0	0,0	39	47,0	0	0,0	47	51,1	0	0,0
Гипотиреоз*	0	0,0	0	0,0	28	33,7	0	0,0	28	30,4	0	0,0
Лабораторные отклонения												
Анемия	3	33,3	0	0,0	10	12,0	0	0,0	13	14,1	0	0,0
Лейкопения	2	22,2	0	0,0	6	7,2	0	0,0	8	8,7	0	0,0
Тромбоцитопения	2	22,2	0	0,0	8	9,6	0	0,0	10	10,9	0	0,0
Повышение уровней трансаминаз	1	11,1	0	0,0	32	38,6	1	1,2	33	35,9	1	1,1
Повышение уровня креатинина	0	0,0	0	0,0	3	3,6	0	0,0	3	3,3	0	0,0

*Диагностирован и скорректирован на фоне предшествующего лечения во всех наблюдениях.

казаний к введению в схему лечения гормонов щитовидной железы не зарегистрировано.

ЧОО у всех больных составила 38,0% (35/92): 66,7% (6/9) – у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й, 34,9% (29/83) – во 2-й и последующих линиях терапии. Медиана ВВП во всей популяции исследования не достигнута, 12-месячная ВВП составила 75,8% (77,8% – у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й, и 73,1% – во 2-й и последующих линиях терапии). Медиана ОВ у всех больных равнялась 32,6 мес, 12-месячная ОВ достигла 81,7% (88,9% – у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й, 80,8% – во 2-й и последующих линиях терапии). Проведен анализ взаимосвязи частоты, спектра и степени тяжести НЯ с эффективностью терапии кабозантинибом.

Отмечено значимое повышение ЧОО у пациентов со снижением массы тела в процессе лечения кабозантинибом с 34,4% (22/64) до 46,4% (13/28) ($p=0,023$), а также у больных с развившейся на фоне терапии астенией с 26,7% (12/45) до 48,9% (23/47) ($p=0,039$). Влияния частоты и степени тяжести любой токсичности и других отдельных НЯ на ЧОО не выявлено.

В однофакторном анализе развитие АГ на фоне проводимого лечения оказалось ассоциировано с увеличением 12-месячной ВВП с 50,8 до 80,2% ($p=0,002$); рис. 1, *a*; тяжелая АГ также приводила к нарастанию показателей 12-месячной ВВП с 67,9 до 94,1% ($p=0,034$); рис. 1, *b*. Отмечена тенденция к увеличению 12-месячной ВВП у пациентов со снижением массы тела – с 68,1 до 87,1%; $p=0,058$ (рис. 1, *c*) – и потерей аппетита (с 70,4 до 78,7%; $p=0,058$) во время терапии кабозантинибом (рис. 1, *d*). Развитие любых НЯ, в том числе тяжелых, а также появление признаков других проявлений токсичности не влияло на ВВП. Многофакторный анализ с включением ранее выделенных нами факторов риска [3] подтвердил независимое благоприятное влияние АГ любой степени на прогноз ВВП (отношение рисков – ОР 2,5; 95% доверительный интервал – ДИ 1,0–5,9; $p=0,046$) у больных, получающих терапию кабозантинибом (табл. 2).

В однофакторном анализе развитие любых НЯ продемонстрировало благоприятное влияние на ОВ: 12-месячная ОВ пациентов без НЯ составила 53,9%, больных с проявления-

Таблица 2. НЯ, оказывающие влияние на прогноз выживаемости пациентов, получающих терапию кабозантинибом
Table 2. AEs affecting the survival prognosis in subjects treated with cabozantinib

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	выживаемость, 12 мес (%)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ LB-UB)	значение
ВВП				
АГ	50,8	0,002	2,446 (1,018–5,876)	0,046
Нет Да	80,2			
АГ 3–4-й степени*	67,9	0,034	–	–
Нет Да	94,1			
Снижение массы тела	68,1	0,058	3,374 (0,975–11,677)	0,055
Нет Да	87,1			
Потеря аппетита	70,4	0,058	1,070 (0,328–3,498)	0,910
Нет Да	78,7			
ОВ				
НЯ*	53,9	0,014	–	–
Нет Да	82,8			
АГ	68,5	0,024	3,035 (1,154–8,318)	0,025
Нет Да	82,5			

*Не включен в многофакторный анализ как признак, тесно взаимосвязанный с иным фактором.

ми токсичности кабозантинибом – 82,8% ($p=0,014$); рис. 2, *a*. АГ любой степени являлась ассоциированной с увеличением 12-месячной ОВ с 68,5 до 82,5% ($p=0,024$); рис. 2, *b*. Развитие любых тяжелых НЯ, а также отдельных проявлений токсичности, кроме АГ, не влияло на ОВ. В многофакторном анализе подтверждено независимое влияние АГ на ОВ (ОР 3,0; 95% ДИ 1,2–8,3); $p=0,025$; см. табл. 2.

Рис. 1. ВБП больных распространенным ПКР в зависимости от развития НЯ на фоне терапии кабозантинибом: а – АГ; б – АГ 3–4-й степени (* по данным однофакторного анализа); с – снижения аппетита; д – снижения массы тела.

Fig. 1. Progression-free survival of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) by cabozantinib treatment-emergent AEs: a – hypertension; b – grade 3–4 hypertension (*according to one-factor analysis); c – loss of appetite; d – weight loss.

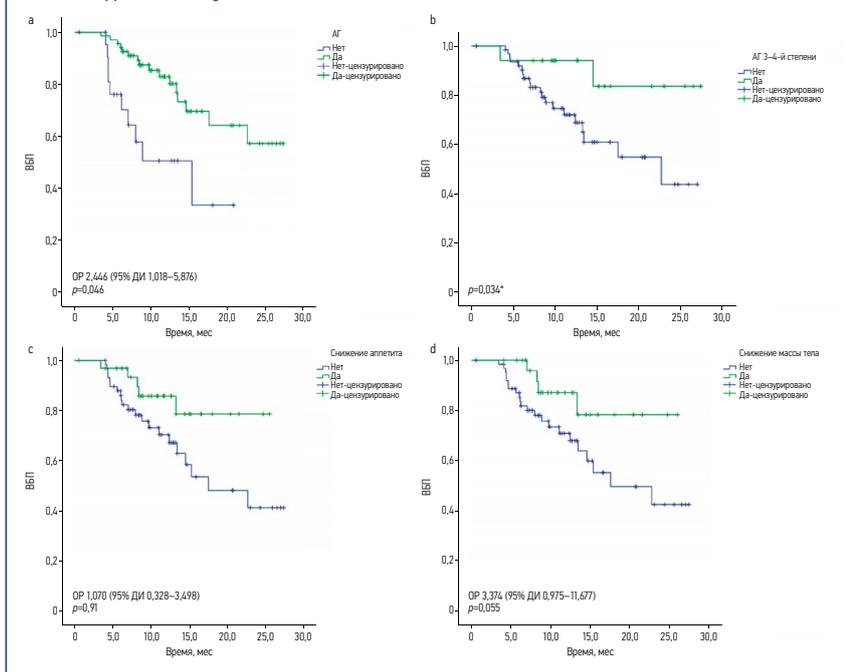
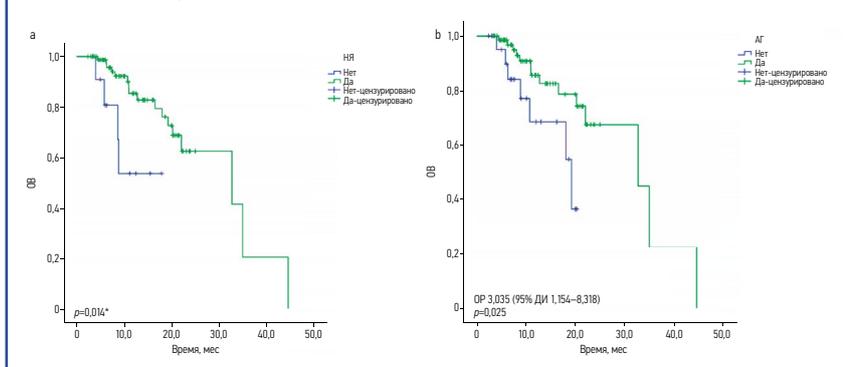


Рис. 2. ОВ больных распространенным ПКР в зависимости от развития НЯ на фоне терапии кабозантинибом: а – любых НЯ (* по данным однофакторного анализа); б – АГ.

Fig. 2. Overall survival of patients with advanced RCC by cabozantinib treatment-emergent AEs: a – any AEs (*according to one-factor analysis); b – hypertension.



Проведен анализ взаимосвязи редукции дозы и перерывов в лечении кабозантинибом с эффективностью терапии. Не выявлено влияния редукции дозы препарата на ЧОО, ВБП и ОВ. Перерыв в лечении у больных, получавших кабозантиниб во 2-й и последующих линиях лечения, ассоциирован со снижением ЧОО с 42,9 до 13,3% ($p=0,027$). Прерывание терапии не оказывало значимого влияния на ВБП и ОВ.

Обсуждение

Кабозантиниб – мощный тирозинкиназный ингибитор (ТКИ) II поколения, подавляющий пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток путем блокады MET, VEGFR2 и AXL [6]. В РКИ II–III фаз доказана эффективность монотерапии кабозанти-

нибом у больных светлоклеточным [2] и папиллярным ПКР, ранее не получавших лечения [7], а также у пациентов с распространенным светлоклеточным раком почки, резистентным к антиангиогенной терапии [1]. На основании результатов, полученных в РКИ, монотерапия кабозантинибом стала стандартным подходом к лечению данных категорий больных.

Эффективность кабозантиниба у 92 неотобраных российских пациентов с диссеминированным ПКР подтверждена в наблюдательном исследовании IV фазы ROSCARCC [3], в рамках которого также проведена оценка безопасности и токсичности монотерапии данным препаратом. НЯ развились у 88,0% больных и достигли 3–4-й степени тяжести в 32,6% случаев, при этом серьезных НЯ не за-

регистрировано. Отмечено незначительное увеличение частоты любых НЯ и НЯ 3–4-й степени тяжести при использовании кабозантиниба у предельных пациентов (90,4 и 34,9% соответственно) по сравнению с больными, получавшими препарат в 1-й линии терапии (66,7 и 11,1% соответственно). НЯ послужили показанием к редукции дозы кабозантиниба в 30,4% и отмене терапии – в 2,2% случаев. В регистрационных исследованиях частота НЯ оказалась выше, чем в серии наблюдений, вошедших в ROSCARCC. В РКИ CABOSUN частота НЯ у пациентов, получавших кабозантиниб в 1-й линии терапии, достигла 99%, тяжелых НЯ – 67% [2]. Среди пациентов, получавших кабозантиниб во 2-й и последующих линиях терапии в рамках РКИ METEOR, частота НЯ достигла 100%, включая 71% НЯ 3–4-й степени тяжести [1]. Частота редукции дозы кабозантиниба в РКИ CABOSUN и METEOR составила 58 и 62%, отмены терапии – 20 и 12% соответственно [1, 2]. Наиболее вероятной причиной лучшего профиля безопасности кабозантиниба в наблюдательном исследовании по сравнению с РКИ является меньшая частота визитов пациентов к врачу и более низкая частота репортирования НЯ в широкой клинической практике. Тем не менее полученные данные, несомненно, свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности монотерапии кабозантинибом у неотобраных больных распространенным ПКР.

Большинство НЯ, описанных у пациентов, получающих кабозантиниб, связано с нарушением микроциркуляции вследствие подавления проангиогенного сигнала и является характерным для всех ТКИ [8–10]. Наиболее распространенными проявлениями токсичности кабозантиниба в исследовании ROSCARCC являлись АГ (75,0%), астения (51,1%), диарея (46,7%) и ладонно-подошвенный синдром (46,7%), самыми частыми тяжелыми НЯ – АГ (18,5%), диарея (6,5%) и ладонно-подошвенный синдром (2,2%). Также у пациентов, включенных в исследование, регистрировались снижение аппетита, уменьшение массы тела, боль в горле и сыпь. Клинически значимого прогрессирования гипотиреоза, развившегося на фоне предшествующей антиангиогенной терапии, не зарегистрировано; новых случаев гипотиреоза при использовании кабозантиниба в 1-й линии лечения не отмечено. Профиль НЯ у неотобраных российских пациентов не отличался от спектра токсичности монотерапии кабозантинибом, описанного в РКИ. Обращают на себя внимание существенные различия частоты отдельных НЯ в популяциях регистрационных исследований METEOR, CABOSUN и программы ROSCARCC. Так, у паци-

ентов, вошедших в РКИ METEOR и CABOSUN, частота диареи оказалась выше по сравнению с выборкой ROSCARCC (75 и 72% соответственно) [1, 2]. Частота АГ у больных, принимавших участие в РКИ, колебалась от 37% в группе кабозантиниба из исследования METEOR до 71,8% в исследовании CABOSUN, слабость зарегистрирована у 59 и 85,9%, ладонно-подошвенный синдром – у 43 и 42,3% пациентов соответственно [1, 2]. Подобные различия могут быть связаны как с особенностями репортирования НЯ в широкой клинической практике, так и с существенной гетерогенностью коморбидного фона в разных популяциях пациентов.

Самыми частыми лабораторными отклонениями, отмеченными на фоне терапии кабозантинибом в исследовании ROSCARCC, стали повышение уровней сывороточных трансаминаз (35,9%) и признаки угнетения функции костного мозга [анемия (14,1%) и тромбоцитопения (10,9%)]. Также менее чем у 10% больных зарегистрированы лейкопения и повышение уровня сывороточного креатинина. Полученные данные не противоречат результатам регистрационных исследований [1, 2].

Новых сигналов по безопасности кабозантиниба в ходе наблюдательной программы не получено. Стандартная симптоматическая терапия позволила добиться высокой частоты продолжения лечения у большинства пациентов с НЯ. Своевременное выявление и коррекция НЯ имеют существенное значение, поскольку, по нашим данным, перемены в терапии кабозантинибом ассоциированы со снижением ЧОО. Кроме того, успешное управление токсичностью позволяет поддерживать хорошее качество жизни в процессе лечения.

На наш взгляд, представляют интерес результаты анализа влияния профиля безопасности и токсичности кабозантиниба на эффективность терапии. АГ оказалась независимым фактором благоприятного прогноза ВВП и ОВ. Также мы отметили повышение ЧОО у пациентов с астенией и снижением массы тела, развившимися в процессе лечения кабозантинибом. При этом снижение массы тела транслировалось в тенденцию к улучшению показателей ВВП наряду с утратой аппетита в процессе терапии.

Несмотря на то, что однозначных данных, свидетельствующих о влиянии развития проявлений токсичности на показатели эффективности антиангиогенного лечения, нет, многие исследователи полагают, что регистрация НЯ может считаться благоприятным фактором прогноза выживаемости больных раком почки, получающих ТКИ. В некоторых сериях наблюдений отмечено значимое увеличение ЧОО и улучшение ОВ у пациентов с тяжелыми гастроинтестинальными и кардиоваскулярными НЯ, а также у больных с астенией 3–4-й степени тяжести и гипотиреозом [8–10].

Принцип противоопухолевого действия кабозантиниба, как и других ТКИ, основан на блокаде ангиогенного сигнала и, как следствие, редукции кровоснабжения опухоли. Системное повреждение микроциркуляторного русла приводит как к ингибированию размножения и распространения опухолевых клеток, так и к повреждению нормальных тканей, обусловленному нарушениями кровоснабжения. Этот тезис может служить не только объяснением взаимосвязи токсичности кабозантиниба с его эффективностью, но и обоснованием неравноценной степени корреляции отдельных НЯ с ЧОО и выживаемостью, поскольку разные органы в норме имеют различную плотность микрососудов и существенно отличаются в отношении резистентности к хронической ишемии.

Наибольшее количество публикаций, посвященных взаимосвязи токсичности и эффективности антиангиогенного лечения, основано на анализе данных по АГ. Возможно, АГ действительно является самым точным биомаркером ожидаемого противоопухолевого действия ТКИ. Однако нельзя исключить влияния на результаты собственно частоты регистрации АГ – одного из самых распространенных НЯ, связанных с антиангиогенной терапией. Некоторым авторам не удалось выявить значимых изменений показателей эффек-

тивности анти-VEGF-терапии в зависимости от регистрации АГ [11, 12]. Однако в других сериях наблюдений [13–15], объединенном анализе четырех исследований [16] и недавнем метаанализе 22 исследований [17] отмечено значимое увеличение ОВ больных ПКР с АГ, развившейся на фоне терапии ТКИ.

Механизм АГ, вызванной ТКИ, сложен. Прежде всего АГ может быть результатом структурного и функционального разрежения сосудов [18]. В норме активация рецептора VEGF-2 стимулирует продукцию оксида азота (NO). Поэтому блок VEGFR может приводить к снижению биодоступности NO с последующим сужением сосудов и повышением артериального давления. NO также участвует в контроле почечной гемодинамики, тубулогломерулярной связи, высвобождении ренина и симпатических транснамиттеров, а также канальцевом транспорте ионов. Снижение NO способно индуцировать задержку воды и натрия и, как следствие, – развитие АГ [19]. Кроме того, ТКИ повышают уровень вазоконстрикторов в плазме, а также вызывают непосредственное повреждение почечного эпителия и протеинурию, что может вносить свой вклад в длительно сохраняющуюся АГ [20].

С клинической точки зрения АГ, развивающаяся в ранние сроки после старта антиангиогенной терапии, представляет собой наиболее удобный биомаркер, позволяющий прогнозировать ожидаемую эффективность терапии и способный повлиять на решение о целесообразности продолжения проводимого антиангиогенного лечения. Следует подчеркнуть, что достижение АГ не является вторичной целью терапии кабозантинибом. До старта лечения необходима оценка рисков кардиоваскулярных осложнений и, при необходимости, коррекция имеющихся отклонений артериального давления от нормы, а также поддержание его целевых значений в процессе терапии путем назначения антигипертензивных препаратов для сохранения интенсивности дозового режима монотерапии кабозантинибом и поддержания удовлетворительного качества жизни. Назначение антигипертензивных препаратов не снижает эффективность ТКИ [21]. Более того, показано, что ингибиторы рецепторов ангиотензина индуцируют апоптоз и ингибируют пролиферацию клеток ПКР *in vitro* [22], что потенциально может обеспечить синергизм противоопухолевого действия ТКИ и антигипертензивной терапии.

Выявление факторов риска, активная диагностика НЯ и их адекватная коррекция путем адаптации дозового режима кабозантиниба и назначения симптоматической терапии являются залогом длительного эффективного лечения пациентов с распространенными формами ПКР.

Заключение

В наблюдательном исследовании ROSCARCC подтвержден приемлемый профиль безопасности монотерапии кабозантинибом у больных распространенным ПКР. Частота НЯ составляет 88,0%, включая 32,6% НЯ 3–4-й степени тяжести. Обусловленная токсичностью редукция дозы кабозантиниба требуется в 30,4%, перерывы в лечении – в 16,3%, прекращение терапии – в 2,2% наблюдений. Наиболее распространенными НЯ являются АГ (75,0%), астения (51,1%), диарея (46,7%) и ладонно-подошвенный синдром (46,7%), самыми частыми тяжелыми НЯ – АГ (18,5%), диарея (6,5%) и ладонно-подошвенный синдром (2,2%). Самые частые лабораторные отклонения, отмеченные на фоне терапии кабозантинибом, – повышение уровней сывороточных трансаминаз (35,9%), анемия (14,1%) и тромбоцитопения (10,9%). Новых сигналов по безопасности кабозантиниба в ходе наблюдательной программы не получено. Отмечено достоверное увеличение ВВП и ОВ пациентов с АГ, развившейся на фоне проводимого 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.

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (протокол от 28.02.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Blokhin National Medical Research Center of Oncology (protocol dated 28.02.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:917-27.
- Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:591-7.
- Волкова М.И., Калпинский А.С., Меньшиков К.В., и др. Эффективность и безопасность кабозантиниба у пациентов с распространенным почечноклеточным раком: российское многоцентровое наблюдательное исследование. *Онкоурология.* 2023;19 [Volkova MI, Kalpinskiy AS, Men'shikov KV, et al. Effektivnost' i bezopasnost' kabozantiniba u patsientov s rasprostranennym pochechnokletochnym rakom: rossiiskoe mnogotsentrovoye nablyudatel'noye issledovaniye. *Onkourologiya.* 2023;19 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9776-2023-19-1-1-00
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026
- Cancer Therapy evaluation Program. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Accessed: 10.12.2022.
- Trusolino L, Pugliese L, Comoglio PM. Interactions between scatter factors and their receptors: hints for therapeutic applications. *FASEB J.* 1998;12:1267-80.
- Pal SK, Tangen C, Thompson YM, et al. Sunitinib versus cabozantinib, crizotinib or savolitinib in metastatic papillary renal cell carcinoma (pRCC): Results from the randomized phase II SWOG 1500 study. *J Clin Oncol.* 2021;39(6_suppl.):270.
- Di Fiore F, Rigal O, Ménager C, et al. Severe clinical toxicities are correlated with survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib and sorafenib. *Br J Cancer.* 2011;105:1811-3.
- Rixe O, Billemont B, Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of Sunitinib activity. *Ann Oncol.* 2007;18:1117-25.
- Buda-Nowak A, Kucharz J, Dumnicka P, et al. Sunitinib-induced hypothyroidism predicts progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients. *Med Oncol (Northwood, London, England).* 2017;34(4):68.
- Goldstein D, Rosenberg JE, Figlin RA, et al. Is change in blood pressure a biomarker of pazopanib and sunitinib efficacy in advanced/metastatic renal cell carcinoma? *Eur J Cancer.* 2016;53:96-104.
- Fukuda H, Kondo T, Iida S, et al. Treatment-related deterioration of renal function is associated with the antitumor efficacy of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2016;34(8):338.e331-9.
- Li Y, Li S, Zhu Y, et al. Incidence and risk of sorafenib-induced hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2014;16(3):177-85.
- Szmit S, Langiewicz P, Znierek J, et al. Hypertension as a predictive factor for survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib after progression on cytokines. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(1):18-25.
- Rini BI, Garrett M, Poland B, et al. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(5):491-504.
- Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:763-73.
- Liu Y, Zhou L, Chen Y, et al. Hypertension as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 2019;19(1):49.
- Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol.* 2008;19(11):1955-61.
- Robinson ES, Khankin EV, Karumanchi SA, Humphreys BD. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol.* 2010;30(6):591-601.
- Kappers MH, Smedts FM, Horn T, et al. The vascular endothelial growth factor receptor inhibitor sunitinib causes a preeclampsia-like syndrome with activation of the endothelin system. *Hypertension.* 2011;58(2):295-302.
- Langenberg MH, van Herpen CM, De Bono J, et al. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of Cediranib in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6152-9.
- Izzedine H, Derosa L, Le Teuff G, et al. Hypertension and angiotensin system inhibitors: impact on outcome in sunitinib-treated patients for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2015;26(6):1128-33.



Статья поступила в редакцию / The article received: 10.04.2023
Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023

OMNIDOCTOR.RU

Редкие гистологические подтипы рака мочевого пузыря в клинической практике: серия наблюдений

А.А. Пайчадзе, С.А. Голубева, М.А. Камалова✉

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

Аннотация

Неуротелиальные опухоли составляют менее 5% всех злокачественных новообразований мочевого пузыря. К неуротелиальным типам относится прежде всего плоскоклеточный рак, который часто встречается в странах Ближнего Востока (около 30% всех случаев рака мочевого пузыря – РМП), обусловленный распространением шистосоматоза. Железистый тип является 2-м наиболее распространенным неуротелиальным морфологическим вариантом и включает 5 подтипов опухоли (кишечный, муцинозный, перстневидно-клеточный, смешанный и аденокарциному, без других указаний). Нейроэндокринный вариант подразделяется на 4 подгруппы (мелкоклеточные, крупноклеточные, высокодифференцированные и параганглиомы), из них мелкоклеточный является наиболее частым, но встречается редко и составляет только около 1% всех случаев РМП. В статье описаны клинические случаи трех редких подтипов РМП: плоскоклеточный, железистый, нейроэндокринный варианты. В первом клиническом случае описано радикальное излечение пациента с перстневидноклеточным РМП: на I этапе проведена цистпростатвезикулэктомия с пластикой мочевого пузыря сегментом тонкой кишки по Брикеру с расширенной тазовой лимфаденэктомией, на II этапе – адъювантное лекарственное лечение по схеме XELOX в объеме 8 курсов. Во втором клиническом случае описана ситуация лечения метастатического нейроэндокринного подтипа РМП, в лечении которого использовались схемы: EP (этопозид + цисплатин), карбоплатин + иринотекан, GemOx (гемцитабин + оксалиплатин). В третьей клинической ситуации описан случай плоскоклеточного РМП, в лечении которого на I этапе проведено лекарственное лечение по схеме GC, на II этапе – цистпростатвезикулэктомия с расширенной лимфаденэктомией с кишечной ортотопической пластикой, при прогрессировании по результатам контрольного обследования проведено лекарственное лечение по схеме GC. Несмотря на то, что неуротелиальные подтипы РМП встречаются очень редко, в настоящее время проводится исследование эффективности иммунотерапии и таргетной терапии в лечении данной когорты пациентов.

Ключевые слова: неуротелиальные подтипы рака мочевого пузыря, мелкоклеточный рак, муцинозная аденокарцинома мочевого пузыря, плоскоклеточный рак мочевого пузыря

Для цитирования: Пайчадзе А.А., Голубева С.А., Камалова М.А. Редкие гистологические подтипы рака мочевого пузыря в клинической практике: серия наблюдений. Современная Онкология. 2023;25(2):229–235. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202185

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Rare histological subtypes of bladder cancer in clinical practice: a case series

Anna A. Paichadze, Sofia A. Golubeva, Milyausha A. Kamalova✉

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

Abstract

Non-urothelial tumors account for less than 5% of all bladder malignant neoplasms. The most common non-urothelial tumor is squamous cell carcinoma, often found in the Middle East (about 30% of all cases of bladder cancer – BC) due to the spread of schistosomiasis. The glandular type is the second most common non-urothelial morphological variant; it includes 5 tumor subtypes (intestinal, mucinous, signet ring cell, mixed, and adenocarcinoma not otherwise specified). The neuroendocrine variant is divided into 4 subgroups (small cell, large cell, highly differentiated, and paragangliomas), of which small cell is the most common, though still rare, and accounts for only about 1% of all BCs. The article presents the clinical cases of three rare BC subtypes: squamous cell, glandular, and neuroendocrine. In the first clinical case, a radical cure of a patient with signet ring cell BC was described: at the first stage, the bladder, prostate, and vesicles were removed with a cystoplasty using a small intestine segment according to the Bricker technique with an extended pelvic lymph node dissection; the second stage included 8 courses of adjuvant drug treatment according to the XELOX regimen. In the second clinical case, the treatment of the metastatic neuroendocrine BC was described using the following regimens: EP (etoposide + cisplatin), carboplatin + irinotecan, GemOx (gemcitabine + oxaliplatin). The third clinical case described a patient with bladder squamous cell carcinoma. The stage I treatment was based on the GC regimen; at stage II, the bladder, prostate, and vesicles were removed with intestinal orthotopic cystoplasty and extended lymph node dissection; due to progression revealed during the follow-up examination, the patient received another GC course. Although non-urothelial BCs are very rare, studies are currently being conducted on the effectiveness of immunotherapy and targeted therapy in treating this cohort of patients.

Keywords: non-urothelial subtypes of bladder cancer, small cell carcinoma, mucinous adenocarcinoma of the bladder, squamous cell carcinoma of the bladder

For citation: Paichadze AA, Golubeva SA, Kamalova MA. Rare histological subtypes of bladder cancer in clinical practice: a case series. Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):229–235. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202185

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Камалова Милиауша Анасовна** – клин. ординатор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: milyausha.kamalova.97@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0495-8585

Пайчадзе Анна Александровна – канд. мед. наук, зав. отд. комбинированных методов лечения №1 МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-7912-8055

Голубева Софья Артемовна – врач-онколог отд.-ния комбинированных методов лечения №1 МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

✉ **Milyausha A. Kamalova** – Clinical Resident, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: milyausha.kamalova.97@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0495-8585

Anna A. Paichadze – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-7912-8055

Sofia A. Golubeva – Oncologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre

В структуре онкологических заболеваний рак мочевого пузыря (РМП) занимает 11-е место в мире [1]. Во всем мире стандартизованный по возрасту коэффициент смертности (на 100 тыс. населения) составляет 3,2 для мужчин и 0,9 – для женщин [2]. В структуре онкологической заболеваемости населения России РМП занимает 9-е место среди мужчин и 16-е – среди женщин. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 13,2 для мужчин и 2,3 – для женщин. Сохраняется тенденция к постоянному увеличению числа заболевших. В России с 2011 по 2021 г. распространенность пациентов с диагнозом РМП выросла с 58,4 до 80,0 на 100 тыс. населения [3].

В классификации гистологических типов существует категория «инвазивный уротелиальный рак с дивергентной дифференцировкой», которая рассматривается как рак уротелия с наличием других морфологических типов дифференцировки. Данная классификация в зависимости от патоморфологической оценки подразделяется на уротелиальный и неуротелиальный варианты.

Неуротелиальные опухоли составляют менее 5% всех злокачественных новообразований мочевого пузыря [4]. К неуротелиальным типам относится прежде всего плоскоклеточный рак, который часто встречается в странах Ближнего Востока (около 30% всех случаев РМП), обусловленный распространением шистосоматоза [5]. Микроскопически характеризуется наличием кератиновых жемчужин, межклеточных мостиков и кератогиалиновых гранул [6]. Макроскопически это обычно монофокальные опухоли большого размера, сходные с лейкоплакией и преимущественно расположенные в треугольнике мочевого пузыря [7].

Железистый тип является 2-м наиболее распространенным неуротелиальным морфологическим вариантом [8] и включает 5 подтипов опухоли (кишечный, муцинозный, перстневидно-клеточный, смешанный и аденокарциному, без других указаний) [9]. Нейроэндокринный вариант подразделяется на 4 подгруппы (мелкоклеточные, крупноклеточные, высокодифференцированные и параганглиомы), из них мелкоклеточный является наиболее частым, но встречается редко и составляет только около 1% всех случаев РМП [10].

Во многих странах стандартом лечения мышечно-инвазивного РМП при T2-4aN0N0 является радикальная цистэктомия с тазовой лимфодиссекцией в сочетании или без неoadъювантной химиотерапии [11]. Несмотря на радикальность лечения, риск развития рецидивов остается очень высоким, особенно для мышечно-неинвазивного РМП – 50–60%, тогда как для мышечно-инвазивной формы составляет 30% случаев. На момент установки диагноза 10–15% пациентов уже имеют отдаленные метастазы [12].

Стандартов противоопухолевого лекарственного лечения больных с редкими гистологическими подтипами РМП в реальной клинической практике нет.

Первичная перстневидноклеточная карцинома (PSRCC) мочевого пузыря является относительно редким подтипом аденокарциномы и составляет всего 0,24–2% всех первичных эпителиальных опухолей мочевого пузыря. Гистопатогенез первичных муцин-продуцирующих аденокарцином, включая перстневидноклеточный рак, остается неясным, поскольку в мочевом пузыре отсутствует как столбчатый, так железистый эпителий. Многие исследователи предположили, что метапластический потенциал уротелия имеет два различных паттерна. Прогрессирующая инвагинация гиперпластических эпителиальных почек в собственную пластинку (гнездо фон Брунна) приводит к образованию кистозного цистита. Последующая метаплазия уротелиальной оболочки внутри этих кист до столбчатых клеток, продуцирующих муцин, приводит к образованию железистого цистита, который является предраковым поражением.

В литературе сообщается о нескольких эффективных методах лечения, включая внутриартериальную химиотерапию цисплатином и метотрексатом и лучевую терапию или только лучевую терапию после цистэктомии. Пациенты с муцинозной аденокарциномой плохо отвечают на лечение препарата-

ми платины, но получают значительную клиническую пользу от схем лечения, применяемых при раке толстой кишки [13].

Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (SCNEC) мочевого пузыря – высококачественная низкодифференцированная NEC эпителиального происхождения, гистологически и иммуногистохимически соответствующая аналогам, и в 50% случаев сочетается с уротелиальным, плоскоклеточным или железистым раком [14].

Радикальная цистэктомия в комбинации с химиотерапией (адъювантной или неoadъювантной), включающей препараты платины, может использоваться в целях улучшения показателей общей выживаемости при SCNEC мочевого пузыря [15]. При ретроспективном анализе историй болезни 25 пациентов с данным видом опухоли М. Quek и соавт. выявили значительное улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости у больных, получивших комбинированное лечение, по сравнению с только хирургическим [2].

С. Lohrisch и соавт. ретроспективно проанализировали 14 случаев SCNEC мочевого пузыря I–III стадии у больных, получавших комбинированную химиолучевую терапию. Препараты платины явились основой химиотерапевтических режимов. Общая 2- и 5-летняя выживаемость составили 70 и 44% соответственно [16].

При метастатических формах лечение основано на проведении паллиативной химиотерапии. Схемы лечения на основе препаратов платины и этопозиды составляют основу противоопухолевой терапии. Также возможны комбинация и чередование цисплатина с этопозидом, ифосфамида – с доксорубицином или доксорубицина, циклофосфамида и винкристина [17].

Существует ограниченное количество данных по лечению плоскоклеточного немышечно-инвазивного РМП, учитывая его склонность проявляться как мышечно-инвазивный РМП. Существует ретроспективный анализ 22 пациентов с обнаруженным плоскоклеточным немышечно-инвазивным вариантом РМП, которые получали лечение внутрипузырной БЦЖ; у 7 из этих пациентов отмечена плоскоклеточная дифференцировка [18]. По сравнению с когортой из 144 пациентов с уротелиальным РМП высокой степени у пациентов с вариативной гистологией среднее время до прогрессирования до мышечно-инвазивного типа составило 19,8 мес по сравнению с 56 мес ($p=0,0001$). Частота заболевания T1 или ниже является еще более редким событием для плоскоклеточного подтипа. Анализ SEER, проведенный с участием 12 311 пациентов, которым в период с 1988 по 2006 г. выполнена радикальная цистэктомия, показал, что в 614 (5%) случаях наблюдался небиларциальный подтип, и из них только 22 (3,6%) случая оказались T1 [19]. Ретроспективный анализ 188 случаев плоскоклеточного подтипа рака мочевого пузыря высокой степени дифференцировки T1 описал 20% пациентов, которым проведена немедленная радикальная цистэктомия, и 80%, которые получили начальное лечение с помощью трансуретральной резекции (ТУР) и внутрипузырной БЦЖ в попытке сохранения мочевого пузыря [20]. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 52%, а наличие чистого SCC или лимфоваскулярной инвазии стало независимым предиктором худшей 3-летней безрецидивной выживаемости (44% против 60%; $p=0,04$) и выживаемости без прогрессирования (68% против 80%; $p=0,004$) по сравнению с пациентами без какого-либо фактора риска. По этим причинам рассмотрение вопроса о цистэктомии должно проводиться раньше в течение заболевания при чистом плоскоклеточном подтипе по сравнению с уротелиальным РМП даже до того, как заболевание станет мышечно-инвазивным.

Клиническое наблюдение 1

Пациент X., 58 лет, считает себя больным с июня 2021 г., когда отметил появление затруднения при мочеиспускании. По поводу ухудшения качества мочеиспускания и появления примеси крови в моче планировал обратиться к урологу по месту жительства, однако заболел новой коронавирусной инфекцией. В августе этого же года повторно отметил при-

месь крови, затрудненное мочеиспускание, по поводу чего обратился в негосударственное медицинское учреждение, где по данным ультразвукового исследования (УЗИ) малого таза от 08.09.2021 в шейке мочевого обнаружена экзофитная опухоль размером 4×2 см. Для дообследования и выработки тактики лечения пациент обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». При комплексном обследовании в условиях стационара урологического отделения данных за регионарное и отдаленное метастазирование не получено. По данным компьютерной томографии (КТ) органов малого таза (ОМТ) от 10.09.22 обнаружено солидное образование с выраженным ограничением диффузии, интенсивно накапливающее контрастный препарат, аксиальными размерами 31×21 мм (рис. 1).

В условиях онкоурологического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» 14.09.2021 выполнена ТУР мочевого пузыря. При морфологическом и иммуногистохимическом исследовании: морфологическая и иммуногистохимическая картина соответствует аденокарциноме кишечного типа, частично – муцинозной. Тактика лечения обсуждена на межотделенческом консилиуме. Учитывая морфологическую структуру, характер и распространенность опухолевого процесса, отсутствие данных за регионарное и отдаленное метастазирование, состояние по шкале ECOG, пациенту рекомендовано хирургическое лечение.

Так, 14.10.2021 выполнены цистпростатвезикулэктомия с пластикой мочевого резервуара сегментом тонкой кишки по Брикеру, расширенная тазовая лимфаденэктомия (ЛАЭ). При плановом морфологическом исследовании: муцинозная аденокарцинома мочевого пузыря с наличием перстневидных клеток pT4N1M0 LIV0 Pn1 R0. В 1 из 5 исследованных лимфатических узлов (№5) определяется метастаз аденокарциномы кишечного типа, без инвазии в капсулу лимфатического узла. В остальных (№5–11, 13) исследованных лимфоузлах (21 узел) метастазов нет, отмечаются гистиоцитоз синусов, фиброз и отложения микрокальцинатов, очаговое жировое замещение.

Тактика лечения обсуждена на онкологическом консилиуме. С учетом морфологической структуры опухоли и распространенности опухолевого процесса рекомендовано проведение адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) по схеме mFOLFOX6 (оксалиплатин 85 мг/м² в виде 3-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² внутривенно в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м² внутривенно струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м² по 1200 мг/м² в сутки) каждые 2 нед или XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки в 1–14-й дни каждые 3 нед).

С 11.2021 по 01.2022 проведено 3 курса АПХТ по схеме XELOX без нежелательных явлений. По результатам контрольного обследования 01.2022, 03.2022 – без признаков рецидива и прогрессирования.

Пациенту Х. с 01.2022 по 05.2022 проведено 8 курсов АПХТ по схеме XELOX. По результатам контрольного обследования (магнитно-резонансная томография – МРТ ОМТ от 12.09.2022): без признаков рецидива.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Н., 56 лет, считает себя больным с мая 2021 г. При амбулаторном обследовании по поводу макрогематурии диагностирована опухоль мочевого пузыря. В условиях ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» г. Москвы проведена ТУР мочевого пузыря (20.08.2022). В удаленном препарате – карцинома смешанного строения: инвазивная уротелиальная карцинома High-grade и мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома pT2a.

Для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения пациент обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии».

Больному выполнено дообследование: КТ органов грудной клетки и брюшной полости (29.09.2021): очаг разрежения в IX ребре, без признаков деструкции, доброкачествен-

Рис. 1. КТ ОМТ от 10.09.2022: солидное образование с выраженным ограничением диффузии, интенсивно накапливающее контрастный препарат, аксиальными размерами 31×21 мм.
Fig. 1. Pelvic computed tomography (CT) dated 10.09.2022: a contrast-enhancing mass with a pronounced diffusion restriction and axial dimensions of 31×21 mm.



Рис. 2. МРТ ОМТ от 14.10.2021: опухолевое образование неправильной формы с нечеткими неровными контурами со смешанным характером роста. Размер эндофитного компонента – 40×21 мм, размер экзофитного компонента – 8×6 мм.
Fig. 2. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) dated 14.10.2021: tumor mass of irregular shape with ill-defined uneven contours with a mixed growth pattern. The size of the endophytic component is 40×21 mm, and the size of the exophytic component is 8×6 mm.

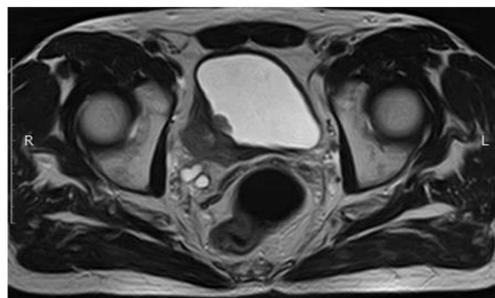
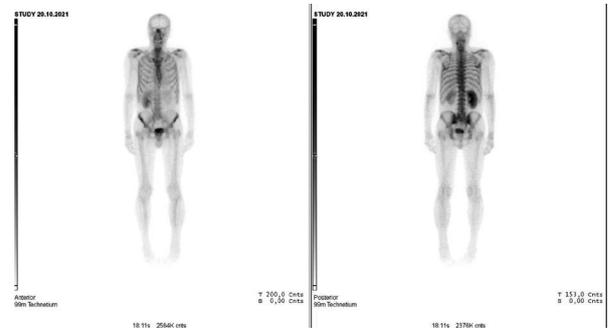


Рис. 3. Сцинтиграфия скелета от 20.10.2021: мультифокальное метастатическое поражение костей скелета.
Fig. 3. Bone scintigraphy dated 20.10.2021: multifocal metastatic bone lesions.



ного характера. Аномалия развития в виде наличия шейных ребер (С_{VII} с обеих сторон).

МРТ органов большого таза – ОБП (14.10.2021): По задне-правой стенке мочевого пузыря, в том числе на уровне устья правого мочеточника, визуализируется опухолевое образование неправильной формы с нечеткими неровными контурами со смешанным характером роста. Размер эндофитного компонента 40×21 мм, размер экзофитного компонента – 8×6 мм. Образование вовлекает всю толщу стенки с распространением процесса в паравезикальную клетчатку. Получена МР-картина Сг. мочевого пузыря с выходом процесса за пределы стенки. Удвоение правого мочеточника, уретероэктазия справа. Гиперплазия предстательной железы с наличием участка измененного МР-сигнала в транзитной зоне левой доли (PI-RADS-4). Метастазы в кости таза. В сравнении с данными исследованиями от 27.08.2021 отмечается отрицательная динамика (рис. 2).

Сцинтиграфия скелета (20.10.2021): отмечены аномалии распределения радиофармпрепарата (РФП) в ко-

Рис. 4. МРТ ОМТ от 14.10.2021 в сравнении с МРТ от 27.12.2021. Состояние после 3-го курса лекарственного лечения по схеме EP: опухолевое образование неправильной формы с четкими неровными контурами со смешанным характером роста размерами до 14×11 мм с внутрисветовым компонентом.
Fig. 4. Pelvic MRI dated 14.10.2021 in comparison with MRI dated 27.12.2021. State after the 3rd course of drug treatment according to the EP regimen: tumor mass of irregular shape with ill-defined uneven contours with a mixed growth pattern up to 14×11 mm with an intraluminal component.

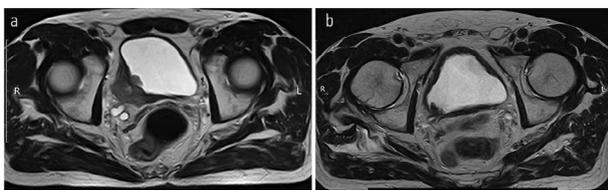


Рис. 5. МРТ ОМТ от 27.12.2021 в сравнении с МРТ от 24.03.2022. Состояние после 6-го курса лекарственного лечения по схеме EP: отсутствие опухолевого роста.
Fig. 5. Pelvic MRI dated 27.12.2021 in comparison with MRI dated 24.03.2022. State after the 6th course of drug treatment according to the EP regimen: no tumor growth.

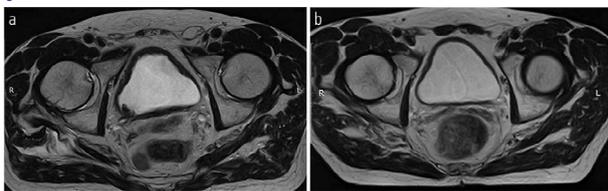


Рис. 6. МРТ ОМТ от 07.06.2022. Состояние после 6-го курса лекарственного лечения по схеме EP. Состояние в процессе МХТ препаратом этопозид.
Fig. 6. Pelvic MRI dated 07.06.2022. State after the 6th course of drug treatment according to the EP regimen. Monotherapy with etoposide is ongoing.

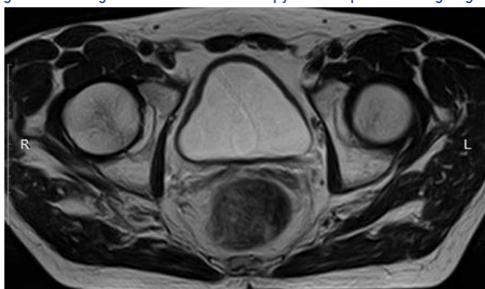


Рис. 7. МРТ ОМТ от 07.06.2022 в сравнении с МРТ ОМТ от 18.08.2022. Состояние после 6-го курса лекарственного лечения по схеме EP. Состояние в процессе МХТ препаратом этопозид: появление узлового образования округлой формы с бугристыми контурами.
Fig. 7. Pelvic MRI dated 07.06.2022 in comparison with pelvic MRI dated 18.08.2022. State after the 6th course of drug treatment according to the EP regimen. MCT with etoposide is ongoing. A rounded nodule with bulging contour appeared.

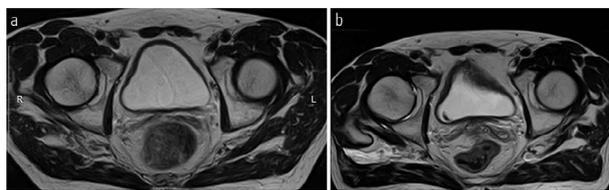
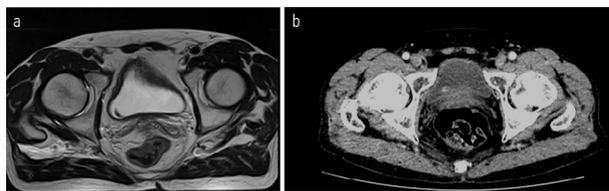


Рис. 8. МРТ ОМТ от 18.08.2022 в сравнении КТ ОМТ от 02.11.2022. Состояние после 3 курсов лекарственного лечения по схеме карбоплатин + иринотекан.
Fig. 8. Pelvic MRI dated 18.08.2022 in comparison with pelvic CT dated 02.11.2022. State after 3 courses of drug treatment with carboplatin + irinotecan.



стях: участок повышенного накопления РФП в проекции задне-бокового отрезка VII ребра слева, участок повышенного накопления РФП в проекции заднего отрезка IX ребра слева, диффузно неравномерное распределение РФП без четких очаговых зон в костях таза и в крестце.

С целью уточнения природы выявленных аномалий и оценки распространенности поражения скелета пациенту рекомендовано выполнить совмещенную однофотонную эмиссионную томографию-КТ скелета (рис. 3).

Однофотонная эмиссионная томография-КТ (20.10.2021): выявленные изменения в костях таза и крестце соответствуют мультифокальному метастатическому поражению. Изменения в IX ребре слева доброкачественного генеза.

В условиях МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» в результате пересмотра препарата операционного материала установлено, что морфологическая картина соответствует мелкоклочковому варианту нейроэндокринного рака. Взятые специфичные для нейроэндокринного рака опухолевые маркеры (31.10.2021): винилминдалевая кислота – 2,0; гомованилиновая кислота – 1,4; 5-оксииндолуксусная кислота – 1,6; хромогранин А – 1,8; нейронспецифическая енолаза – 27,21; серотонин – 24,5.

Принимая во внимание анамнез заболевания, результаты инструментальных методов диагностики и морфологическую структуру опухоли, выставлен диагноз – «нейроэндокринная опухоль мочевого пузыря рT2aN0M0.

Индекс Ki 67 – 80%. Состояние после ТУР мочевого пузыря 20.08.2021. Прогрессирование от 10.2021 mts oss». Тактика лечения обсуждена на межотделенческом консилиуме. Учитывая морфологическую структуру опухоли и распространенность опухолевого процесса, рекомендовано проведение АПХТ по схеме EP (этопозид 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни, цисплатин 75 мг/м² внутривенно в 1-й день 21-дневного цикла) с последующим контрольным обследованием и определением дальнейшего лечения.

Пациенту Н. с 11.2021 по 03.2021 проведено 6 курсов АПХТ по схеме EP. По результатам контрольного обследования отмечена выраженная положительная динамика в виде отсутствия опухолевого роста перивезикально и в полости мочевого пузыря (МРТ ОМТ от 24.03.2022); рис. 4, 5. Очаговые изменения костей скелета без динамики (сцинтиграфия скелета от 25.03.2022). Онкомаркеры (27.12.2021): винилминдалевая кислота – 5,3; гомованилиновая кислота – 5,8; 5-оксииндолуксусная кислота – 4,5; хромогранин А – 0,96; нейронспецифическая енолаза – 13,48; серотонин – 29,7. Учитывая выраженный положительный эффект на фоне ранее проводимого лечения, морфологическую структуру опухоли, рекомендована монокимиотерапия (МХТ) препаратом этопозид (100 мг 1–10-й дни, курс 21 день) до прогрессирования или неприемлемой токсичности с контрольным обследованием через 3 курса.

В июне 2022 г. выполнено контрольное обследование, МРТ ОМТ: на полученных МРТ в сравнении с обследованием от 24.03.2022 без существенной динамики. Пациент оставлен на МХТ препаратом этопозид (рис. 6).

По результатам контрольного обследования от августа 2022 г. (МРТ ОМТ от 18.08.2022): в сравнении с данными от 07.06.2022 отмечается картина отрицательной динамики в отношении появления по задне-правой стенке мочевого пузыря на расстоянии до 11 мм от уретры узлового образования округлой формы с бугристыми контурами, с истинным ограничением диффузии и интенсивным контрастированием, размерами до 6×6 мм; характер роста образования смешанный; наружный контур стенки четкий ровный (рис. 7).

Клиническая ситуация обсуждена на онкологическом консилиуме, рекомендована смена режима лекарственного лечения на схему карбоплатин АUC 5 + иринотекан 65 мг/м² внутривенно в 1 и 8-й дни.

С 08.2022 начал получать полихимиотерапию (ПХТ) по схеме: карбоплатин + иринотекан. По данным контрольного обследования 18.08.2022 отрицательная динамика в виде увеличения размеров метастатических очагов в костях таза, наибольшими размерами в левой подвздошной кости на уровне тазобедренного сустава до 25×23 мм (ранее до 17×15 мм), в крыле правой подвздошной кости до 36×18 мм (ранее до 15×7 мм), в боковой массе крестца слева до 24×26 мм (ранее до 18×14 мм); рис. 8. Обсужден на консилиуме №91016 от 09.11.2022, рекомендовано: проведение паллиативной лучевой терапии последовательно на область правой и левой половины таза в разовой очаговой дозе (РОД) 6,5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 26 Гр.

С 25.11.2022 по 30.11.2022 проведена паллиативная дистанционная лучевая терапия на область левой половины таза в РОД 6,5 Гр 1 раз в сутки ежедневно до СОД 26 Гр.

С 14.12.2022 по 19.12.2022 проведена паллиативная дистанционная лучевая терапия на область правой половины таза в РОД 6,5 Гр 1 раз в сутки ежедневно до СОД 26 Гр.

С 08.2022 по 22.12.2022 проведено 6 курсов лекарственного лечения по схеме карбоплатин + иринотекан. По результатам контрольного обследования от 01.2023: отрицательная динамика в виде увеличения размера очагов в костях скелета: в левой подвздошной кости до 29×25 мм (ранее до 25×23 мм) и 38×26 мм (ранее до 33×25 мм), в крыле подвздошной кости до 56×19 мм (ранее 27×22 мм), в боковой массе крестца слева до 28×23 мм (ранее 27×22 мм) и появления новых мелких очагов в бедренных костях до 5 мм и в телах L_{II-IV} позвонков диаметром до 3 мм; билобарного очагового поражения печени: в S2 – до 20×23 см, на границе S2|3 – до 13×15 см, в S6 – 8×11 мм (рис. 9, 10).

В связи с прогрессированием на фоне данной схемы лекарственного лечения рекомендовано проведение 3-й линии паллиативного лекарственного лечения по схеме на гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 15-й дни + оксалиплатин 85 мг/м² в 1, 15-й дни, цикл 28 дней.

Наблюдение продолжается.

Клиническое наблюдение 3

Пациент А., 51 год, болен с июля 2021 г. При профилактическом осмотре при выполнении УЗИ ОМТ выявлено образование в мочевом пузыре. По данным МРТ ОБП (07.2021): образование в околопузырной клетчатке с прорастанием до слизистого слоя – 25 мм (рис. 11). Заболевание мочевого пузыря – сT4N1M1. Выполнена трансректальная пункция образования. При гистологическом исследовании образование трактовалось как низкодифференцированный неорогевевающий плоскоклеточный рак.

Клиническая ситуация обсуждена на межотделенческом консилиуме, принято решение о проведении ПХТ по схеме CG (цисплатин 70 мг/м² внутривенно в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед). С октября 2021 по февраль 2022 г. проведено 4 курса ПХТ по упомянутой схеме. По результатам контрольного обследования (комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская КТ): отрицательная динамика в виде увеличения метаболической активности в парааортальных, подвздошных, околопузырных лимфатических узлах – метаболическое прогрессирование. Данная ситуация повторно обсуждена на онкологическом консилиуме, рекомендовано: цистпростатвезикулэктомии с ЛАЭ.

Выполнено хирургическое вмешательство 25.03.2022 в объеме цистпростатвезикулэктомии с расширенной ЛАЭ с кишечной ортотопической пластикой. Пациент оставлен под динамическое наблюдение.

В августе 2022 г. при контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метаболитического активного очага в IX ребре слева, гиперметаболических очагов в лимфатических узлах параректальной и паракавальной группы брюшной полости.

Пациент повторно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» в сентябре 2022 г.

Рис. 9. КТ органов брюшной полости от 02.11.2022 в сравнении с КТ от 11.01.2022. КТ-картина билобарного очагового поражения печени: в S2 – до 20×23 см, на границе S2|3 – до 13×15 см, в S6 – 8×11 мм.
Fig. 9. Abdominal CT scan dated 02.11.2022 in comparison with CT scan dated 11.01.2022. Bilobar focal lesions of the liver: in S2 – up to 20×23 cm, at the border of S2|3 – up to 13×15 cm, in S6 – 8×11 mm.

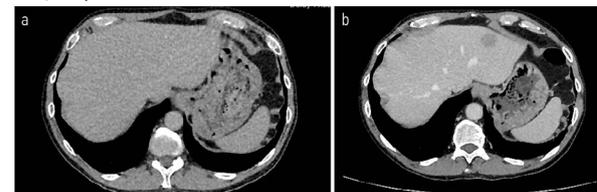


Рис. 10. КТ органов брюшной полости от 02.11.2022 в сравнении с КТ от 11.01.2022. КТ-картина билобарного очагового поражения печени: в S2 – до 20×23 см, на границе S2|3 – до 13×15 см, в S6 – 8×11 мм.
Fig. 10. Abdominal CT scan dated 02.11.2022 in comparison with CT scan dated 11.01.2022. Bilobar focal lesions of the liver: in S2 – up to 20×23 cm, at the border of S2|3 – up to 13×15 cm, in S6 – 8×11 mm.

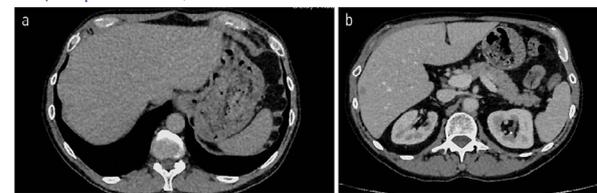
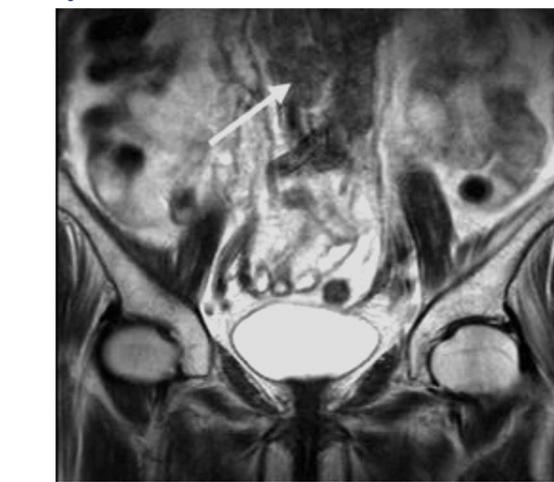


Рис. 11. МРТ брюшной полости во фронтальной плоскости (T2-взвешенное изображение). Конгломерат увеличенных (> 5 см) лимфатических узлов в парааортальной области справа (стрелка).
Fig. 11. Abdominal MRI of the abdomen, frontal view (T2-weighted image). A conglomerate of enlarged (>5 cm) lymph nodes in the para-aortic region on the right (arrow).



Принимая во внимание распространенность заболевания, морфологическое строение опухоли, объем и сроки после ранее проведенного лечения, данные комплексного обследования, принято решение о проведении ПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5–7 с последующим контрольным обследованием. После 3 курсов ПХТ по названной схеме проведено контрольное обследование, при котором отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размера и метаболической активности паракавального лимфатического узла, появление нового очага в Th₂. Принято решение о смене лекарственного лечения на ПХТ по схеме CG (цисплатин 25 мг/м² внутривенно в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно в 1, 8-й дни каждые 3 нед с контролем эффективности через 3 курса).

Наблюдение продолжается.

Обсуждение

Несмотря на то, что неуротелиальные подтипы РМП встречаются очень редко в клинической практике, в на-

Таблица 1. Текущие клинические испытания при редких злокачественных новообразованиях мочевого пузыря (по данным <https://clinicaltrials.gov>)
Table 1. Ongoing clinical studies in rare malignant neoplasms of the bladder (according to <https://clinicaltrials.gov>)

Схема лекарственного лечения	Гистологические подтипы	Условия	Фаза	Первичная конечная точка	№ исследования
Атезолизумаб + эпопозид и химиотерапия на основе платины	Мелкоклеточный (+/- уротелиальный компонент)	Неоадьювантное лечение мелкоклеточного РМП сT1-сT4, N0-1, M0	II	Показатель урCR	NCT05312671
Пембролизумаб + химиотерапия на основе платины	Мелкие клетки мочевыводящих путей или предстательной железы (допускается смешанная гистология)	Местно-распространенный или метастатический (допускается предварительная химиотерапия на основе платины > 12 мес)	Ib	DRR ORR PFS OS Рентгенографический PFS	NCT03582475
Ниволумаб и ипилимумаб	Редкие виды РМП, включая неуротелиальный РМП/верхних отделов мочевыводящих путей	Метастатическое заболевание при любой линии терапии (без предварительного применения ингибиторов контрольных точек)	II	OPP	NCT03333616
Ниволумаб, ипилимумаб и кабозантиниб	Аденокарцинома мочевого пузыря, мелкоклеточный рак, плоскоклеточный рак, карцинома мочевого пузыря и варианты, включая лимфоэпителиомоподобную карциному, саркоматоидный, плазмоцитомоидный, гнездовый, прозрачноклеточный, микропапиллярный, богатый липидами и с гигантскими клетками	Метастатическое заболевание 1 или 2-й линии	II	OPP	NCT03866382 (ICONIC)
Дурвалумаб + химиотерапия (гемцитабин с цисплатином или карбоплатином, ddMVAC)	Аденокарцинома мочевого пузыря, SCC, карциносаркома и подтипы рака мочевого пузыря, включая вложенные, плазмоцитомоидные, микропапиллярные, богатые липидами, прозрачные клетки, недифференцированные, гигантоклеточные, трофобластические, саркоматоидные	Неоадьювантный	II	Безопасность (частота нежелательных явлений 3-5-й степени), частота патологического ответа (pT2N0M0 или выше)	NCT03912818

стоящее время проводится работа, направленная на улучшение долгосрочных результатов. В табл. 1 перечислены активные исследования, в которых участвуют пациенты с редкими подтипами рака мочеполовой системы, включая три упомянутые выше гистологические варианты. В онкологическом институте D. Farber проводится исследование II фазы ипилимумаба и ниволумаба при редких видах РМП (NCT03333616), и наиболее многообещающий ответ получен в случаях неуротелиального РМП. Из 19 пациентов, включенных в промежуточный анализ, частота объективного ответа составила 37%; частичный ответ отмечен у 1 пациента с аденокарциномой, у 1 – с карциномой мочевого пузыря, у 2 – с мелкоклеточным раком и у 2 – с плоскоклеточным раком. Окончательный анализ после завершения регистрации будет важен для определения того, какие когорты получили наибольшую пользу от подхода, основанного на иммунотерапии, и, вероятно, послужит основой для будущего расширения и работы с биомаркерами при этих заболеваниях. Также продолжается исследование, в котором изучается эта же комбинация в дополнение к мультитирозинкиназному ингибитору кабозантинibu (NCT03866382). Установлено, что кабозантиниб в качестве монотерапии обладает иммуномодулирующими свойствами при редких видах РМП [21]. Это подтверждает целесообразность сочетания его с ипилимумабом и ниволумабом, и мы с нетерпением ожидаем этих результатов во всех группах пациентов с раком мочевого пузыря, как с неуротелиальным, так и с уротелиальными подтипами. Более пристальное внимание совместной группы к этим редким видам рака будет иметь важное значение для изучения новых терапевтических стратегий и комбинаций в будущем. До тех пор включение междисциплинарного обсуждения и ведения в специализированных центрах большого объема поможет стандартизировать лечение и улучшить результаты.

Заключение

Редко встречающиеся подтипы РМП относятся к заболеваниям с частыми локорегионарными и отдаленными рецидивами. Поэтому для определения тактики лечения РМП с редкими гистологическими типами необходимо проведение крупных и многоцентровых биологических исследований.

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 и фотографий.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer J Clin*. 2020;68(6):209-9. DOI:10.3322/caac.21660
- Quek ML, Nichols PW, Yamzon J, et al. Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder: the University of Southern California experience. *J Urol*. 2005;174(1):93-6. DOI:10.1097/01.ju.0000162085.20043.1f
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Sostoiianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2021 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Рева И.А., Нюшко К.М., Плеханова Е.Н., и др. Лейомиосаркома мочевого пузыря, исходящая из мышечных элементов слизистой оболочки мочевого пузыря (клинический случай). *Онкоурология*. 2022;18(1):106-11 [Reva IA, Nyushko KM, Plekhanova EN, et al. Bladder leiomyosarcoma originating from the muscular elements of the bladder mucosa (clinical case). *Cancer Urology*. 2022;18(1):106-11 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9776-2022-18-1-106-111
- Manunta A, Vincendeau S, Kiriakou G, et al. Non-transitional cell bladder carcinomas. *BJU Int*. 2005;95(4):497-502. DOI:10.1111/j.1464-410X.2005.05327.x
- Abol-Enein H, Kava BR, Carmack AJK. Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology*. 2007;69(1):93-104. DOI:10.1016/j.urology.2006.08.1107
- Moschini M, D'Andrea D, Korn S, et al. Characteristics and clinical significance of histological variants of bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2017;14(11):651-68. DOI:10.1038/nrurol.2017.125
- Vaumeister P, Zamboni S, Mattei A, et al. Histological variants in nonmuscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol*. 2019;8(1):34-8. DOI:10.21037/tau.2019.01.09
- Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer*. 1991;67(8):2165-72. DOI:10.1002/1097-0142(19910415)67:8<2165::aid-cnrc2820670827>3.0.co;2-m
- Sved P, Gomez P, Manoharan M, et al. Small cell carcinoma of the bladder. *BJU Int*. 2004;94(1):12-7. DOI:10.1111/j.1464-410X.2003.04893.x
- Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2021;11:32 [Gladkov OA, Zukov RA, Matveiev VB, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka mochevogo puzyria. *Zlokachestvennyie opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2*. 2021;11:32 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-32
- Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol*. 2005;174(1):14-20. DOI:10.1097/01.ju.0000162039.38023.5f
- El Ammari JE, Ahsaini M, Riyach O, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder successfully managed with cisplatin and gemcitabine: A case report. *J Med Case Rep*. 2013;7:37.
- Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Козлов Н.А., и др. Нейроэндокринные опухоли мочевыделительной системы: обзор литературы. *Онкоурология*. 2019;15(2):126-33 [Abbasova DV, Polikarpova SB, Kozlov NA, et al. Neuroendocrine tumors of the urinary system: literature review. *Cancer Urology*. 2019;15(2):126-33 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9776-2019-15-2-126-133
- Cheng L, Pan CX, Yang XJ, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer*. 2004;101(5):957-62. DOI:10.1002/cncr.20456
- Lohrisch C, Murray N, Pickles T, Sullivan L. Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer*. 1999;86(11):2346-52.
- Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer*. 2005;103(6):1172-8. DOI:10.1002/cncr.20903
- Shapur NK, Katz R, Pode D, et al. Is radical cystectomy mandatory in every patient with variant histology of bladder cancer. *Rare Tumors*. 2011;3(2):e22. DOI:10.4081/rt.2011.e22
- Galsky MD, Iasonos A, Mironov S, et al. Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Urology*. 2007;69(2):255-9. DOI:10.1016/j.urology.2006.10.029
- Hussain M, Vaishampayan U, Du W, et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(9):2527-33. DOI:10.1200/jco.2001.19.9.2527
- Apolo AB, Nadal R, Tomita Y, et al. Cabozantinib in patients with platinum refractory metastatic urothelial carcinoma: an open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):1099-109. DOI:10.1016/s1470-2045(20)30202-3

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023



OMNIDOCTOR.RU

Роль неоадьювантной химиотерапии у больных первично-резектабельным раком поджелудочной железы

И.Е. Хатьков¹, Н.Н. Семенов¹, Р.Е. Израйлов¹, М.Г. Ефанов¹, К.Д. Далгатов^{✉2,3}, Л.Г. Жукова¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²Научно-исследовательский институт клинической хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Имеющиеся в настоящее время данные об эффективности и показаниях к неоадьювантной химиотерапии у больных первично-резектабельным раком поджелудочной железы противоречивы и четко не определены.

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности неоадьювантной химиотерапии и первичного хирургического лечения с последующей адьювантной химиотерапией у больных первично-резектабельным раком поджелудочной железы.

Материалы и методы. В нашем исследовании ретроспективно оценена эффективность неоадьювантной химиотерапии у 45 больных и у 153 больных, которым проведено первичное хирургическое лечение с последующей адьювантной химиотерапией.

Результаты. При медиане наблюдения 41,7 мес в группе больных, получавших неоадьювантную химиотерапию с последующим хирургическим лечением ($n=33$; 73%), и в группе с хирургическим лечением и последующей адьювантной химиотерапией как безрецидивная выживаемость (13,9 и 19,5 мес; $p=0,35$), так и общая выживаемость (28,4 мес против 33,7 мес; $p=0,29$) не различались. Уровень углеводного антигена (carbohydrate antigen – CA) 19.9 > 500 МЕ/мл в группе неоадьювантной химиотерапии отмечался у 20 больных. При этом хирургическое лечение выполнено только у 11 (55%) больных. В то же время при уровне СА 19.9 < 500 МЕ/мл по окончании неоадьювантной химиотерапии хирургическое лечение не выполнено только 3 (12%) больным ($p=0,005$).

Заключение. Отдаленные результаты лечения пациентов с первично-резектабельным раком поджелудочной железы, у которых I этапом являлась неоадьювантная химиотерапия, практически не отличаются от группы больных, лечение которых началось с хирургического этапа. Лечение пациентов с исходно высоким (>500 МЕ/мл) уровнем СА 19.9 предпочтительнее начинать с неоадьювантной химиотерапии. Пациентам, у которых вероятность проведения адьювантной химиотерапии может вызывать сомнения (общее состояние, социальная адаптированность, место жительства), также предпочтительнее начинать лечение с проведения неоадьювантной химиотерапии. Необходимо изменение алгоритма обследования пациентов, в особенности имеющих уровень СА 19.9 > 500 МЕ/мл, для исключения большей распространенности, например выполнение им диагностической лапароскопии для исключения метастазов в брюшину.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, первично-резектабельная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, неоадьювантная химиотерапия, адьювантная химиотерапия, углеводный антиген СА 19.9

Для цитирования: Хатьков И.Е., Семенов Н.Н., Израйлов Р.Е., Ефанов М.Г., Далгатов К.Д., Жукова Л.Г. Роль неоадьювантной химиотерапии у больных первично-резектабельным раком поджелудочной железы. Современная Онкология. 2023;25(2):236–240.

DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202295

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Современные алгоритмы лечения рака поджелудочной железы предполагают применение химиотерапии практически у всех пациентов на том или ином этапе их болезни. На сегодняшний день при планировании радикального хирургического вмешательства практически всегда обсуждается применение химиотерапии в нео- и/или адьювантном режиме. Убедительно продемонстрировано улучшение результатов хирургического лечения при проведении адьювантной химиотерапии одно- (гемцитабин или 5-фторурацил), двух- (гемцитабин/капецитабин) и трехкомпонентными (иринотекан/оксалиплатин/5-фторурацил) режимами, с увеличением эффективности в зависимости от числа используемых цитостатиков.

И если значение неоадьювантной химиотерапии режимами FOLFIRINOX или гемцитабин/наб-паклитаксел при местно-распространенной и погранично-резектабельной формах рака поджелудочной железы признается, то в отно-

шении первично-резектабельных опухолей тактика ведения до сих пор не выработана.

Улучшение результатов хирургического лечения при проведении адьювантной терапии (и это при том что адьювантную химиотерапию получают или способны перенести лишь 1/2 всех в ней нуждающихся) позволяет предположить, что проведение химиотерапии в неоадьювантном режиме может быть оправданным и у больных с операбельными первичными опухолями.

К настоящему времени опубликованы результаты нескольких рандомизированных исследований, посвященных роли неоадьювантной химиотерапии у больных первично-резектабельным раком поджелудочной железы (табл. 1).

Очевидно, что у большинства (примерно у 2/3) больных, получивших неоадьювантную химиотерапию, удалось выполнить хирургическое вмешательство, причем отмечено, что интенсификация режима химиотерапии повышала резектабельность опухоли. В то же время общая выживаемость

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Далгатов Камил Далгатович** – канд. мед. наук., ст. науч. сотр. НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова»; ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». E-mail: kkd1111@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5324-4752

Хатьков Игорь Евгеньевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», гл. внештатный специалист-онколог Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: i.hatkov@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-4088-8118

Семенов Николай Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: nn.semenov@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4691-7490; SPIN-код: 8696-2556

✉ **Kamil D. Dalgatov** – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Research Institute of Clinical Surgery of Pirogov Russian National Research Medical University, Pirogov City Clinical Hospital №1. E-mail: kkd1111@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5324-4752

Igor E. Khatkov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: i.hatkov@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-4088-8118

Nikolai N. Semenov – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: nn.semenov@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4691-7490; SPIN code: 8696-2556

The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with primary resectable pancreatic cancer: A retrospective cohort study

Igor E. Khatkov¹, Nikolai N. Semenov¹, Roman E. Izrailov¹, Mikhail G. Efanov¹, Kamil D. Dalgatov^{2,3}, Liudmila G. Zhukova¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Research Institute of Clinical Surgery of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Pirigov City Clinical Hospital №1, Moscow, Russia

Abstract

Background. Currently available data on the efficacy and indications for neoadjuvant chemotherapy in patients with primary resectable pancreatic cancer are contradictory and not clearly defined.

Aim. To conduct a comparative assessment of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and primary surgical treatment followed by adjuvant chemotherapy in patients with primary resectable pancreatic cancer.

Materials and methods. In our study, the efficacy of neoadjuvant chemotherapy was retrospectively evaluated in 45 patients and in 153 patients with primary surgical treatment and subsequent adjuvant chemotherapy.

Results. With a median follow-up of 41.7 months. Both, recurrence free survival in the group of patients receiving neoadjuvant chemotherapy followed by surgical treatment ($n=33$; 73%) and in the group with surgical treatment and subsequent adjuvant chemotherapy (13.9 and 19.5 months; $p=0.35$) and overall survival (28.4 months vs 33.7 months; $p=0.29$) were no different. The CA level of 19.9>500 IU/ml in the neoadjuvant chemotherapy group was observed in 20 (44.4%) patients. At the same time, surgical treatment was performed only in 11 (55%) patients. At the same time, at the CA 19.9 level <500 IU/ml, at the end of neoadjuvant chemotherapy, surgical treatment was not performed in only 3 (12%) patients ($p=0.005$).

Conclusion. The long-term results of treatment of patients with primary resectable pancreatic cancer, whose first stage was neoadjuvant chemotherapy, practically do not differ from the group whose treatment began with surgery. Treatment of patients with an initially high (>500 IU/ml) level of CA 19.9 is preferable to start with neoadjuvant chemotherapy. Patients who may have doubts about the likelihood of adjuvant chemotherapy (general condition, social adaptation, place of residence), it is also preferable to start treatment with neoadjuvant chemotherapy. It is necessary to change the algorithm of examination of patients, especially those with a level of CA 19.9>500 IU/ml, to exclude a greater prevalence, for example, performing diagnostic laparoscopy to exclude metastases in the peritoneum.

Keywords: pancreatic cancer, primary resectable pancreatic ductal adenocarcinoma, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, carbohydrate antigen CA 19.9

For citation: Khatkov IE, Semenov NN, Izrailov RE, Efanov MG, Dalgatov KD, Zhukova LG. The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with primary resectable pancreatic cancer: A retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):236–240. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202295

мость (ОВ) больных оказалась сопоставима с выживаемостью первично оперированных, без значимого увеличения.

В исследованиях по сравнению эффективности неoadъювантной химио- (лучевой) терапии и первичной операции в оценку включались разные категории больных. Исследования (NEPAFOX, PREOPANC – группа первично резектабельных больных, Prep-02/JSAP-05), в которых в оценку результатов неoadъювантной химиотерапии включались все рандомизированные пациенты, очевидно продемонстрировали значимо худшие результаты (за исключением данных из Японии), чем исследования (AIO-NEONAX, H. Golcher), в которых оценивались пациенты, завершившие неoadъювантную химиотерапию и которым выполнена операция. При интерпретации данных этих исследований следует также принимать во внимание и то, что сравнение результатов выживаемости велось у пациентов, получавших очень различающиеся по ожидаемой эффективности режимы нео- и/или адъювантной химиотерапии (например, FOLFIRINOX в неoadъювантном режиме против гемцитабина в адъювантном в исследовании NEPAFOX).

Материалы и методы

Нами оценены результаты применения неoadъювантной химиотерапии в сравнении с первичной операцией у 188 пациентов с первично-резектабельной протоковой аденокарциномой

поджелудочной железы, проходящих лечение в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» и ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова».

Согласно рутинной клинической практике пациенты либо получали неoadъювантную химиотерапию, либо им выполнялось хирургическое вмешательство с последующей адъювантной химиотерапией.

Непараметрические данные анализировались с использованием теста χ^2 или критерия Фишера в зависимости от количества наблюдений. Выживаемость рассчитывалась методом Каплана–Мейера, различия оценивались log-rank-тестом; для медианы выживаемости указывался 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) исчислялась как время от начала любого варианта противоопухолевого лечения (для группы пациентов, которым начата неoadъювантная химиотерапия, – дата ее старта, а для пациентов, которым на I этапе выполнено хирургическое вмешательство, – дата операции) до прогрессирования заболевания, а ОВ – до даты смерти.

Результаты

Медиана времени наблюдения за 188 пациентами, включенными в анализ, составила 41,7 мес (либо от начала неoadъювантной химиотерапии, либо от даты хирургического вмешательства, если оно выполнялось на I этапе).

Информация об авторах / Information about the authors

Израилов Роман Евгеньевич – д-р мед. наук, рук. отд. высокотехнологичной хирургии и эндоскопии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: r.izrailov@mknk.ru; ORCID: 0000-0002-1935-869X

Ефанов Михаил Германович – д-р мед. наук, рук. отд. гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: m.efanov@mknk.ru; ORCID: 0000-0003-0738-7642; SPIN-код: 2249-6620

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

Roman E. Izrailov – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: r.izrailov@mknk.ru; ORCID: 0000-0002-1935-869X

Mikhail G. Efanov – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: m.efanov@mknk.ru; ORCID: 0000-0003-0738-7642; SPIN code: 2249-6620

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

Таблица 1. Результаты неoadъювантной химиотерапии у больных первично-резектабельным раком поджелудочной железы
Table 1. Results of neoadjuvant chemotherapy in patients with primary resectable pancreatic cancer

Исследование	n	Тип ХТ	Препараты	% оперированных	R0, %	БРВ, мес	ОВ, мес
D. Palmer и соавт. (2007 г.) [1]	24	Неоад	Гем	38	75	Нд	9,9
	26		Цис + гем	70	75	Нд	15,6
SWOG S1505 [2]	55	Неоад	mFOLFIRINOX	73	85	10,9	22,4
	47		Наб-пакли + гем	70	85	14,2	23,6
AIO-NEONAX [3]	63	Адьюв	Наб-пакли + гем	Нд	67,4	5,9	16,7
	62	Неоад/ад	Наб-пакли + гем	Нд	87,8	11,5	25,2
NEPAFOX [4]	21	Адьюв	Гем	85,7	61,9	9,8	25,6
	19	Неоад/ад	mFOLFIRINOX	57,9	26,3	6,6	10,3
PREOPANC (перв. рез) [5]	68	Адьюв	Гем	79	59	9,3	15,6
	65	Неоад/ад	Гем + л/т и ад. гем	68	66	9,2	14,6
Prep-02/JSAP-05 [6]	180	Адьюв	S-1	Нд	Нд	Нд	26,5
	182	Неоад	Гем + S-1	Нд	Нд	Нд	36,7
H. Golcher и соавт. [7]	33	Адьюв	Гем	69,7	48	8,4	14
	29	Неоад	Цис + гем + л/т	57,6	52	8,7	17,4

Примечание. ХТ – химиотерапия, неоад – неoadъювантная, адьюв – адьювантная, неоад/ад – неoadъювантная/адьювантная, цис – цисплатин, гем – гемцитабин, наб-пакли – наб-паклитасел, л/т – лучевая терапия, нд – нет данных.

Таблица 2. Характеристика пациентов, вошедших в исследование
Table 2. Characteristics of patients included in the study

Показатели	Неoadъювантная химиотерапия (n=45)	Первичная операция (n=153)	p
Возраст, лет (границы)	60 (29–74)	64,5 (39–83)	Н.з.
Мужчины/женщины, n	21/24	77/86	Н.з.
Локализация опухоли, абс. (%)			
Головка	33 (73)	132 (86,3)	Н.з.
Тело/хвост	12 (27)	21 (13,7)	
Уровень СА 19.9, среднее	805 МЕ/мл	755 МЕ/мл	Н.з.
СА 19.9 > 500 МЕ/мл, абс. (%)	19 (45)	8 (7,6)	<0,001
Неизвестно, абс. (%)	3 (6,3)	53 (34,6)	0,6
Первичная опухоль (cT) абс. (%)			
cT1	4 (8,5)	24 (15,7)	Н.з.
cT2	23 (48,9)	83 (52,4)	Н.з.
cT3	20 (42,5)	41 (26,8)	0,07
Индекс массы тела, среднее (границы)	26,4 (18,8–35,1)	25,6 (14,7–46,8)	Н.з.
Тип операции, абс. (%)			
Открытая	16 (48,5)	60 (39,2)	Н.з.
Миниинвазивная	17 (51,5)	97 (60,8)	
Объем операции, абс. (%)			
Панкреатодуоденальная резекция	24 (72)	128 (78,5)	Н.з.
Дистальная резекция	9 (27,3)	25 (15,3)	
Панкреатэктомия	0	10 (6,1)	
Степень дифференцировки, абс. (%)			
I	0	18 (12,3)	Н.з.
II	11 (61,1)	110 (75,3)	
III	7 (38,9)	15 (10,3)	
IV	0	3 (2,1)	
Цитология	19 (42,2)	–	Н.з.
Нет данных	8 (17,8)	7 (4,8)	
Режимы химиотерапии, абс. (%)			
Неoadъювантная mFOLFIRINOX	43 (95,5)	Н.п.	Н.п.
Гем + наб-пакли	2 (4,5)	Н.п.	
Адьювантная mFOLFIRINOX	8 (44,4)	41 (26,8)	Н.з.
GEMCAP	5 (27,8)	61 (39,9)	
гем/5-фторурацил	5 (27,8)	51 (33,3)	

Примечание. Н.п. – не применимо; здесь и далее в табл. 3: н.з. – не значимо.

Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Учитывая ретроспективный нерандомизированный характер нашего исследования, выбор варианта I этапа тера-

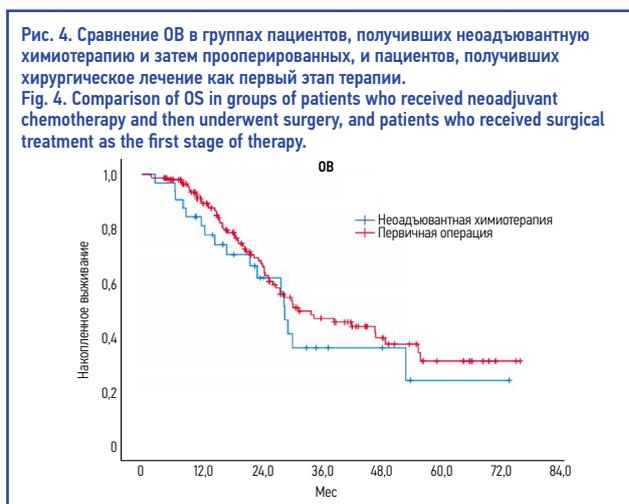
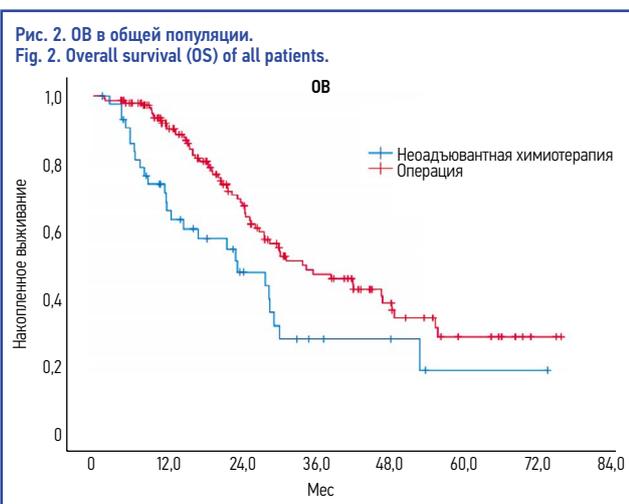
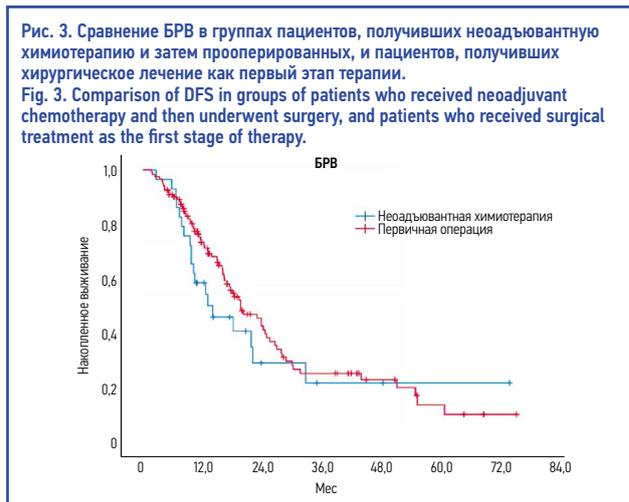
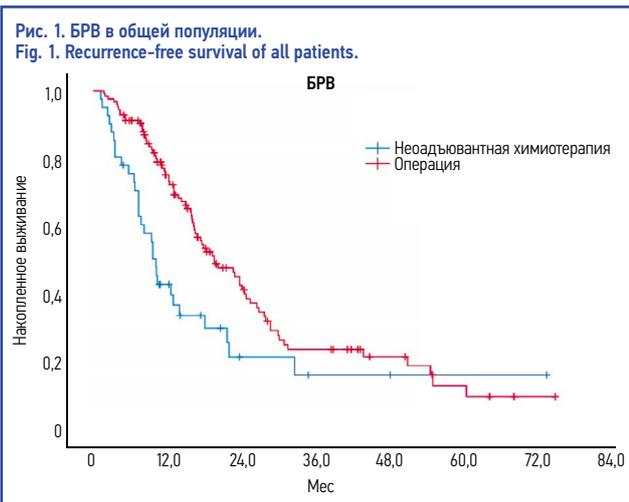
Таблица 3. Гистологические результаты после выполнения хирургического этапа
Table 3. Histological results after performing the surgical stage

Данные морфологического заключения, абс. (%)	Неoadъювантная химиотерапия (n=33)	Первичная операция (n=153)	p
pT1	8 (25)	18 (11,9)	Н.з.
pT2	16 (50)	95 (62,9)	
pT3	8 (25)	38 (25,2)	
pN0	16 (50)	48 (31,8)	0,02
pN1	15 (48,4)	66 (43,7)	Н.з.
pN2	1 (3,2)	37 (24,5)	0,003
R0	26 (81,2)	122 (80,8)	Н.з.

пии (неoadъювантная химиотерапия либо хирургическое вмешательство) основывался на рутинной практике медицинского учреждения. Вероятнее всего, именно это и привело к тому, что с неoadъювантной химиотерапии чаще начинали лечение пациентов, у которых имелась опухольевая распространенность cT3 или вовлечение вен, высокий уровень углеводного антигена (carbohydrate antigen – CA) 19.9, в силу чего, несмотря на формальную первичную резектабельность опухоли, группа с неoadъювантной химиотерапией выглядела менее благоприятной.

Среднее число курсов неoadъювантной химиотерапии mFOLFIRINOX составило 7 (3–12), гемцитабин/наб-паклитаксел – 5 курсов. Далее адьювантную химиотерапию среди больных, у которых выполнено хирургическое лечение, получили 18 человек (8 из них – mFOLFIRINOX, 5 – GEMCAP и 5 – гемцитабин). Среди 16 больных, не получивших адьювантную химиотерапию, у 7 выполнено 10–12 курсов неoadъювантной химиотерапии, из оставшихся 9 информации о проведении адьювантной терапии нет у 7 пациентов, 1 пациент умер от COVID, 1 отказалась от дальнейшей химиотерапии.

Из 45 пациентов, начинавших неoadъювантную химиотерапию, хирургическое лечение в дальнейшем выполнено 33 (73,3%) больным. У остальных 12 к моменту контроля отмечено прогрессирование болезни либо в виде увеличения только первичной опухоли (у 8 пациентов), либо появления отдаленных метастазов – у 4 пациентов. При этом у 9 изначально отмечался высокий уровень СА 19.9, в сочетании с вовлечением вен – у 3 пациентов, у 1 – контакт с воротной веной, у 2 пациентов с прогрессированием болезни, вероятнее всего, метастазы по брюшине имелись на момент установле-



ния первичного диагноза. Все 12 пациентов, у которых отмечено прогрессирование заболевания в процессе неoadъювантной химиотерапии, получали режим mFOLFIRINOX.

При оценке гистологических результатов после операции получены следующие данные (табл. 3).

У 2 больных из группы неoadъювантной химиотерапии и 2 из группы с первичной операцией данные гистологического заключения неизвестны.

В целом можно отметить, что различий в группах по стадии pT не отмечено, а стадия pN являлась гораздо более благоприятной в группе неoadъювантной химиотерапии (что, к сожалению, не отразилось на показателях выживаемости).

После проведенной неoadъювантной химиотерапии лекарственный патоморфоз в опухоли отмечен лишь у пациентов, получавших режим mFOLFIRINOX: 3-й степени по Руан – в 5 случаях, 2-й степени – у 18 пациентов.

Оценивая отдаленные результаты у всех пациентов (включая и пациентов с проведенной неoadъювантной химиотерапией без удаления первичной опухоли), продемонстрировано, что БРВ и ОВ ожидаемо оказались хуже в группе неoadъювантной химиотерапии (БРВ 10,1 и 19,5 мес; $p=0,004$; ОВ 23,2 и 33,7 мес; $p=0,005$ соответственно; рис. 1, 2).

Однако, оценивая пациентов, получивших неoadъювантную химиотерапию и затем прооперированных, или хирургическое лечение как I этап терапии, значимых различий как в БРВ (13,9 и 19,5 мес; $p=0,35$; 95% ДИ 5,7–22,1; рис. 3), так и ОВ (28,4 мес против 33,7 мес; $p=0,29$; 95% ДИ 22,4–44,9; рис. 4) не получено.

В связи с тем, что группы не сбалансированы по числу пациентов с исходно высоким уровнем СА 19.9, нами оценены результаты в зависимости от его значения.

При уровне СА 19.9 > 500 МЕ/мл (11 и 9 больных соответственно) проведение неoadъювантной химиотерапии показывало несколько лучший результат в отношении ОВ: 28,3 мес против 15,4 мес при первичном хирургическом лечении ($p=0,44$). Однако малое число наблюдений не позволяет сделать обоснованные выводы. Тем не менее интересно, что ОВ в этой группе больных с неoadъювантной химиотерапией не отличалась от общей группы, в то время как выживаемость больных с первичной операцией оказалась значительно хуже.

При исходном уровне СА 19.9 < 500 МЕ/мл выживаемость пациентов практически не отличалась вне зависимости от варианта I этапа терапии (БРВ 19,2 мес против 12,9 мес; $p=0,74$; ОВ 27,5 мес против 30 мес; $p=0,65$ соответственно).

Также и при клинической стадии T3 заболевания различий в отдаленных результатах между проведением неoadъювантной химиотерапии и первичной операцией не выявлено.

При оценке влияния степени вовлечения магистральных сосудов на отдаленные результаты у 62 больных, получавших только хирургическое лечение, значимого влияния не установлено, что позволило не считать больных с такой степенью вовлечения неблагоприятной.

Обсуждение

В оценку не включены больные, получавшие субоптимальные на сегодняшний день режимы неoadъювантной химиотерапии (GEMOX, цисплатин/гемцитабин и т.п. – 27 больных), не получавшие, кроме операции, никакого лечения (71 больной) или информация о проведении адъювантной химиотерапии у которых отсутствовала (7 больных), а также умершие в течение 30 дней после операции (3 больных).

Тем не менее в результате оценено, на наш взгляд, сопоставимое с представленными выше исследованиями число больных. Результаты как в отношении ОВ, так и БРВ у больных, получавших необходимое лечение, включающее оптимальные в отношении эффективности режимы химиотерапии в нео- или адъювантном режиме, оказались даже несколько лучше, чем в других исследованиях.

Очевидно, что более достоверные данные можно получить в результате рандомизированных исследований, с более равномерным распределением больных, однако обобщенные выводы можно сделать и из представленных результатов.

Основной вывод состоит в том, что отдаленные результаты при проведении неoadъювантной химиотерапии не хуже, чем при первичной операции и проведении адъювантной химиотерапии.

Далее необходимо отметить, что пациенты с высоким уровнем СА 19.9 (по нашим данным, это >500 МЕ/мл), в подтверждение консенсуса Международной ассоциации панкреатологов [8], вероятнее всего, должны рассматриваться как погранично-резектабельные, и лечение у них должно начинаться с проведения неoadъювантной химиотерапии.

Это подтверждается, в частности, тем, что из 20 больных, начинавших неoadъювантную химиотерапию с уровнем СА 19.9>500 МЕ/мл, хирургическое лечение выполнено только у 11 (55%), у остальных, как указывалось выше, отмечено прогрессирование болезни, в то время как из оставшихся 25 больных хирургическое лечение не выполнено только у 3 (12%) больных; $p=0,005$.

Да и в целом ОВ этой категории больных оказалась ниже (23,2 мес).

Таким образом, для решения вопроса о начале лечения с неoadъювантной химиотерапии необходимо принимать во внимание уровень СА 19.9 (у 35% больных он не определялся) и исходное общее состояние. Известно, что до 50% больных после выполненного хирургического лечения адъювантную химиотерапию не получают [9] (по нашим данным, адъювантную химиотерапию не получил каждый 3-й пациент). Именно отсутствием адъювантной химиотерапии у 47% больных в исследовании NEONAX объясняется преимущество в ОВ в группе неoadъювантной химиотерапии, достигавшее 8,5 мес. В исследовании PREOPANC адъювантную и неoadъювантную химиотерапию получали сопоставимое число больных (порядка 70%), и это в итоге не играло роли в полученных результатах.

Лучшие результаты в нашем исследовании можно объяснить двумя обстоятельствами:

1) невключением в анализ больных, не получивших адъювантную химиотерапию;

2) сопоставлением наших результатов с данными исследований, в которых использовались не самые оптимальные режимы химиотерапии, как неoadъювантные, так и адъювантные.

Заключение

Отдаленные результаты лечения пациентов с первично-резектабельным раком поджелудочной железы, у которых I этапом стала неoadъювантная химиотерапия, практически не отличаются от группы больных, лечение которых началось с хирургического вмешательства. Лечение пациентов с исходно высоким (>500 МЕ/мл) уровнем СА 19.9 предпочтительнее начинать с неoadъювантной химиотерапии.

Пациентов, у которых вероятность проведения адъювантной химиотерапии может вызывать сомнения (общее состояние, социальная адаптированность, место жительства), также предпочтительнее начинать лечить с проведения неoadъювантной химиотерапии. Необходимо изменение алгоритма обследования пациентов, в особенности имеющих уровень СА 19.9>500 МЕ/мл, для исключения большей распространенности, например выполнение им диагностической лапароскопии для исключения метастазов в брюшину.

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

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

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: Gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2088-96.
- Ahmad SA, Duong M, Sohal DPS, et al. Surgical Outcome Results from SWOG S1505: A Randomized Clinical Trial of mFOLFIRINOX vs. Gemcitabine/nab-Paclitaxel for Perioperative Treatment of Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2020;272(3):481-6. DOI:10.1097/SLA.0000000000004155
- Etrich TJ, Uhl W, Kornmann M, et al. Perioperative or adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer: Updated final results of the randomized phase II AIO-NEONAX trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(suppl. 16):abstr 4133.
- Al-Batran SE, Reichart A, Bankstah US, et al. Randomized multicenter phase II/III study with adjuvant gemcitabine versus neoadjuvant/adjuvant FOLFIRINOX in resectable pancreatic cancer: The NEPAFOX trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl. 3):abstr 406.
- Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(16):1763-73. DOI:10.1200/JCO.19.02274
- Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, et al. Randomized Phase II/III Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and S-1 Versus Upfront Surgery for Resectable Pancreatic Cancer (Prep-02/JSAP-05). *J Clin Oncol*. 2019;37(4 suppl):189. DOI:10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.189
- Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant Chemoradiation Therapy With Gemcitabine/Cisplatin and Surgery Versus Immediate Surgery in Resectable Pancreatic Cancer: Results of the First Prospective Randomized Phase II Trial. *Strahlenther Onkol*. 2015;191(1):7-16. DOI:10.1007/s00066-014-0737-7
- Isaji Sh, Mizuno Sh, Windsor JA, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol*. 2018;18(1):2-11. DOI:10.1016/j.pan.2017.11.011
- Tsai S. Who Goes First? The Optimal Timing of Surgical Intervention in Operable Pancreas Cancer. 2020 ASCO Virtual Scientific Program. Session Type: Oral Abstract Session.



Статья поступила в редакцию /
The article received: 28.02.2023
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 02.06.2023

Клиническая значимость патологоанатомического типа опухоли при распространенных формах рака яичников

В.Н. Журман✉

¹ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Аннотация

Обоснование. На долю эпителиальных форм рака яичников приходится до 90% всех злокачественных новообразований яичников. Эпителиальные формы рака яичников классифицируются согласно критериям Всемирной организации здравоохранения 2014 г. на несколько типов: наиболее часто встречающиеся – серозные карциномы (70%), муцинозные карциномы (3%), эндометриодные опухоли (10%), светлоклеточный рак, переходноклеточный рак, смешанные и недифференцированные карциномы встречаются редко.

Цель. Изучить общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования в зависимости от стадии заболевания, патологоанатомического типа опухоли и степени дифференцировки опухолевых клеток.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 467 пациентов с раком яичников IIIС–IVВ стадии в ГБУЗ ПКОД за период с 2003 по 2021 г. Полученные параметры обрабатывались с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.

Результаты. Общие результаты показали, что наиболее благоприятное течение рака яичников IIIС–IVВ стадии имеет серозный тип рака яичников, вероятно, из-за своей чувствительности к химиотерапии и агрессивной хирургической тактики. У пациентов с наличием мутации в генах *BRCA1/2* отмечен лучший прогноз в показателях общей выживаемости. Мутации *BRCA1/2* связаны с улучшенным ответом на химиотерапию на основе препаратов платины.

Заключение. Проведенный анализ позволил определить наиболее благоприятные прогностические факторы при распространенных стадиях рака яичников, при сравнении групп серозной карциномы high-grade и low-grade IIIС–IVВ стадии отмечено, что медиана общей выживаемости в зависимости от гистологического типа лучше в группе больных серозной карциномой low-grade IIIС–IVВ стадии. При сравнении в зависимости от сроков выполненной операции можно отметить, что показатели медианы общей выживаемости и медианы выживаемости без прогрессирования лучше в группе больных, получивших первичную циторедуктивную операцию.

Ключевые слова: BRCA1/2, рак яичников, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, первичная циторедукция, интервальная циторедукция

Для цитирования: Журман В.Н. Клиническая значимость патологоанатомического типа опухоли при распространенных формах рака яичников. Современная Онкология. 2023;25(2):241–243. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202091

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical significance of the pathological type of tumor in common forms of ovarian cancer: A retrospective study

Varvara N. Zhurman✉

¹Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;

²Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Abstract

Background. Epithelial forms of ovarian cancer account for up to 90% of all ovarian malignancies. Epithelial forms of ovarian cancer are classified according to the WHO criteria of 2014 into several types: the most common are serous carcinomas (70%), mucinous carcinomas (3%), endometrioid tumors (10%), light cell cancer, transitional cell cancer, mixed and undifferentiated carcinomas are rare.

Aim. To study the overall survival and progression-free survival depending on the stage of the disease, the pathological type of tumor and the degree of differentiation of tumor cells.

Materials and methods. A retrospective analysis of the treatment of 467 patients with stage IIIС–IVВ ovarian cancer in the Primorsky Regional Oncological Dispensary for the period from 2003 to 2021 was carried out. The obtained parameters were processed using standard statistical analysis methods using the IBM SPSS Statistics 26 program.

Results. The overall results showed that the most favorable course of stage IIIС–IVВ ovarian cancer has a serous type of ovarian cancer, probably due to its sensitivity to chemotherapy and aggressive surgical tactics. Patients with a mutation in the *BRCA1/2* genes have a better prognosis in overall survival rates. *BRCA1/2* mutations are associated with an improved response to chemotherapy with platinum-based drugs.

Conclusion. The analysis made it possible to determine the most favorable prognostic factors for advanced stages of ovarian cancer, when comparing the groups of high-grade and low-grade III–IV stage serous carcinoma, it was noted that the median overall survival, depending on the histological type, is better in the group of patients with low-grade III–IV stage serous carcinoma. When comparing, depending on the timing of the operation performed, it can be noted that the median overall survival and median progression-free survival rates are better in the group of patients who received primary cytoreductive surgery.

Keywords: BRCA1/2, ovarian cancer, overall survival, progression-free survival, primary cytoreduction, interval cytoreduction

For citation: Zhurman VN. Clinical significance of the pathological type of tumor in common forms of ovarian cancer: A retrospective study. Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):241–243. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202091

Информация об авторе / Information about the author

✉ Журман Варвара Николаевна – канд. мед. наук, врач онколог ГБУЗ ПКОД, ФГБОУ ВО ТГМУ. E-mail: varvara2007@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6927-3336

✉ Varvara N. Zhurman – Cand. Sci. (Med.), Primorsky Regional Oncological Dispensary, Pacific State Medical University. E-mail: varvara2007@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6927-3336

Введение

На долю эпителиальных форм рака яичников приходится до 90% всех злокачественных новообразований яичников [1]. Эпителиальные формы рака яичников классифицируются согласно критериям Всемирной организации здравоохранения 2014 г. на несколько типов: наиболее часто встречающиеся – серозные карциномы (70%), муцинозные карциномы (3%), эндометриодные опухоли (10%), светлоклеточный рак, переходноклеточный рак, смешанные и недифференцированные карциномы встречаются редко [2–4].

По молекулярно-генетическому подтипу рак яичников подразделяется на опухоли I и II типа. Опухоли I типа характеризуются низким злокачественным потенциалом, чаще имеют бессимптомное течение и выявляются на ранних стадиях. Включают высокодифференцированные серозные, муцинозные, эндометриодные и светлоклеточные опухоли, злокачественную опухоль Бреннера [5]. Опухоли II типа включают низкодифференцированные серозные, эндометриодные, смешанные и недифференцированные опухоли. Зачастую заболевание выявляется на поздней стадии, имеет выраженную генетическую нестабильность и неблагоприятное течение [6].

Одним из важных прогностических факторов является распространенность опухолевого процесса. Пятилетняя выживаемость пациентов с раком яичников начальных стадий с высокой степенью дифференцировки опухоли достигает 90%, но наличие прогностически неблагоприятных факторов снижает показатели 5-летней выживаемости до 50% [7]. Пятилетняя выживаемость пациентов с распространенными формами рака яичников достигает 5–20% [8].

Цель – изучить общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования в зависимости от стадии заболевания, патологоанатомического типа опухоли и степени дифференцировки опухолевых клеток.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ лечения 467 пациентов с раком яичников стадии III–IVB в ГБУЗ ПКЖД за период с 2003 по 2021 г. Полученные параметры обрабатывались с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.

Результаты и обсуждение

Ретроспективному анализу подверглись истории болезни 467 пациентов с раком яичников стадий III–IVB, получавших лечение в ГБУЗ ПКЖД в период с 2016 по 2021 г. По гистологической структуре пациенты разделились следующим образом: наибольшую группу составили пациенты с серозным раком яичников high-grade – 345/467 (73,9%), с серозным раком яичников low-grade – 60/467 (12,8%), пациенты без указания степени дифференцировки – 47/467 (10,0%), пациенты с эндометриодной карциномой – 4/467 (0,8%), с муцинозной, светлоклеточной и злокачественной опухолью

Бреннера – 5/467 (1,1%), 2/467 (0,4%) и 1/467 (0,2%) соответственно (табл. 1).

Общая выживаемость пациентов с раком яичников в зависимости от патологоанатомического типа опухоли представлена на рис. 1. Достоверно худшие показатели общей выживаемости среди пациентов со стадией III–IVB отмечены в группе пациентов с муцинозным раком – медиана общей выживаемости составила $4,0 \pm 5,5$ мес (относительный риск – ОР 7,7; 95% доверительный интервал – ДИ 2,8–21,0).

Медиана выживаемости без прогрессирования в группе серозного рака high-grade составила $18 \pm 1,0$ мес, достоверно худшие показатели отмечены в группе пациентов с серозным раком яичников low-grade – $19,0 \pm 3,9$ мес, ОР 0,7 (95% ДИ 0,5–0,9) и в группе пациентов без указания степени дифференцировки – $28,0 \pm 4,5$ мес, ОР 0,7 (95% ДИ 0,5–0,9); рис. 2.

При определении у пациентов статуса мутации *BRCA1/2* выявлено, что пациенты с наличием мутации *BRCA1* имеют

Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с раком яичников III–IVB в зависимости от гистологического типа (оценка Каплана–Мейера).
Fig. 1. Overall survival of patients with stage III–IVB ovarian cancer by histological type (Kaplan–Meier assessment).

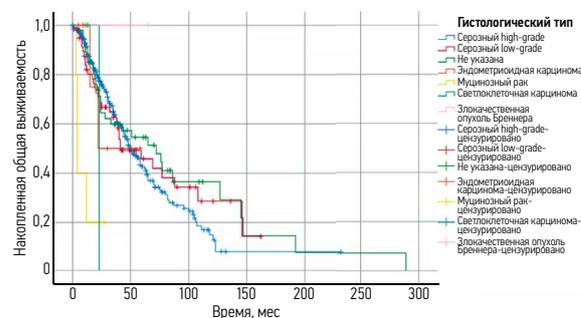


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов с раком яичников стадии III–IVB в зависимости от гистологического типа (оценка Каплана–Мейера).
Fig. 2. Progression-free survival of patients with stage III–IVB ovarian cancer by histological type (Kaplan–Meier assessment).

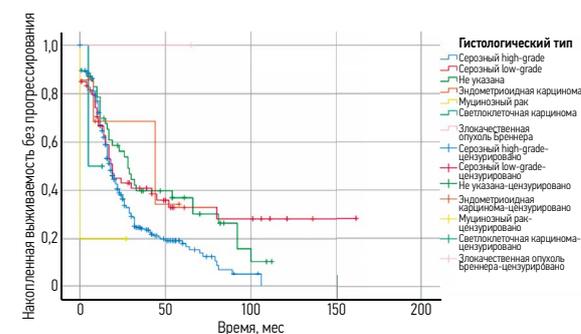


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с раком яичников стадии III–IVB в зависимости от мутации *BRCA1*, *BRCA2* (оценка Каплана–Мейера).
Fig. 3. Overall survival of patients with stage III–IVB ovarian cancer by *BRCA1* and *BRCA2* mutations (Kaplan–Meier assessment).

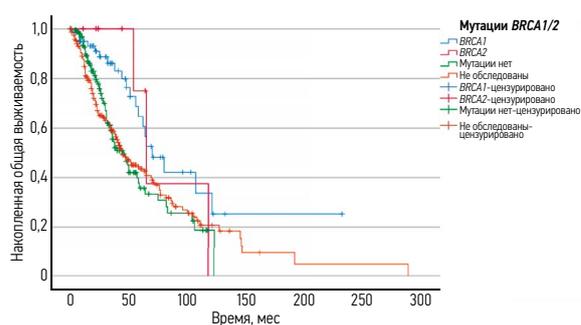


Таблица 1. Гистологическая характеристика больных раком яичников III–IV стадий Table 1. Histological characteristics of patients with stage III–IV ovarian cancer		
Признак	Число больных (n=467)	Доля больных, %
Средний возраст	53,2±7,8	
Гистологический тип:		
Серозный рак яичников high-grade	345	73,9
Серозный рак яичников low-grade	60	12,8
Без указания степени дифференцировки	47	10,0
Эндометриодная карцинома	4	0,8
Муцинозный рак	5	1,1
Светлоклеточный рак	2	0,4
Злокачественная опухоль Бреннера	1	0,2

лучшие показатели общей выживаемости – $70,0 \pm 10,6$ – относительно пациентов с отрицательным статусом мутации или не обследованных на мутацию – $45,0 \pm 5,2$ мес, ОР 1,7 (95% ДИ 1,2–3,2) и $45,0 \pm 6,0$ мес, ОР 1,9 (95% ДИ 1,2–3,1) соответственно (рис. 3). При анализе выживаемости без прогрессирования достоверных значимых различий в группах не получено.

Проведен анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов в зависимости от сроков проведения оперативного лечения. Пациенты, которым на I этапе проведено хирургическое лечение в полном или оптимальном объеме, имеют преимущество в показателях общей выживаемости на 55 мес и выживаемости без прогрессирования на 23 мес относительно пациентов, которым операция выполнена после проведения неoadъювантной химиотерапии (рис. 4, 5).

Общие результаты показали, что наиболее благоприятное течение рака яичников стадии IIIС–IVВ имеет серьезный тип рака яичников, вероятно, из-за своей чувствительности к химиотерапии и агрессивной хирургической тактики. У пациентов с наличием мутации в генах *BRCA1/2* отмечен лучший прогноз в показателях общей выживаемости. Мутации *BRCA1/2* связаны с улучшенным ответом на химиотерапию на основе препаратов платины [9].

На сегодняшний день согласно клиническим рекомендациям всем пациентам с впервые выявленным раком яичников необходимо лечение начинать с операции, а также большим с серьезным и эндометриоидным типом рака яичников обязательно проведение тестирования на наличие мутации в генах *BRCA1/2* [10, 11].

Заключение

Как яичников – это заболевание, которое чаще всего протекает бессимптомно, диагностируется на поздних стадиях и имеет неблагоприятный прогноз. Проведенный анализ позволил определить наиболее благоприятные прогностические факторы при распространенных стадиях рака яичников, при сравнении групп серьезной карциномы high-grade и low-grade стадии IIIС–IVВ отмечено, что медиана общей выживаемости в зависимости от гистологического типа лучше в группе больных серьезной карциномой low-grade стадии IIIС–IVВ. При сравнении в зависимости от сроков выполненной операции можно отметить, что показатели медианы общей выживаемости и медианы выживаемости без прогрессирования лучше в группе больных, получивших первичную циторедуктивную операцию.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Эпителиальный рак яичников. Клиническая лекция. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(3):53–65 [Solopova AE, Chaschin AA, Solopova AG, Makatsariya AD. Epithelial ovarian cancer. Clinical lecture. *Obstetrics gynecology and reproduction*. 2016;10(3):53–65 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2016.10.2.053-065
2. Wilkinson N. Pathology of the Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum. London: Springer-Verlag, 2014.
3. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(6):vi24–32.
4. Gusehet SH, Rauh-Hain JA, Tambouret RH, et al. Transitional cell carcinoma of the ovary: A case-control study. *Gynecol Oncol*. 2014;132:649–53.
5. Kurman RJ. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer – a Proposed Unifying Theory. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):433–43.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609–15.
7. Young RC, Pecorelly S. Management of early ovarian cancer. *Semin Oncol*. 1998;25:335.
8. Omura GA, Brody MF, Homesley HD, et al. Long term follow up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinomas: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1991;9:1138.
9. Huang YW. Association of *BRCA1/2* mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(2):e9380. DOI:10.1097/MD.00000000000009380

Рис. 4. Общая выживаемость пациентов IIIС–IVВ стадии в зависимости от типа операции, подробное градирование (оценка Каплана–Мейера).
Fig. 4. Overall survival of patients with stage IIIС–IVВ by surgery type, detailed grading (Kaplan–Meier assessment).

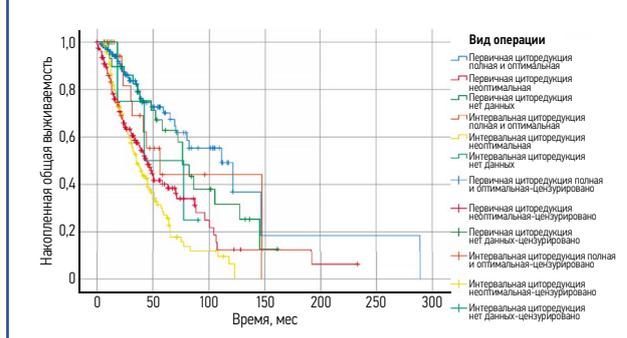
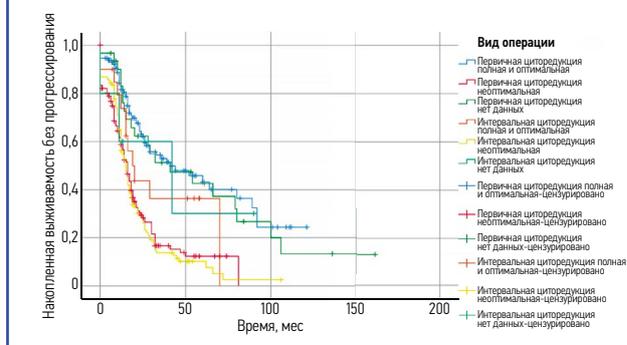


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования пациентов IIIС–IVВ стадии, в зависимости от типа операции, подробное градирование (оценка Каплана–Мейера).
Fig. 5. Progression-free survival of patients with stage IIIС–IVВ by surgery type, detailed grading (Kaplan–Meier assessment).



Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

10. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2021;11:10 [Tulyandina AS, Kolomic LA, Morhov KU, et al. Practical recommendations for the drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2*. 2021;11:10 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10
11. Коцюрбий Е.А., Тихонов Я.Н., Назарова И.В., и др. Практическое использование метода клеточных блоков для диагностики новообразований поджелудочной железы и опухолевых процессов других локализаций. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;(4):90–2 [Kotsyrbiy EA, Tyhonov YN, Nazarova IV, et al. Practical application of the cell block technique for the diagnostics of the tumors of the pancreas and of other localizations. *Pacific Medical Journal*. 2020;(4):90–2 (in Russian)]. DOI:10.34215/1609-1175-2020-4-90-92

Статья поступила в редакцию /
The article received: 21.11.2022

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 02.06.2023



OMNIDOCTOR.RU

Нутритивная поддержка первичных больных раком пищевода (аналитический обзор)

О.А. Обухова✉, И.А. Курмуков, О.Б. Абу-Хайдар

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

Аннотация

С целью изучения целесообразности и безопасности питательной поддержки при первичном раке пищевода выполнен анализ публикаций по теме в медицинских базах e-Library, PubMed, Medline. На основании полученных данных показано, как у больных при первичном раке пищевода диагностируется синдром анорексии-кахексии, трансформирующийся в саркопению. Питательная поддержка, проводимая в периоперационный период, позволяет добиться улучшения непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения. При проведении системного противоопухолевого лечения нутритивная поддержка рассматривается как неотъемлемый компонент комплексной терапии, позволяя достичь лучших результатов на всех этапах лечебного процесса, а также после его завершения. Препаратом выбора является энтеральное питание с высоким содержанием белка и энергии.

Ключевые слова: нутритивная поддержка, первичный рак пищевода, синдром анорексии-кахексии, саркопения, периоперационный период, энтеральное питание

Для цитирования: Обухова О.А., Курмуков И.А., Абу-Хайдар О.Б. Нутритивная поддержка первичных больных раком пищевода (аналитический обзор). Современная Онкология. 2023;25(2):244–249. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202274

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Nutritional support for primary patients with esophageal cancer (analytical review)

Olga A. Obukhova✉, Ildar A. Kurmukov, Omar B. Abouhaidar

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

In order to study the feasibility and safety of nutritional support in primary esophageal cancer, an analysis of publications on the topic in the medical databases e-Library, PubMed, Medline was performed. Based on the data obtained, it is shown how anorexia-cachexia syndrome is diagnosed in patients with primary esophageal cancer, which transforms into sarcopenia. Nutritional support provided in the perioperative period improves the immediate and long-term results of surgical treatment. When conducting systemic antitumor treatment, nutritional support is considered as an integral component of complex therapy, allowing to achieve the best results at all stages of the treatment process, as well as after its completion. The drug of choice is enteral nutrition with a high protein and energy content.

Keywords: nutritional support, primary esophageal cancer, anorexia-cachexia syndrome, sarcopenia, perioperative period, enteral nutrition

For citation: Obukhova OA, Kurmukov IA, Abouhaidar OB. Nutritional support for primary patients with esophageal cancer (analytical review). Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):244–249. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202274

Введение

Известно, что большинство первичных больных раком пищевода (РП), обращающихся за помощью к онкологу, соматически сохранены и в состоянии поддерживать свой питательный статус при помощи обычной диеты. Однако около 2/3 пациентов на различных этапах лечения страдают от синдрома анорексии-кахексии, и развивающееся вследствие этого истощение рассматривается как фактор риска развития непосредственных и отдаленных осложнений противоопухолевого лечения, а также увеличения смертности. Своевременная оценка нарушений питания позволяет вовремя диагностировать синдром анорексии-кахексии и провести его коррекцию, позволяя снизить количество осложнений,

ассоциированных с нутритивной недостаточностью. Цель эта трудно достижима, поскольку развивающаяся кахексия не является простым синонимом плохого аппетита или некачественного питания, а возникает вследствие нескольких причин.

Патофизиология и распространенность синдрома анорексии-кахексии

Ведущую роль в механизме развития синдрома анорексии-кахексии играет паранеопластическое влияние опухоли. Выброс в кровь цитокинов, активно синтезируемых опухолью, приводит к извращению метаболических процессов. Отмечается снижение толерантности к глюко-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Обухова Ольга Аркадьевна** – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: obukhova0404@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0197-7721; SPIN-код: 6876-7701

Курмуков Илдар Анварович – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-8463-2600; SPIN-код: 3692-5202

Абу-Хайдар Омар Бассамович – канд. мед. наук, старший науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-7045-0977; SPIN-код: 3431-9299

✉ **Olga A. Obukhova** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: obukhova0404@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0197-7721; SPIN-код: 6876-7701

Ildar A. Kurmukov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-8463-2600; SPIN-код: 3692-5202

Omar B. Abouhaidar – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7045-0977; SPIN-код: 3431-9299

зе, в инсулин-чувствительных тканях (мышцах, кишечнике и др.) возникает резистентность к инсулину, нарушается элиминация глюкозы, синтез гликогена, ускоряется процесс глюконеогенеза из лактата, аланина и глицерола. В то же время под действием липид-мобилизующего фактора, синтезируемого опухолью, ускоряется скорость окисления жиров, жировое депо истощается, а обмен жирных кислот и глицерола ускоряется. Обмен белка также претерпевает изменения, основным из которых является подавление синтеза собственного белка на фоне его повышенного распада. Параллельно в печени увеличивается синтез белков острой фазы, а в плазме отмечается специфическое изменение профиля аминокислот [1, 2].

Не менее важным фактором, приводящим к развитию синдрома анорексии-кахексии, является обтурация опухолью пищевода. Развивающееся алиментарное голодание приводит к дефициту макро- и микронутриентов. Недостаток белка, углеводов и жиров ускоряет протеолиз и липолиз, а нехватка витаминов и микроэлементов способствует извращению метаболических процессов, нарушает баланс окислительно-восстановительных реакций, уменьшая антиоксидантную защиту, косвенным образом усиливая уже имеющуюся иммуносупрессию. Помимо этого, отсутствие субстрата в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) способствует развитию атрофии слизистой оболочки кишки, нарушая ассимиляцию нутриентов [1].

В качестве важного аспекта развития истощения рассматривается психологический дистресс, характерный для больных РП. Показано, что у 34% больных первичным РП имеется клинически значимая тревога, более выраженная у женщин, а у 23% больных РП диагностируется выраженная депрессия [3]. Тревога и депрессия также подавляют аппетит, усиливая алиментарное голодание.

Распространенность нутритивной недостаточности среди онкологических больных, по данным разных авторов, достигает 70%, и РП занимает лидирующие позиции в этом списке. В этой когорте больных недостаточность питания превышает 60% [4]. В процессе противоопухолевого лечения потери массы тела (МТ) увеличиваются, и кахексия постепенно нарастает. Примерно в 20% случаев смерть онкологического больного фактически обусловлена алиментарным истощением [5].

Длительная нутритивная недостаточность приводит к развитию саркопении – состояния, для которого характерна прогрессирующая и генерализованная потеря массы и силы скелетных мышц. Согласно рекомендациям Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP) саркопении диагностируется, когда в наличии имеются низкая мышечная сила в сочетании со снижением мышечной массы и/или низкой физической работоспособностью (табл. 1) [6].

Наличие саркопении негативно сказывается на результатах противоопухолевого лечения, хирургического и нехирургического. Показано, что у больных с истощением мышечной массы число послеоперационных осложнений, в том числе респираторных, значительно выше, чем у пациентов с сохраненной мускулатурой [7]. Отмечено, что существует взаимосвязь между величиной индекса МТ (ИМТ) и общим числом послеоперационных осложнений, возникающих после эзофагэктомии. Так, В. Mitzman и соавт., анализируя данные 9389 пациентов с различным ИМТ, оперированных по поводу РП, обнаружили, что общее число осложнений выше при наличии саркопении как при низком ИМТ (<18,5 кг/м²), так и при ожирении III степени с ИМТ ≥40 кг/м² (саркопении, ассоциированная с ожирением) [8]. Кроме того, исходная саркопении коррелирует с увеличением случаев несостоятельности пищевода-кишечно-го анастомоза [9].

При проведении цитостатической химиотерапии у больных РП саркопении (саркопеническое ожирение) также оказывает негативное влияние на результаты лечения. Истощение мышечной массы коррелирует с раз-

Таблица 1. Диагностические критерии саркопении (адаптировано из [6])
Table 1. Diagnostic criteria for sarcopenia (adapted from [6])*

Обязательный критерий	Дополнительный критерий
Низкая мышечная сила	Низкая мышечная масса
	Низкая физическая работоспособность
*Диагноз основывается на сочетании обязательного критерия и хотя бы одного дополнительного.	

витием дозолимитирующей токсичности (ДЛТ). По данным Р. Anandavivelan и соавт., анализировавших результаты лечения 72 больных РП, получавших неoadъювантную химиотерапию, исходное наличие саркопении или саркопенического ожирения тесно связано с развитием ДЛТ [10]. Схожие данные получили В. Tan и соавт. На примере 89 больных, получавших неoadъювантную химиотерапию, они показали, что саркопении является достоверным предиктором ДЛТ у пациентов с РП и раком желудка. Кроме того, в исследуемой когорте ими выявлена прямая корреляция между истощением мышечной массы и снижением общей выживаемости (ОВ) [11].

Исходная саркопении и миостеатоз (патологическая инфльтрация жиром скелетных мышц) негативно влияют на ОВ при РП. М. Srpсic и соавт. опубликовали работу, в которой анализировали исходные данные о саркопении и ОВ 139 больных РП, перенесших радикальную эзофагэктомию. Согласно представленным данным изначальная распространенность саркопении составила 16,5%, миостеатоза – 51,8% соответственно. Оба состояния коррелировали со снижением ОВ. Так, медиана ОВ при саркопении составила 18,3 мес, без саркопении – 31 мес, при наличии миостеатоза – 19 мес, при его отсутствии – 57,1 мес [12]. Схожая картина наблюдается и при других локализациях злокачественных новообразований ЖКТ [13].

Результаты комбинированного лечения на фоне саркопении также ухудшаются. В 2015 г. опубликованы результаты исследования J. Qian и соавт., в котором авторы изучали прогностическое значение саркопении для прогноза выживаемости без прогрессирования и ОВ пациентов с плоскоклеточным РП, которые получали лучевую или химиолучевую терапию. Это был ретроспективный анализ клинических данных и параметров питательного статуса 213 больных, у которых на компьютерной томографии (КТ) на уровне III поясничного позвонка оценивалась площадь поперечного сечения скелетных мышц, подкожной, висцеральной и общей жировой ткани. Многомерный анализ показал, что наряду со стадией заболевания наличие саркопении и исходная концентрация альбумина менее 40 г/л выступали как независимые прогностические факторы выживания, а саркопении, имевшаяся у пациентов с плоскоклеточным РП, получавших лучевую терапию или сочетанную лучевую терапию, коррелировала с ухудшением выживаемости без прогрессирования и ОВ [14].

Диагностика (скрининг) нарушений питания, требующих специальной коррекции

Для раннего выявления нарушений питания рекомендуется регулярно оценивать потребление пищи, изменение МТ и ИМТ, начиная с этапа диагностики и повторяя скрининг в зависимости от стабильности клинической ситуации. Пациентам с отклонениями от нормы рекомендуется проводить объективную и количественную оценку рациона питания, наличия и тяжести диспептических симптомов, мышечной массы, физической работоспособности и степени системного воспаления [15]. С этой целью возможно использование различных инструментов оценки.

Скрининг нутритивной недостаточности можно проводить, используя критерии GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition). Они включают фенотипические и этиологические факторы. Фенотипическими критериями считаются потеря МТ, низкий ИМТ, снижение мышечной массы,

Таблица 2. Фенотипические и этиологические критерии диагностики недостаточности питания (адаптировано из [16])
Table 2. Phenotypic and etiological criteria for diagnosing malnutrition (adapted from [16]).

Потери МТ	ИМТ, кг/м ²	Уменьшение мышечной массы	Снижение потребности в пище или ее усвоения	Воспаление
>5% за последние 3 мес или >10% более чем за 6 мес	<20, если <70 лет; или <22, если >70 лет; АЗИЯ: <18,5, если <70 лет; или <20, если >70 лет	Доказано с использованием валидированных методов измерения	≤50% от потребностей в течение >1 нед, или любое снижение в течение >2 нед, или любое хроническое заболевание ЖКТ, которое неблагоприятно влияет на усвоение пищи или ее абсорбцию	Острое состояние/травма или воспаление, связанное с хроническим заболеванием

подтвержденное валидированными методами. Этиологическими критериями являются снижение потребления или усвоения пищи и наличие воспаления (априори имеющееся у онкологических больных); табл. 2. Наличие одного фенотипического и одного этиологического критерия указывает на нутритивную недостаточность [16].

Помимо этого, скрининг недостаточности питания можно провести, используя хорошо зарекомендовавшую себя шкалу нутритивного скрининга NRS-2002 (Nutritional risk screening) [17]. Этапы оценки риска недостаточного питания предполагают проведение предварительного и окончательного тестирования, по результатам которого можно сделать вывод о наличии у больного предрасположенности к нутритивной недостаточности или констатировать ее наличие [18].

В настоящее время в клинической практике для диагностики саркопении чаще всего используется метод КТ, позволяющий оценить площадь мышц и их качественное состояние. Для диагностики чаще всего выбирается уровень L_{III} позвонка (рис. 1). После контурирования (желтый цвет) внешнего (1) и внутреннего (2) периметров скелетной мышцы, а также III поясничного позвонка (3) площадь скелетных мышц можно рассчитать, используя математические уравнения. Показанные на рис. 1 анализируемые области являются показательными для пациента с низкой (а) и высокой (б) мышечной массой [19].

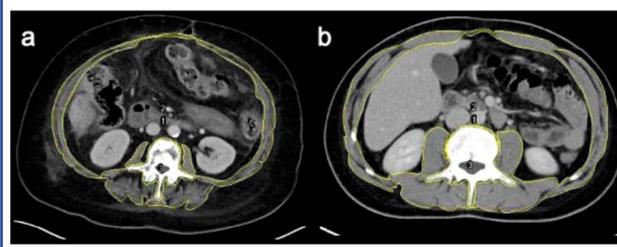
Коррекция нутритивной недостаточности

На сегодняшний день основой клинических рекомендаций по питанию в онкологии является энергетическое и белковое обеспечение больного. По данным разных авторов, энергопотребности смешанной популяции онкологических больных составляют, в среднем, от 25 до 30 ккал на 1 кг МТ в сутки [20, 21], а потребности в белке – 1,0–1,5 г на 1 кг МТ в сутки [22]. Энергетические потребности в покое больных первичным РП соответствуют этим рекомендациям. Так, по данным разных авторов, энергопотребности больных РП, измеренные при помощи метода непрямой калориметрии, равны 26,8–32,38 ккал на 1 кг МТ в сутки [2, 23]. При этом энергетический компонент диеты этих пациентов при первичном обращении невысокий и составляет в среднем 19,5 ккал на 1 кг МТ в сутки [24, 25].

Поступление с пищей белка также не велико. По разным данным, при первичном обращении больного РП содержание белка в его диете равно 0,8–0,9 г на 1 кг МТ в сутки у больных хирургического профиля и 0,5–0,6 г на 1 кг МТ в сутки – перед проведением химиолучевой терапии [24, 25].

Показано, что назначение дополнительного энтерального питания в предоперационном периоде достоверно улучшает результаты хирургического лечения. Так, по данным метаанализа Y. Сао и соавт., в который включено 15 исследований и мощность которого составила 1864 пациента, при РП назначение нутритивной поддержки перед проведением оперативного вмешательства достоверно редуцировало количество инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, а также снижало длительность общей госпитализации, причем продолжительность предоперационного энтерального питания была относительно короткой и составляла от 3 до 7 дней [26]. В связи с этим оправдано назначение предоперационной нутритивной поддержки, современная

Рис. 1. КТ на уровне L_{III} позвонка (объяснение в тексте).
Fig. 1. CT scan at the level of the L_{III} vertebra (explanation in text).



концепция которой на первом этапе подразумевает консультирование по вопросам достижения адекватного рациона питания и достаточного обеспечения больного энергией, белком и жидкостью, однако такие консультации, как правило, не дают ожидаемого эффекта. Пациентам редко удается реализовать полученные рекомендации, и поступление нутриентов и жидкости остается недостаточным [27–29].

Во многом это связано с нарушением осязания и вкусовой чувствительности, которые возникают в результате паранеопластического влияния опухоли и как побочный эффект химио- и лучевой терапии. Подобные изменения приводят к развитию анорексии, и для преодоления возникших проблем необходимо использование специальных вкусов. В настоящее время в нашей стране представлены специализированные энтеральные смеси, помогающие больным адекватно питаться. К ним относится Нутридринк Компакт Протеин, произведенный для онкологических больных с подобными проблемами. В свое время компания «Нутриция» разработала смеси с различными вкусами, которые затем тестировались на фокус-группах онкологических больных.

В 2021 г. опубликовано исследование, изучавшее возникновение нарушений обоняния и вкуса у онкологических больных и влияние этих нарушений на комплаентность сипингу. В ходе исследования пациенты (n=50), получавшие системную противоопухолевую терапию, проходили анкетирование по поводу сенсорных нарушений и по 10-балльной шкале с помощью сипинг-теста оценивали 5 прототипов вкусов энтерального сипингового питания Нутридринк Компакт Протеин, специально разработанных для пациентов с инверсией вкуса. Оказалось, что 60% опрошенных испытывали нарушение вкусовой чувствительности, а 26% пациентов – нарушение обоняния. Из предложенных для тестирования прототипов подавляющее большинство больных выбрали три вкуса, которые набрали более 6 баллов, а именно охлаждающий фруктово-ягодный (6,8±17 баллов), нейтральный (6,5±1,9 баллов) и согревающий вкус имбиря и тропических фруктов (6,0±2,0 балла). Причем наличие дисгевзии, в сочетании с нарушением обоняния или без него, было определяющим при выборе продукта, и такие больные были более разборчивыми при выборе питательной смеси [30].

В этой связи применение сенсорных вкусов становится более актуальным, и назначение такого энтерального питания положительно отражается на питании больных. Например, в смеси со вкусом имбиря и тропических фруктов присутствует капсаицин – алкалоид, содержащийся в остром перце. Он активирует рецептор TRPV1, усиливая тем самым вкусовые ощущения [31]. Производные ментола, содержа-

щиеся в смеси с охлаждающим фруктово-ягодным вкусом, воздействуют на сенсорные нейроны и вызывают чувство холода в ротовой полости, в результате чего смесь воспринимается как остужающая, что способствует уменьшению чувства жжения [32]. Нейтральный вкус, по нашим данным, не влияет на осязание, но при этом уменьшает повышенную чувствительность к всевозможным раздражителям и подавляет неприятные ощущения во рту [33]. Помимо этого Нутридринк Компакт Протеин является высокобелковой и высококалорийной смесью (14,6 г белка в 100 мл, 2,4 ккал/мл), и ее использование в качестве сипинга позволяет решить ряд задач, в частности назначать индивидуально подобранное энтеральное питание в малом объеме, позволяя компенсировать хроническую нутритивную недостаточность, характерную для больных РП.

На сегодняшний день доказано, что назначение дополнительного энтерального питания в предоперационном периоде сроком от 5 дней достоверно улучшает нутритивный статус больных РП, уменьшает общее число послеоперационных и инфекционных осложнений, частоту респираторной дисфункции, продолжительность госпитализации, летальность в ближайшем послеоперационном периоде, а также увеличивает 6-месячную выживаемость [26, 34, 35]. Ограничением для проведения предоперационной нутритивной поддержки являются короткий предоперационный период, низкая энергетическая и белковая ценность пищевого рациона, а также необходимость использования энтерального питания на фоне нарушения вкусовой чувствительности после проведения неоадьювантного лечения. В этой связи нутритивная поддержка высокобелковыми смесями имеет хороший потенциал. Эффективность такого лечения показана в рандомизированных исследованиях. Так, J. Faber и соавт. изучали влияние высокобелкового, обогащенного омега-3-жирными кислотами энтераль-

ного питания на иммунную функцию и нутритивный статус пациентов с впервые диагностированным РП. В исследовании включены 64 пациента. Группа исследования (потеря МТ более 5%) получала энтеральное питание в течение 4 недель до начала лекарственной терапии. Для обеспечения слепого исследования пациенты контрольной группы с потерей МТ < 5% получали некалорийный продукт-плацебо, а пациенты с потерей МТ ≥ 5% – изокалорийное энтеральное питание. Обнаружено, что в исследуемой группе достоверно увеличилась МТ и улучшился функциональный статус, а также снизился уровень простогландина E2, что говорит об уменьшении выраженности паранеопластических процессов [36].

Методом выбора считается более физиологичное энтеральное питание. Сравнение двух видов нутритивной поддержки показывает, что эффективность парентерального введения нутриентов проигрывает энтеральному, в том числе зондовому питанию. Y. Shen и соавт. сравнивали эти методы искусственного питания. Они анализировали течение послеоперационного периода больных РП, исходно имевших дисфагию, часть которых в предоперационном периоде в течение 7 дней получали парентеральное, а часть – энтеральное зондовое питание. Энергетические потребности рассчитывались по формуле Миффлина–Сан Жеора с поправкой на потерю МТ. Для предоперационного скрининга использовалась шкала нутриционного риска NRS-2002 (критерий включения в исследование – ≥ 3 баллов по шкале NRS-2002). Показатели питательного статуса измерялись за 7 дней, накануне оперативного вмешательства и на 7-е послеоперационные сутки. Обнаружено, что в группе энтерального питания длительность послеоперационной госпитализации и стоимость питательной поддержки были достоверно ниже, чем в группе парентерального питания. Помимо этого, у пациентов из группы энтерального питания значительно быстрее восстанавливалась работа ЖКТ (раньше начинали отходить

газы и появлялся стул), а также была ниже частота осложнений со стороны органов ЖКТ: вздутие живота, диарея или парез кишечника. Таким образом, у этой категории больных предоперационное зондовое энтеральное питание оказалось безопасным, более дешевым и превосходило парентеральное питание по своей эффективности [35].

На сегодняшний день раннее начало энтерального питания в послеоперационном периоде (1–2-е сутки) считается оптимальным. Многочисленные исследования доказывают, что такая схема ведения больных, укладываемая в рамки современных ERAS-протоколов, позволяет снизить количество осложнений раннего послеоперационного периода. Согласно этому протоколу после эзофагэктомии возможно проведение как энтерального, так и парентерального питания, однако энтеральный путь введения нутриентов предпочтительнее. Раннее энтеральное питание, по сравнению с полным парентеральным питанием, сопровождается меньшим количеством послеоперационных осложнений, в том числе несостоятельности анастомоза, более быстрым восстановлением функции ЖКТ и меньшими финансовыми затратами. Для проведения энтерального питания можно использовать еюностому, назогастральный или назодуоденальный зонд. По сравнению с назогастральным/назодуоденальным зондом питание через еюностому сопровождается большим количеством осложнений, в том числе окклюзией зонда и его смещением, однако достоверных данных о преимуществе того или иного метода на сегодняшний день нет. Важно, что подобное питание должно постепенно достигать целевых значений обеспеченности нутриентами к 3–6-м суткам послеоперационного периода. Сокращение периода голодания перед проведением эзофагэктомии и прием высокоуглеводных напитков не позднее чем за 2 ч перед операцией требуют осторожности, поскольку при тяжелой дисфагии или наличии диабета подобная тактика опасна [37, 38]. В настоящее время все чаще обсуждается возможность проведения раннего перорального питания после эзофагэктомии. М. Liao и соавт. на примере 41 больного РП I–III стадий, перенесших эзофагэктомию, показали, что пероральное назначение энтеральных смесей не выявило достоверных различий в частоте послеоперационных осложнений и летальности между группами больных, получавших в послеоперационном периоде зондовое или пероральное питание. В то же время у пациентов, питавшихся самостоятельно, продолжительность пребывания в стационаре была короче. Это говорит о более быстром восстановлении функционального статуса и качества жизни больных [39].

Назначение дополнительного энтерального питания в послеоперационном периоде в течение всего периода госпитализации позволяет достичь целевых значений обеспеченности нутриентами и положительно влияет на восстановление функционального статуса [40]. Это позволяет компенсировать низкую калорийность и малое содержание белка в рационе оперированных больных [41]. Например, по данным R. Constansia и соавт., в течение первых 7 послеоперационных дней среднесуточное поступление белка с обычным рационом составляет $0,61 \pm 0,44$ г/кг/сут, а энергии – $9,58 \pm 3,33$ ккал/кг/сут. Авторы утверждают, что нутритивная

недостаточность коррелирует со степенью тяжести осложнений раннего послеоперационного периода [42] и увеличивает их количество [43].

Практика назначения сипинга как дополнения к естественной диете после выписки из стационара на длительный срок также оправдана, поскольку консультации диетологов, как правило, не дают нужного эффекта. Пациенты быстро возвращаются к своим пищевым привычкам, достичь целевых значений в обеспечении нутриентами не удается [27]. Использование сипинга в отдаленном послеоперационном периоде снижает частоту тошноты и рвоты, уменьшает утомляемость, проявления анорексии, частоту диареи, нормализует сон. Это в значительной степени повышает качество жизни, функциональный и социальный статус больных [44]. Целевые значения обеспечения нутриентами общие для онкологических больных и составляют 25–30 ккал, 1,0–1,5 г белка и 20–30 мл жидкости на 1 кг МТ в сутки. Дополнительное назначение витаминов и микроэлементов необходимо в случае доказанного дефицита этих микронутриентов [40].

Эффективным методом борьбы с саркопенией является мультимодальная программа реабилитации, которая предполагает назначение адекватной нутритивной поддержки, лечебной физкультуры и психологической помощи.

Заключение

Высокая распространенность нутритивной недостаточности среди первичных больных РП диктует необходимость своевременной ее коррекции. Начало заблаговременно, в период подготовки к противоопухолевому лечению, непрерывное искусственное питание достоверно уменьшает количество осложнений противоопухолевого лечения, повышает качество жизни, увеличивая ОВ больных РП. Методом выбора по праву считается энтеральное питание как более физиологичное и доступное.

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

- Обухова О.А. Стратегия питательной поддержки при проведении противоопухолевого лечения. *РМЖ*. 2009;17(22):1500–4 [Obukhova OA. Nutritional support strategy during anticancer treatment. *RMJ*. 2009;17(22):1500–4 (in Russian)].
- Wu J, Huang C, Xiao H, et al. Weight loss and resting energy expenditure in male patients with newly diagnosed esophageal cancer. *Nutrition*. 2013;29(11–12):1310–4. DOI:10.1016/j.nut.2013.04.010
- Hellstadius Y, Lagergren J, Zylstra J, et al. Prevalence and predictors of anxiety and depression among esophageal cancer patients prior to surgery. *Dis Esophagus*. 2016;29(8):1128–34. DOI:10.1111/dote.12437
- Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN*. 2014;38(2):196–204. DOI:10.1177/0148607113502674
- Laviano A, Di Lazzaro L, Koverech A. Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(4):388–93. DOI:10.1017/S0029665118000459
- Обухова О.А., Курмуков И.А., Рык А.А. Влияние нутритивной поддержки на питательный статус, качество жизни и выживаемость у онкологических больных, получающих системное лекарственное противоопухолевое лечение. *Клиническое питание и метаболизм*. 2022;3(1):50–61 [Obukhova OA, Kurmukov IA, Ryk AA. Impact of nutritional support on nutritional status, quality of life and survival in cancer patients receiving systemic anticancer drug treatment. *Clinical Nutrition and Metabolism*. 2022;3(1):50–61 (in Russian)]. DOI:10.17816/clinut104771
- Soma D, Kawamura YI, Yamashita S, et al. Sarcopenia, the depletion of muscle mass, an independent predictor of respiratory complications after oncological esophagectomy. *Dis Esophagus*. 2019;32(3):doy092. DOI:10.1093/dote/doy092

8. Mitzman B, Schipper PH, Edwards MA, et al. Complications After Esophagectomy Are Associated With Extremes of Body Mass Index. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(4):973-80. DOI:10.1016/j.athoracsur.2018.05.056
9. Papaconstantinou D, Vretakakou K, Paspala A, et al. The impact of preoperative sarcopenia on postoperative complications following esophagectomy for esophageal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2020;20:doaa002. DOI:10.1093/dote/doaa002
10. Anandavivelan P, Brismar TB, Nilsson M, et al. Sarcopenic obesity: A probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients. *Clin Nutr*. 2016;35(3):724-30. DOI:10.1016/j.clnu.2015.05.011
11. Tan BHL, Brammer K, Randhawa N, et al. Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(3):333-8. DOI:10.1016/j.ejso.2014.11.040
12. Srpcic M, Jordan T, Popuri K, Sok M. Sarcopenia and myosteatosis at presentation adversely affect survival after esophagectomy for esophageal cancer. *Radiol Oncol*. 2020;54(2):237-46. DOI:10.2478/raon-2020-0016
13. Лядов В.К., Дикова Т.С., Зацепина А.Ю., Иващенко Д.В. Миостеатоз и его влияние на результаты лечения больных с опухолями желудочно-кишечного тракта: систематический обзор и метаанализ. *Современная Онкология*. 2022;24(2):234-41 [Lyadov VK, Dikova TS, Zatssepina AYU, Ivashchenko DV. Sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteatosis as factors of poor prognosis in gastrointestinal tract tumors: systematic review. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(2):234-41 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.2.201710
14. Qian J, Si Y, Zhou K, et al. Sarcopenia is associated with prognosis in patients with esophageal squamous cell cancer after radiotherapy or chemoradiotherapy. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):211. DOI:10.1186/s12876-022-02296-9
15. Иванова А.С., Обухова О.А., Курмуков И.А., Вольф Л.Я. Обзор практических рекомендаций ESPEN-2021 для онкологических больных. Часть 1. *Клиническое питание и метаболизм*. 2022;3(3):140-52 [Ivanova AS, Obukhova OA, Kurmukov IA, Volf LY. Review of ESPEN-2021 Practice Guidelines for Cancer Patients: Part 1. *Clinical Nutrition and Metabolism*. 2022;3(3):140-52 (in Russian)]. DOI:10.17816/clinutr119900
16. Cederholm T, Jensen G, Correia MI, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(1):207-17. DOI:10.1002/jcsm.12383
17. Hersberger L, Bargetzi L, Bargetzi A, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002) is a strong and modifiable predictor risk score for short-term and long-term clinical outcomes: secondary analysis of a prospective randomised trial. *Clin Nutr*. 2020;39(9):2720-9. DOI:10.1016/j.clnu.2019.11.041
18. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3S2-2):123-33 [Sytyov AV, Zuzov SA, Kukosh MYu, et al. Practical recommendations for nutritional support of cancer patients. *Malignant Tumors*. 2022;12(3S2-2):123-33 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-123-133
19. Kemper M, Molwitz I, Krause L, et al. Are muscle parameters obtained by computed tomography associated with outcome after esophagectomy for cancer? *Clin Nutr*. 2021;40(6):3729-40. DOI:10.1016/j.clnu.2021.04.040
20. Barcellos PS, Borges N, Torres DPM. Resting energy expenditure in cancer patients: Agreement between predictive equations and indirect calorimetry. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;42:286-91. DOI:10.1016/j.clnesp.2021.01.019
21. Souza MTP, Singer P, Ozorio GA, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with head and neck cancer: An observational study leading to a new predictive equation. *Nutrition*. 2018;51-52:60-5. DOI:10.1016/j.nut.2017.12.006
22. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2898-913. DOI:10.1016/j.clnu.2021.02.005
23. Cao DX, Wu GH, Zhang B, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr*. 2010;29(1):72-7. DOI:10.1016/j.clnu.2009.07.001
24. Movahed S, Norouzy A, Ghanbari-Motlagh A, et al. Nutritional Status in Patients with Esophageal Cancer Receiving Chemoradiation and Assessing the Efficacy of Usual Care for Nutritional Managements. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(8):2315-23. DOI:10.31557/APJCP.2020.21.8.2315
25. Pham Van B, Nguyen Thi Thanh H, Le Thi H, et al. Nutritional Status and Feeding Regimen of Patients with Esophagus Cancer – A Study from Vietnam. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(3):289. DOI:10.3390/healthcare9030289
26. Cao Y, Han D, Zhou X, et al. Effects of preoperative nutrition on postoperative outcomes in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2022;35(3):doab028. DOI:10.1093/dote/doab028
27. Ravasco P, Monteiro Grillo I, Marques Vidal P, Camilo M. Nutritional counselling vs supplements: A prospective randomised controlled trial in head-neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Clin Nutr*. 2003;22(Suppl. 1):S63-4. DOI:10.1016/s0261-5614(03)80236-4
28. Обухова О.А., Багрова С.Г., Бесова Н.С., и др. Влияние дополнительного энтерального питания с высоким содержанием белка и ω -3 жирных кислот на пищевой статус и функциональное состояние при проведении химиотерапии у больных раком желудка. *Вопросы питания*. 2018;87(S5):106-7 [Obukhova OA, Bagrova SG, Besova NS, et al. The influence of additional enteral nutrition with a high content of protein and ω -3 fatty acids on the nutritional status and functional state during chemotherapy in patients with gastric cancer. *Nutrition Issues*. 2018;87(S5):106-7 (in Russian)]. DOI:10.24411/0042-8833-2018-10200
29. Martin L, Findlay M, Bauer JD, et al. A Multi-Site, International Audit of Malnutrition Risk and Energy and Protein Intakes in Patients Undergoing Treatment for Head Neck and Esophageal Cancer: Results from INFORM. *Nutrients*. 2022;14(24):5272. DOI:10.3390/nu14245272
30. De Haan JJ, Moshage Y, Renken RJ, et al. Self-reported taste and smell alterations and the liking of oral nutritional supplements with sensory-adapted flavors in cancer patients receiving systemic antitumor treatment. *Support Care Cancer*. 2021;29(10):5691-9. DOI:10.1007/s00520-021-06049-4
31. Спиридонов В.К., Толочко З.С. Капсаицин-чувствительные нервы и окислительный стресс. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2010;30(4):76-81 [Spiridonov VK, Tolochko ZS. Capsaicin-sensory nerves and oxidative stress. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;30(4):76-81 (in Russian)].
32. Liu B, Fan L, Balakrishna S, et al. TRPM8 is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain. *Pain*. 2013;154(10):2169-77. DOI:10.1016/j.pain.2013.06.043
33. Обухова О.А., Кашия Ш.Р., Курмуков И.А., и др. Применение дополнительного орального питания при проведении противоопухолевой химиотерапии. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование. *Вестник интенсивной терапии*. 2009;3:47-52 [Obukhova OA, Kashiya ShR, Kurmukov IA, et al. The use of additional oral nutrition during anticancer chemotherapy. A prospective randomized controlled trial. *Intensive Care Bulletin*. 2009;3:47-52 (in Russian)].
34. Kubota K, Kuroda J, Yoshida M, et al. Preoperative oral supplementation support in patients with esophageal cancer. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(4):437-40. DOI:10.1007/s12603-014-0018-2
35. Shen Y, Zhou Y, He T, Zhuang X. Effect of preoperative nutritional risk screening and enteral nutrition support in accelerated recovery after resection for esophageal cancer. *Nutr Cancer*. 2021;73(4):596-601. DOI:10.1080/01635581.2020.1764981
36. Faber J, Uitdehaag MJ, Spaander M, et al. Improved body weight and performance status and reduced serum PGE2 levels after nutritional intervention with a specific medical food in newly diagnosed patients with esophageal cancer or adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(1):32-44. DOI:10.1002/jcsm.12009
37. Low DE, Allum W, De Manzoni G, et al. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society Recommendations. *World J Surg*. 2019;43(2):299-330. DOI:10.1007/s00268-018-4786-4
38. Обухова О.А., Кашия Ш.Р., Курмуков И.А., Салтанов И.А. Гипергликемия критических состояний. *Медицина невідкладних станів*. 2011;4(35) [Obukhova OA, Kashiya ShR, Kurmukov IA, Soltanov IA. Hyperglycemia of critical conditions. *Emergency Medicine*. 2011;4(35) (in Russian)].
39. Liao M, Xia Z, Huang P, et al. Early enteral feeding on esophageal cancer patients after esophageal resection and reconstruction. *Ann Palliat Med*. 2020;9(3):816-23. DOI:10.21037/apm.2020.04.13
40. Иванова А.С., Обухова О.А., Курмуков И.А., Вольф Л.Я. Обзор практических рекомендаций ESPEN-2021 для онкологических больных. Часть 2: частные вопросы нутритивной поддержки. *Клиническое питание и метаболизм*. 2022;3(4):193-206 [Ivanova AS, Obukhova OA, Kurmukov IA, Volf LYa. Review of ESPEN-2021 Practice Guidelines for Patients with Cancer. Part 2: Interventions Relevant to Specific Patient Categories. *Clinical Nutrition and Metabolism*. 2022;3(4):193-206 (in Russian)]. DOI:10.17816/clinutr119059
41. Deftereos I, Yeung JMC, Arslan J, et al. Adherence to ESPEN guidelines and associations with postoperative outcomes in upper gastrointestinal cancer resection: results from the multi-centre NOURISH point prevalence study. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;47:391-8. DOI:10.1016/j.clnesp.2021.10.019
42. Constansia RDN, Hentzen JEKR, Hogenbirk RNM, et al. Actual postoperative protein and calorie intake in patients undergoing major open abdominal cancer surgery: A prospective, observational cohort study. *Nutr Clin Pract*. 2022;37(1):183-91. DOI:10.1002/ncp.10678
43. Papier I, Sagi-Dain L, Chermesh I, et al. Absence of oral nutritional support in low food intake inpatients is associated with an increased risk of hospital-acquired pressure injury. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;51:190-8. DOI:10.1016/j.clnesp.2022.09.003
44. Liu L, Wang YC, Liu QW, et al. Home enteral nutrition after esophagectomy for esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(36):e21988. DOI:10.1097/MD.00000000000021988

Статья поступила в редакцию /
The article received: 24.03.2023

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 02.06.2023



OMNIDOCTOR.RU

Опыт хирургического лечения гемангиомы селезенки. Клинический случай

А.К. Чекини¹, Д.В. Новиков^{✉1}, Т.М. Автурханов¹, Р.А. Мкртумян¹, А.О. Новикова²

¹ЧУЗ «ЦКБ „РЖД-Медицина“», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Очаговые образования селезенки считаются редкой патологией. К образованиям селезенки традиционно относят злокачественные и доброкачественные опухоли, истинные, ложные и паразитарные кисты, абсцессы, гематомы, инфаркты селезенки. Гемангиомы считаются наиболее часто встречающимися доброкачественными образованиями. Если абсцессы или инфаркты селезенки характеризуются яркой клинической картиной, выраженными лабораторными изменениями, беспокоят больного и заставляют обратиться за помощью, то небольших размеров доброкачественные, а иногда и злокачественные новообразования длительное время протекают бессимптомно и часто выявляются как случайная находка. В центр торакальной хирургии ЧУЗ «ЦКБ „РЖД-Медицина“» поступила пациентка 38 лет с диагнозом спленомегалии. При компьютерной томографии органов брюшной полости определялась увеличенная в размерах селезенка. Показатели анализов крови были в пределах референтных значений. С учетом больших размеров органа, невозможности исключить лимфому маргинальной зоны, жалоб пациентки и риска разрыва селезенки проведено хирургическое лечение – спленэктомия.

Ключевые слова: гемангиома селезенки, опухоли селезенки, кавернозная гемангиома

Для цитирования: Чекини А.К., Новиков Д.В., Автурханов Т.М., Мкртумян Р.А., Новикова А.О. Опыт хирургического лечения гемангиомы селезенки. Клинический случай. Современная Онкология. 2023;25(2):250–252. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202300

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Experience of surgical treatment of hemangioma of the spleen. A clinical case

Antonio K. Chekini¹, Dmitriy V. Novikov^{✉1}, Timur M. Avturkhanov¹, Radik A. Mkrtumyan¹, Anna O. Novikova²

¹Russian Railways-Medicine Central Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

Focal mass lesions of the spleen are considered rare. The mass lesions of the spleen usually include malignant and benign tumors, true, false, and parasitic cysts, abscesses, hematomas, and spleen infarctions. Hemangiomas are considered the most common benign neoplasms. Abscesses or spleen infarctions have severe symptoms, pronounced laboratory test changes, disturb the patient and force him to seek help. In contrast, small benign and sometimes malignant neoplasms are asymptomatic for a long time and often are incidental findings. A 38-year-old patient with splenomegaly was admitted to the thoracic surgery center of the Private healthcare institution, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine". Abdominal computed tomography showed an enlarged spleen. The blood tests were within the reference values. Given the large size of the spleen, the need to exclude marginal zone lymphoma, clinical presentation, and the risk of spleen rupture, a splenectomy was performed.

Keywords: spleen hemangioma, tumors of the spleen, cavernous hemangioma

For citation: Chekini AK, Novikov DV, Avturkhanov TM, Mkrtumyan RA, Novikova AO. Experience of surgical treatment of hemangioma of the spleen. A clinical case. Journal of Modern Oncology. 2023;25(2):250–252. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202300

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Новиков Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, онколог-хирург отделения торакальной онкологии ЧУЗ «ЦКБ „РЖД-Медицина“». E-mail: dima-dima.000@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6544-5674; SPIN-код: 1344-1790

Чекини Антонио Константинович – канд. мед. наук, зав. отд-нием торакальной онкологии ЧУЗ «ЦКБ „РЖД-Медицина“». E-mail: docpro13@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9065-4726; SPIN-код: 3114-0517

Автурханов Тимур Мовладыевич – врач-стажер отделения торакальной онкологии ЧУЗ «ЦКБ „РЖД-Медицина“». E-mail: timuravt@mail.ru

Мкртумян Радик Ашотович – врач – торакальный хирург отделения торакальной онкологии ЧУЗ «ЦКБ „РЖД-Медицина“». E-mail: r.mkrtumyan@mail.ru

Новикова Анна Олеговна – канд. мед. наук, врач-терапевт отделения диагностики и общей терапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: anna.akopova@mail.ru; SPIN-код: 5476-6226

[✉]Dmitriy V. Novikov – Cand. Sci. (Med.), Russian Railways-Medicine Central Clinical Hospital. E-mail: dima-dima.000@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6544-5674; SPIN code: 1344-1790

Antonio K. Chekini – Cand. Sci. (Med.), Russian Railways-Medicine Central Clinical Hospital. E-mail: docpro13@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9065-4726; SPIN code: 3114-0517

Timur M. Avturkhanov – Intern of the Department of Thoracic Oncology, Russian Railways-Medicine Central Clinical Hospital. E-mail: timuravt@mail.ru

Radik A. Mkrtumyan – Thoracic Surgeon, Russian Railways-Medicine Central Clinical Hospital. E-mail: r.mkrtumyan@mail.ru

Anna O. Novikova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: anna.akopova@mail.ru; SPIN code: 5476-6226

Очаговые образования селезенки составляют 3,2–4,2% на 100 тыс. населения [1–4] и считаются редкой патологией. К образованиям селезенки традиционно относят злокачественные и доброкачественные опухоли, истинные, ложные и паразитарные кисты, абсцессы, гематомы, инфаркты селезенки. Гемангиомы считаются наиболее часто встречающимися доброкачественными образованиями. Если абсцессы или инфаркты селезенки характеризуются яркой клинической картиной, выраженными лабораторными изменениями, беспокоят больного и заставляют обратиться за помощью, то небольших размеров доброкачественные, а иногда и злокачественные новообразования длительное время протекают бессимптомно и часто выявляются как случайная находка.

Клиническое наблюдение

В центр торакальной хирургии ЧУЗ «ЦКБ „РЖД-Медицина“» поступила пациентка 38 лет с диагнозом спленомегалии.

При компьютерной томографии органов брюшной полости – селезенка расположена обычно, увеличена в размерах до 17,8×11,5×6,7 см, поддавливает желудок, отнесает левую почку вниз и медиально, структура неоднородная, с множественными гиподенсными очагами различных размеров от 0,5 до 3,8 мм, нативная плотность которых 27–39 ед Н, в артериальной фазе дифференцируются отчетливо, слабо копят контраст до 33–51 ед Н. Увеличенных лимфоузлов в брюшной полости не выявлено.

Все показатели общего анализа крови, биохимического анализа и коагулограммы в пределах референтных значений (в общем анализе крови: лейкоциты – $6,51 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,83 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 136 г/л, тромбоциты – $204 \times 10^9/\text{л}$).

Пациентке выполнено комплексное обследование, при котором других проявлений заболевания не выявлено, функциональные резервы больной удовлетворительные. Учитывая большие размеры селезенки, рентгенологическую картину, не исключающую лимфому маргинальной зоны, жалобы пациентки на выраженный дискомфорт в левом подреберье, а также риск разрыва селезенки, принято решение выполнить спленэктомию.

Интраоперационно: селезенка больших размеров, бугристая, каменной плотности, размерами 20,0×13,5 см, нижний полюс располагается на уровне нижнего полюса левой почки (рис. 1). Селезеночная артерия и вена имеют типичное расположение. Спленэктомия выполнена без технических трудностей.

Морфологическое заключение операционного материала – кавернозная гемангиома селезенки.

Послеоперационный период протекал без осложнений, больная выписана на 8-е сутки после операции.

Обсуждение

Сосудистые опухоли весьма вариабельны по степени злокачественности и могут быть представлены как доброкачественными гемангиомами, так и злокачественными ангиосаркомами самых разных локализаций [4, 5].

Гемангиомы являются наиболее частыми первичными новообразованиями селезенки [6, 7]. Обычно они выявляются у пациентов в возрасте 35–55 лет [8, 9]. Единого мнения о распространенности гемангиом в зависимости от пола нет, одни исследователи считают, что эти опухоли возникают с равной частотой у мужчин и женщин, другие указывают на более высокую частоту встречаемости у мужчин [1, 6, 10]. Однозначной причины возникновения гемангиомы селезенки не установлено. Существует множество теорий (фиссуральная, травматическая, эмбриональная, отшнуровывания и др.), объясняющих возникновение и развитие этих опухолей [6, 11]. На сегодняшний день считается, что гемангиома – это врожденное доброкачественное сосудистое образование и причина его возникновения – порок развития сосудистой системы эмбриона. Таким образом, морфологические изменения возникают в селезенке еще до рожде-

ния ребенка. В дальнейшем опухоль медленно растет, не вызывая клинических проявлений, из-за чего и остается не диагностированной в течение десятилетий.

В зависимости от гистологического строения выделяют 3 основных варианта гемангиом селезенки:

- капиллярные;
- кавернозные;
- смешанные.

Также встречается редкая форма гемангиомы селезенки – LCA-ангиома, которая описана лишь в 1991 г. S. Falk и соавт. [12]. В литературе описано около 100 случаев LCA-ангиом.

Капиллярная гемангиома селезенки состоит из большого количества тонкостенных капилляров, переплетающихся между собой и выстланных активным эндотелием. В строении отмечаются коллагеновые волокна. Кавернозная гемангиома представлена широкими кровеносными сосудами, сообщающимися между собой и выстланными одним слоем уплощенных эндотелиоцитов. Характерный признак – отсутствие эластических волокон в стенках этих сосудов. Следует отметить, что интенсивность кровотока в кавернозной гемангиоме более высокая по сравнению с капиллярной [1]. Смешанные гемангиомы – это опухоли, состоящие из новообразованной капиллярной ткани, перемежающейся с более зрелыми участками полостных сосудистых образований. Центральная часть может быть представлена кавернозной гемангиомой, а по периферии – преимущественно капиллярной. Рост опухоли происходит главным образом за счет капиллярных включений, а кавернозные участки представляют в основном стационарную часть ангиом. Комбинированные гемангиомы расценивают как динамические образования, представляющие переходную стадию от капиллярных к кавернозным образованиям. Процесс трансформации происходит при постепенном уменьшении капиллярной и увеличении кавернозной ткани [13].

Лечение гемангиом селезенки хирургическое. Выполняется спленэктомия.

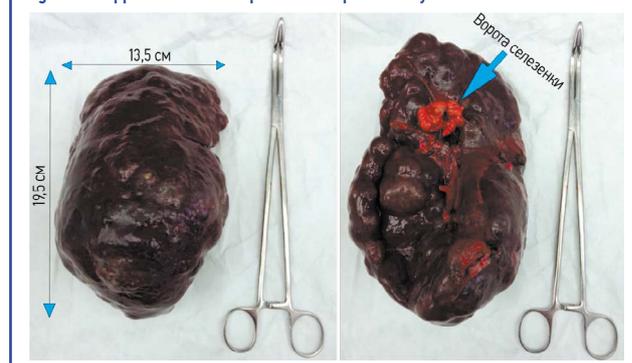
Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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.

Рис. 1. Вид селезенки после спленэктомии.
Fig. 1. The appearance of the spleen after splenectomy.



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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кавалерский Г.М., Ченский А.Д., Макиров С.К., и др. Гемангиомы позвоночника: значение лучевой диагностики. *Радиология – практика*. 2008;1:23-30 [Kavalerskii GM, Chenskii AD, Makirov SK, et al. Gemangiomya pozvonochnika: znachenie luchevoi diagnostiki. *Radiologiya – praktika*. 2008;1:23-30 (in Russian)].
2. Кубышкин В.А., Ионкин Д.А., Степанова Ю.А., и др. Гамартомы – редкие доброкачественные образования селезенки. *Московский хирургический журнал*. 2012;6(28):48-52 [Kubyshkin VA, Ionkin DA, Stepanova YuA, et al. Gamartomy – redkie dobrokachestvennyye obrazovaniia selezenki. *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal*. 2012;6(28):48-52 (in Russian)].
3. Степанова Ю.А., Ионкин Д.А., Щеголев А.И., Кубышкин В.А. Классификация очаговых образований селезенки. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013;18(2):103-14 [Stepanova YuA, Ionkin DA, Schegolev AI, Kubyshkin VA. Classification of Focal Spleen Formations. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2013;18(2):103-14 (in Russian)].
4. Феденко А.А., Конев А.А., Анурова О.А., и др. Ангиосаркомы. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2013;1:24-40 [Fedenko AA, Konev AA, Anurova OA, et al. Angiosarkomy. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi*. 2013;1:24-40 (in Russian)].
5. Новиков Д.В., Чекини А.К., Автурханов Т.М., Мкртумян Р.А. Хирургическое лечение местнораспространенной ангиосаркомы переднего средостения. Клинический случай. *Современная онкология*. 2022;24(3):336-9 [Novikov DV, Chekini AK, Avturkhanov TM, Mkrtyumyan RA. The surgical treatment of locally advanced angiosarcoma of the anterior mediastinum. A clinical case. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):336-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.3.201777
6. Туманова У.Н., Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., и др. Гемангиома селезенки (наблюдение из практики и обзор литературы). *Диагностика и интервенционная радиология*. 2011;5(1):81-93 [Tumanova UN, Dubova EA, Karmazanovskii GG, et al. Gemangioma selezenki (nabliudenie iz praktiki i obzor literatury). *Diagnostika i intervensionnaia radiologiya*. 2011;5(1):81-93 (in Russian)].
7. Chourmouzi D, Psoma E, Drevelegas A. Littoral cell angioma, a rare cause of long standing anaemia: a case report. *Cases J*. 2009;2:9115. DOI:10.1186/1757-1626-2-9115
8. Borner N, Blank W, Bonhof J, Frank K. Echogenic splenic lesions – incidence and differential diagnosis. *Ultraschall Med*. 1990;11(3):112-8.
9. Ros PR, Moser RP Jr., Dachman AH, et al. Hemangioma of the spleen: radiologic/pathologic correlation in ten cases. *Radiology*. 1987;162(1):73-7.
10. Ramani M, Reinhold C, Semelka RC, et al. Splenic hemangiomas and hamartomas. MR imaging characteristics of 28 lesions. *Radiology*. 1997;202(1):166-72. DOI:10.1148/radiology.202.1.8988207
11. Qu ZB, Liu LX, Wu LF, et al. Multiple Littoral Cell Angioma of the Spleen: A Case Report and Review of the Literature. *Onkologie*. 2007;30(5):256-8. DOI:10.1159/000101010
12. Falk S, Stutte HJ, Frizzera G. Littoral cell angioma. A novel splenic vascular lesion demonstrating histiocytic differentiation. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(11):1023-33.
13. Ross JS, Masaryk TJ, Modic MT, et al. Vertebral hemangiomas: MR imaging. *Radiology*. 1987;165(1):165-9. DOI:10.1148/radiology.165.1.3628764



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023

Плоскоклеточный рак кожи после трансплантации сердца: клинический случай

Н.А. Огнерубов^{✉1}, М.А. Огнерубова²

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

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

Аннотация

Актуальность. Пациенты после трансплантации паренхиматозных органов имеют высокий риск развития немеланомных опухолей кожи. Среди них больные после трансплантации сердца склонны к более высокой частоте развития злокачественных опухолей кожи. Это обусловлено проведением интенсивной иммуносупрессивной терапии. Причем наиболее распространенным гистологическим вариантом является плоскоклеточный, а затем и базальноклеточный рак. Клинически эти опухоли имеют более агрессивное течение, включая частоту рецидивирования и метастазирования, а также склонность к первичной множественности.

Материалы и методы. Мы представляем клинический случай первично-множественного плоскоклеточного рака с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов у пациента после трансплантации сердца.

Результаты. Пациенту 67 лет в сентябре 2018 г. по поводу ишемической кардиомиопатии успешно выполнена ортотопическая трансплантация сердца. В последующем проводилась иммуносупрессивная терапия, включая такролимус в комбинации с микофенолатом мофетилем и преднизолоном. В мае 2022 г. на коже лопаточной области справа появилась плотная опухоль с изъязвлением. Через некоторое время на коже теменной области слева, задней поверхности ушной раковины и затылочной области слева появились аналогичные опухоли. Позднее пациент обнаружил плотную безболезненную опухоль в области угла нижней челюсти слева. При обследовании в онкодиспансере произведена биопсия опухоли кожи лопаточной области, соскобы с опухолей и аспирационная биопсия подчелюстных лимфоузлов. При гистологическом и цитологическом исследовании во всех образованиях установлен плоскоклеточный ороговевающий рак с метастазами в подчелюстные лимфоузлы. По данным дополнительных методов обследования признаков прогрессирования не обнаружено. Установлен диагноз: первично-множественный синхронный рак кожи: лопаточной области справа – стадия III cT3N0M0, теменной области слева – стадия II cT2N0M0, затылочной области – стадия I cT1N0M0, ушной раковины слева – стадия IV cT1N2M0. С учетом локализации опухолей выполнено хирургическое лечение в объеме иссечения опухолей лопаточной и теменной областей. На метастатически пораженные лимфоузлы проведена лучевая терапия. Через 6 мес обнаружен рецидив опухоли в зоне облучения.

Заключение. После трансплантации сердца плоскоклеточный рак кожи является распространенным гистологическим вариантом. Чаще он поражает кожу головы и шеи с метастазами в регионарные лимфоузлы, склонен к рецидивированию. Основным методом лечения является хирургический и лучевая терапия.

Ключевые слова: трансплантация сердца, рак кожи, плоскоклеточный вариант, лечение, прогноз

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Огнерубова М.А. Плоскоклеточный рак кожи после трансплантации сердца: клинический случай. Современная Онкология. 2023;25(2):253–256. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202298

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Реципиенты трансплантированных органов подвержены значительно повышенному риску развития злокачественных опухолей. Причем немеланомный рак кожи (НРК) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО). Частота его развития у реципиентов сердца и легких, по данным различных авторов, весьма вариабельна. Она составляет 41% через 5 лет и 67% через 10 лет, а для плоскоклеточного рака – 33 и 62% соответственно [1, 2].

Среди них плоскоклеточный вариант опухоли встречается чаще всего [1, 3]. Базальноклеточный рак занимает 2-е место. Больные после трансплантации солидных органов длительно получают иммуносупрессивную терапию, которая рассматривается как фактор риска возникновения ЗНО [4, 5]. Как правило, эти опухоли протекают более агрессивно, включая более высокий, примерно на 8%, риск метастазирования, чем в общей популяции [3, 6].

Мы представляем клиническое наблюдение пациента, у которого после трансплантации сердца развился первично-множественный синхронный плоскоклеточный РК (ПРК) в лопаточной области и области головы.

Пациент П., 67 лет, поступил в хирургическое отделение с жалобами на наличие опухолей кожи в лопаточной, темен-

ной, ушной раковины слева и затылочной областях для оперативного лечения.

Из анамнеза известно, что сентябре 2018 г. по поводу ишемической кардиомиопатии ему выполнена ортотопическая трансплантация сердца. В послеоперационном периоде пациент получал комбинированную иммуносупрессивную терапию, включая такролимус, микофенолата мофетил и преднизолон на протяжении 1 года с последующим пожизненным приемом такролимуса и микофенолата.

В мае 2022 г. он обнаружил опухоль кожи с изъязвлением в лопаточной области справа. Обратился за медицинской помощью к дерматологу по месту жительства. Назначена длительная местная терапия. Спустя 2 мес больной отметил появление опухолей в затылочной и левой теменной областях, а несколько позднее – на ушной раковине и в углу нижней челюсти слева. В последнее время стал отмечать увеличение размеров опухолей кожи.

В октябре 2022 г. обследован в онкологическом диспансере. При объективном исследовании в лопаточной области справа на коже имеется экзофитная опухоль размером 5×6 см, с распадом, дно ее покрыто некротическими массами, подвижность ограничена. Подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон – размерами 0,7×1,1 см эластической консистенции. На коже затылочной области имеется

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Огнерубова Марина Александровна – врач-онколог ГБУЗ ТООКД. E-mail: gostyaeva.m.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0576-5451

✉ **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

Marina A. Ognerubova – Oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: gostyaeva.m.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0576-5451

Squamous cell carcinoma of the skin after cardiac transplantation: a clinical case

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Marina A. Ognerubova²

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia

Abstract

Background. Solid organ transplantation recipients have a high risk of non-melanoma skin tumors. Patients after heart transplantation are prone to a higher incidence of malignant skin tumors due to intensive immunosuppressive therapy. The most common histological type is squamous cell carcinoma, followed by basal cell carcinoma. These tumors have a more aggressive clinical course, including the frequency of recurrence and metastasis, and a tendency to multifocal lesions.

Materials and methods. We present a clinical case of primary multiple squamous cell carcinoma with metastatic lesions of regional lymph nodes in a patient after heart transplantation.

Results. A 67-year-old patient underwent an orthotopic heart transplant in September 2018 for ischemic cardiomyopathy. Subsequently, triple immunosuppressive therapy was administered, including tacrolimus combined with mycophenolate mofetil and prednisolone. In May 2022, a solid tumor with ulceration occurred on the skin of the right scapular region. After some time, similar tumors appeared on the skin of the temporal region on the left, the posterior surface of the auricle and the parietal region on the left. The patient later found a solid, painless tumor on the left jaw angle. As a part of the examination in the oncology dispensary, a biopsy of the scapular skin tumor, scrapings from tumors, and aspiration biopsy of the submandibular lymph nodes were performed. Histological and cytological studies of all neoplasms showed squamous cell keratinizing cancer with metastases to the submandibular lymph nodes. Additional examination methods showed no signs of progression. The diagnosis was made: primary multiple synchronous skin cancer: right scapular area, stage III, cT3N0M0; left parietal area, stage II, cT2N0M0; occipital area, stage I, cT1N0M0; left auricle, stage IV, cT1N2M0. Considering the localization of tumors, surgical treatment was performed, including of excision of tumors in the scapular and parietal regions. Radiation therapy was performed on lymph nodes with metastases. After 6 months, a tumor recurrence was detected in the irradiation area.

Conclusion. After heart transplantation, squamous cell carcinoma of the skin is common. Usually, it affects the scalp and neck with metastases to the regional lymph nodes and is prone to recurrence. The primary treatment method is surgical and radiation therapy.

Keywords: heart transplantation, skin cancer, squamous cell carcinoma, treatment, prognosis

For citation: Ognerubov NA, Ognerubova MA. Squamous cell carcinoma of the skin after cardiac transplantation: a clinical case. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):253–256. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202298

экзофитная опухоль кожи размерами 0,6×1,5 см. В теменной области слева аналогичная опухоль размером 2,5×2 см. На задней поверхности ушной раковины слева определяется изъязвление кожи размером 0,7×1,5 см. У угла нижней челюсти слева определяется опухолевый конгломерат синюшно-багрового цвета размером 8×6 см, плотный, подвижность ограничена (рис. 1).

Выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы, при котором в области угла нижней челюсти слева определяется объемное образование средней эхогенности, солидной структуры, размером 45×52 мм, вокруг которого лоцируется кровоток.

Выполнена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, спиральная компьютерная томография органов грудной клетки – очаговой патологии не выявлено. Произведена инцизионная биопсия опухоли кожи лопаточной области, соскобы с опухолей и аспирационная биопсия подчелюстных лимфоузлов. При гистологическом и цитологических исследованиях во всех образованиях установлен плоскоклеточный ороговевающий рак с метастазами в лимфоузлы.

Установлен диагноз: первично-множественный синхронный рак кожи: лопаточной области справа – стадия III cT3N0M0, теменной области слева – стадия II cT2N0M0, затылочной области – стадия I cT1N0M0, ушной раковины слева – стадия IV cT1N2M0.

С учетом локализации опухолей выполнено хирургическое лечение в объеме широкого иссечения опухолей лопаточной, затылочной и теменной областей. При гистологическом исследовании во всех препаратах – плоскоклеточный ороговевающий рак, удаленный в пределах здоровых тканей.

На метастатически пораженные лимфоузлы проведена лучевая терапия, суммарная очаговая доза 40 Гр.

Через 6 мес в зоне облучения диагностирован рецидив размером 1,5×2 см, плотный, неподвижный, с багровой кожей над ним. При цитологическом исследовании пунктата выявлены клетки недифференцированного рака.

Обсуждение

НРК – плоскоклеточный и базальноклеточный гистологические варианты – является наиболее распространенным ЗНО у реципиентов паренхиматозных органов. На долю этих вариантов приходится около 40% [7]. При этом относительно общей популяции риск развития плоскоклеточного и базальноклеточного варианта РК в 65–250 и 10–16 раз соответственно выше, что становится более значимой причиной смерти [2, 7–9].

Такая особенность развития злокачественных опухолей обусловлена наличием ряда факторов риска. К ним относятся прежде всего интенсивность и продолжительность иммуносупрессивной терапии [10], вид трансплантируемого органа [11, 12], возраст на момент трансплантации [7, 10, 13], генетические факторы [14]. Кроме того, показано, что наличие ПРК способствует развитию опухоли аналогичного гистологического варианта в других органах [15, 16].

Немеланомные опухоли кожи у реципиентов паренхиматозных органов протекают более агрессивно, с высокой частотой местного рецидивирования, развитием регионарных и отдаленных метастазов [17–19]. Причем смертность от РК у этих пациентов почти в 9 раз выше [20]. В представленном нами наблюдении через 6 мес в зоне облучения развился рецидив, подтвержденный морфологически.

Вопросы частоты развития немеланомных опухолей кожи, особенности клинического течения, диагностики, лечения и наблюдения у реципиентов с трансплантацией различных органов изучались в различных странах мира [1, 9, 19].

N. De Rosa и соавт. в 2019 г. опубликовали результаты ретроспективного когорного исследования в Австралийском третичном центре по частоте развития НРК и факторам риска у реципиентов сердца и легких в Австралии за период с марта по декабрь 2016 г. С этой целью оценена когорта из 94 пациентов, перенесших трансплантацию сердца и легких [1]. Первичной конечной точкой было возникновение НРК.

Среди пациентов они отмечали преобладание мужчин. При этом средний возраст на момент трансплантации составил 51,9 года. Длительность латентного периода от транс-

Рис. 1. Больной П., 67 лет. ПРК: а – лопаточной области справа; б – теменной области слева; с – ушной раковины слева; д – метастазы в подчелюстные лимфатические узлы.
Fig. 1. Patient P., 67 years old. Squamous cell carcinoma: а – right scapular area; б – left parietal area; с – left auricle; д – submandibular lymph node metastases.



плантации до диагностики РК составила 8,4 года, а диагноза – от 0,4 до 27 лет. В представленном случае опухоли кожи появились через 44 мес. Посттрансплантационный РК выявлен у 61% больных. Вероятность развития плоскоклеточного рака после трансплантации сердца через 2, 5 и 10 лет составила 17, 33 и 62% соответственно.

Из исследованных факторов риска только пожилой возраст, наличие РК до трансплантации и курение были связаны с повышенным риском развития ПРК. Соотношение плоскоклеточного рака к базальноклеточной карциноме составило 2,8:1. В то же время тип кожи по Фитцпатрику от III до VI связан со сниженным риском возникновения НРК после трансплантации.

Авторы пришли к выводу, что в Австралии наблюдается самая высокая частота НРК у пациентов после трансплантации сердца и легких. Это обусловлено высоким бременем приема иммуносупрессивных препаратов и географией места проведения исследования – Австралия, где отмечается самая высокая частота в мире НРК [1].

Аналогичное проспективное когортное исследование проведено в Швейцарии с мая 2008 по июнь 2013 г. [9]. Его участниками являлись 2192 реципиента различных паренхиматозных органов. Среди них большая часть (56,7%) представлена реципиентами почек, в 20,2% случаев выполнена трансплантация печени и у 7,4% больных – сердца. Среднее время наблюдения составило 32,4 мес, а медиана возраста – 53,3 года. Отмечалось преобладание лиц мужского пола – 64,1%. НРК среди реципиентов всех органов наблюдался у 6,2%. Среди них на долю плоскоклеточного рака приходилось 3,6%, а базальноклеточного – 3,5%; 79,4% больных РК – мужчины. Соотношение плоскоклеточного рака к базальноклеточному составило 1,4:1. После трансплантации сердца любой РК встречался в 1,7 раза чаще, составляя 3,7%, среди них плоскоклеточный – в 1,2% наблюдений. Медиана времени появления РК после трансплантации всех органов равнялась 14 (8,4–22,7) мес, а сердца – 15,2 (12,5–22,5) мес.

Проведенный многофакторный анализ позволил авторам отнести возраст на момент выполнения трансплантации, мужской пол, наличие РК в анамнезе, предшествующее количество иммуносупрессивных препаратов к факторам риска развития первичного РК [9].

В 2012 г. опубликованы результаты шведского популяционного исследования по изучению риска развития РК и других ЗНО у 10 476 реципиентов почек, печени, сердца и легких за период с 1970 по 2008 г. [2]. В этом крупном национальном исследовании показано, что риск развития ПРК превышал риск других злокачественных опухолей. За 20 лет риск его утроился независимо от трансплантированного органа. Самые высокие величины наблюдались у реципиентов сердца и/или легких, стандартизованный коэффициент заболеваемости у них составил 198 [2].

Такой рост заболеваемости ПРК, а также другими злокачественными опухолями при трансплантации сердца и/или легких по сравнению с другими органами авторы объясняют применением агрессивной иммуносупрессии. Они подтверждают важность и необходимость регулярного скрининга РК у данной когорты пациентов [2].

Для профилактики развития НРК после трансплантации сердца предлагается защита от инсоляции, информирование пациентов о риске возникновения РК с регулярным осмотром, а также ежедневное употребление витамина D [1, 21].

Заключение

Пациенты с трансплантацией сердца по сравнению с реципиентами других органов имеют более высокую частоту развития злокачественных опухолей кожи. Это обусловлено применением агрессивной и пожизненной иммуносупрессивной терапии. Среди гистологических вариантов чаще всего встречается ПРК в области головы и шеи. С течением времени вероятность развития немеланомных опухолей кожи после трансплантации увеличивается.

Лечение этих опухолей требует мультидисциплинарного подхода. Среди них хирургический метод является основным. В ряде случаев назначается лучевая терапия.

В представленном наблюдении на первом этапе выполнено хирургическое вмешательство с последующей лучевой терапией зоны метастатического поражения.

Немеланомные опухоли кожи у реципиентов трансплантированных органов, как правило, носят первично-множественный характер, протекают более агрессивно с высокой частотой рецидивирования, регионарным и отдаленным метастазированием. С целью ранней диагностики опухолей кожи у реципиентов паренхиматозных органов необходимо наблюдение онколога.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. De Rosa N, Paddon VL, Liu Z, et al. Nonmelanoma skin cancer frequency and risk factors in Australian heart and lung transplant recipients. *JAMA Dermatol.* 2019;155(6):716–9. DOI:10.1001/jamadermatol.2018.4789
2. Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 – A Swedish population-based study. *Int J Cancer.* 2013;132:1429–38. DOI:10.1002/ijc.27765
3. Rudež LK, Šklebar T, Čeović R. Nonmelanoma skin cancer in a heart transplant patient: a case report and review of the literature. *Acta Clin Croat.* 2022;61(1):157–65. DOI:10.20471/acc.2022.61.01.21
4. Mittal A, Colegio OR. Skin cancers in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2017;17(10):2509–30. DOI:10.1111/ajt.14382
5. Secnikova Z, Gopfertova D, Hoskova L, et al. Significantly higher incidence of skin cancer than other malignancies in patients after heart transplantation. A retrospective cohort study in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159(4):648–51. DOI:10.5507/bp.2015.011
6. Lanz J, Bouwes Bavinck JN, Westhuis M, et al. Aggressive squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *JAMA Dermatol.* 2019;155(1):66–71. DOI:10.1001/jamadermatol.2018.4406
7. Greenberg JN, Zwald FO. Management of Skin Cancer in solid-organ transplant recipients: a multidisciplinary approach. *Dermatol Clin.* 2011;29(2):231–41.
8. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, et al. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):498–504.
9. Stenz NA, Stampf S, Arnold AW, et al; Swiss Transplant Cohort Study. Skin Cancer Development in Solid Organ Transplant Recipients in Switzerland (Swiss Transplant Cohort Study). *Dermatology.* 2021;237(6):970–80. DOI:10.1159/000510685
10. Fortina AB, Piaserico S, Caforio AL, et al. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2004;140(9):1079–85.
11. Park GH, Chang SE, Won CH, et al. Incidence of primary skin cancer after organ transplantation: an 18-year single-center experience in Korea. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):465–72.
12. Rashtak S, Dierkhising RA, Kremers WK, et al. Incidence and risk factors for skin cancer following lung transplantation. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):92–8.
13. Caforio AL, Fortina AB, Piaserico S, et al. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation.* 2000;102(19 suppl. 3):III222–7.
14. Laing ME, Dicker P, Moloney FJ, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of squamous cell carcinoma in renal transplant patients. *Transplantation.* 2007;84(1):113–6.
15. Yu NY, DeWees TA, Alam M, et al. Risk of recurrence and 10-year outcomes in surgically treated nonmelanoma skin cancer in cardiac and liver transplant recipients. *Am J Clin Oncol.* 2020;43(5):366–70. DOI:10.1097/COC.0000000000000677
16. Singh M, Lim C, Eriksson E. Role of decreased immunosuppression regimen in a heart transplant recipient with more than 500 squamous cell cancers. *Med Oncol.* 2015;32(9):229. DOI:10.1007/s12032-015-0674-z
17. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, et al. Incidence of cervical node involvement in metastatic cutaneous malignancy involving the parotid gland. *Head Neck.* 2001;23(9):744–8.
18. Rabinovics N, Mizrahi A, Hadar T, et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck.* 2014;36(2):181–6.
19. Adamson R, Obispo E, Dychter S, et al. High incidence and clinical course of aggressive skin cancer in heart transplant patients: a single-center study. *Transplant Proc.* 1998;30(4):1124–6.
20. Garrett GL, Lowenstein SE, Singer JP, et al. Trends of skin cancer mortality after transplantation in the United States: 1987 to 2013. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(1):106–12.
21. Brewer JD, Colegio OR, Phillips PK, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer after heart transplant. *Arch Dermatol.* 2009;145(12):1391–6. DOI:10.1001/archdermatol.2009.276

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.06.2023