

№3

TOM.
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

Современная Онкология

modernonco.orscience.ru

Том 25, №3, 2023

«Современная Онкология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основную 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 исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», Москва, Россия

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

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

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

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

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

Моисеенко Владимир Михайлович, 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

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

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

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

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

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

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

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

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

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

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964.

Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 9000 экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

Авторы, присылающие статьи для публикации, 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: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор: Маргарита Капелович

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Лариса Минченко, Сергей Сиротин

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



Journal of Modern Oncology

modernonco.orscience.ru

Vol. 25, No. 3, 2023

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 Manziuk

Design and Layout:

Larisa Minchenko, Sergey Sirotin

Printing House: Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

История медицины

Мемориальная лекция к 100-летию со дня рождения профессора Ю.И. Лорие
Е.А. Демина, И.В. Поддубная

261

HISTORY OF MEDICINE

History of Medicine

Memorial lecture to the 100th anniversary of the birth of Professor Yu.I. Lorie
Elena A. Demina, Irina V. Poddubnaya

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Обзор

Нутритивная поддержка в онкологии: место парентерального питания
(обзор литературы)
И.Н. Пасечник, Е.И. Скобелев, Т.С. Болдырева

266

NUTRITIONAL SUPPORT IN CLINICAL ONCOLOGY

Review

Nutritional support in oncology: the place of parenteral nutrition
(literature review)
Igor N. Pasechnik, Evgeny I. Skobelev, Tatyana S. Boldyreva

Практический опыт

Опыт организации нутритивной поддержки в онкологии в Медицинском
радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба
А.Л. Потапов, Т.А. Агабабян, А.Д. Дорожкин, И.С. Пимонова,
А.А. Невольских, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

273

Best Practice

Experience in organizing nutritional support in cancer patients
at the Tsyb Medical Radiological Research Centre
Aleksandr L. Potapov, Tatev A. Agababyan, Artem D. Dorozhkin, Irina S. Pimonova,
Aleksy A. Nevolskikh, Sergei A. Ivanov, Andrey D. Kaprin

Оригинальная статья

Саркопения при раке толстой кишки: клинко-рентгенологические
корреляции
В.К. Лядов, Д.С. Федоринов, М.А. Лядова, Е.А. Христенко,
Т.С. Болдырева, В.Н. Галкин

278

Original Article

Colon cancer-induced sarcopenia: clinical and radiological correlations
Vladimir K. Lyadov, Denis S. Fedorinov, Marina A. Lyadova,
Ekaterina A. Khristenko, Tatyana S. Boldyreva,
Vsevolod N. Galkin

Оригинальная статья

Роль КТ-саркометрии в прогнозировании послеоперационных
осложнений у больных раком желудка
Т.А. Агабабян, В.А. Кукабская, Н.К. Силантьева,
А.Л. Потапов, В.Ю. Скоропад, Е.В. Шеберова,
А.Д. Дорожкин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

284

Original Article

CT sarcometry in the prediction of postoperative complications in patients
with gastric cancer: Retrospective cohort study
Tatev A. Agababyan, Valeria A. Kukarskaya, Natalya K. Silanteva,
Aleksandr L. Potapov, Vitaliy Yu. Skoropad, Elisaveta V. Sheberova,
Artem D. Dorozhkin, Sergei A. Ivanov, Andrey D. Kaprin

Оригинальная статья

Дистанционная реабилитация при наличии кахексии и резектабельного
рака желудка: серия наблюдений
Т.С. Болдырева, В.К. Лядов, Г.В. Деревяшкина, В.А. Шестакова,
А.Ю. Горшков, Е.В. Зятенкова, Е.В. Проценко

290

Original Article

Remote pre-habilitation in patients with cachexia and resectable gastric cancer:
a case series
Tatyana S. Boldyreva, Vladimir K. Lyadov, Galina V. Derevyashkina,
Valeriia A. Shestakova, Alexander Yu. Gorshkov, Elena V. Zyatenskova,
Elena V. Procenko

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Консенсус

Резолюция экспертного совета по теме: «Место энтретиниба
в лекарственной терапии взрослых пациентов с *NTRK*-перестроенными
солидными опухолями»
В.В. Бредер, Л.Г. Жукова, Л.В. Болотина, И.А. Демидова, Я.А. Жуликов,
Е.В. Лубенникова, Д.Р. Насхлеташвили, С.В. Орлов, Р.В. Орлова, И.С. Романов,
Н.А. Савелов, К.А. Саранцева, А.С. Тюляндина, М.Ю. Федянин

295

CLINICAL ONCOLOGY

Consensus

Resolution of the advisory board on the topic: "The place of entrectinib in the
treatment of adult patients with *NTRK*-fusion positive solid tumors"
Valeriy V. Breder, Liudmila G. Zhukova, Larisa V. Bolotina, Irina A. Demidova,
Yaroslav A. Zhulikov, Elena V. Lubennikova, David R. Naskhletashvili,
Sergey V. Orlov, Rashida V. Orlova, Ilya S. Romanov, Nikita A. Savelov,
Ksenia A. Sarantseva, Alexandra S. Tyulyandina, Mikhail Yu. Fedyanin

Оригинальная статья

Мембранные (CD8⁺PD-1⁺ и CD4⁺PD-1⁺) и растворимые (sPD-1 и sPD-L1)
формы контрольных точек иммунитета у больных меланомой, раком
молочной железы и раком слизистой оболочки полости рта
Т.Н. Заботина, А.И. Черткова, А.А. Борунова, Н.Е. Кушлинский,
Е.С. Герштейн, Е.Н. Захарова, Э.К. Шоуа, В.Т. Циклаури,
И.В. Самойленко, М.В. Хорошилов, З.Г. Кадагидзе

301

Original Article

Membrane (CD8⁺PD-1⁺ and CD4⁺PD-1⁺) and soluble (sPD-1 and sPD-L1) forms
of immune checkpoints in melanoma, breast cancer, and oral mucosal cancer
patients: A observational study
Tatiana N. Zabolina, Antonina I. Chertkova, Anna A. Borunova,
Nikolay E. Kushlinskiy, Elena S. Gershtein, Elena N. Zakharova, Esma K. Shoua,
Vasily T. Tsiklauri, Igor V. Samoylenko, Maxim V. Khoroshilov, Zaira G. Kadagidze

Обзор

Молекулярно-генетические маркеры опухолевых клеток рака яичника
и их микроокружения, методы изучения и клиническая ценность
М.А. Кальфа, И.О. Головкин, А.Э. Лазарев, Е.П. Голубинская,
О.Ю. Грицкевич, Е.Ю. Зяблицкая

308

Review

Molecular genetic markers of ovarian cancer tumor cells and their
microenvironment, study methods, and clinical value
Margarita A. Kalfa, Ilya O. Golovkin, Artem E. Lazarev, Lena P. Golubinskaya,
Olga Yu. Gritskovich, Eugenia Yu. Zyblytskaya

Оригинальная статья

Эффективность и безопасность препарата нурулимаб+пролголимаб
с продолжением терапии пролголимабом по сравнению с монотерапией
пролголимабом в качестве 1-й линии терапии пациентов
с нерезектабельной или метастатической меланомой: финальные
результаты фазы II клинического исследования OBERTON
И.В. Самойленко, Л.В. Демидов, В.М. Моисеенко, М.В. Дворкин,
С.А. Демидова, С.А. Проценко, Д.Л. Строяковский, В.В. Козлов,
С.В. Одинцова, Д.В. Киртбая, Д.А. Танцырев, А.С. Мочалова, Р.В. Орлова,
Г.З. Мухаметшина, Н.В. Фадеева, Е.А. Фомин, Я.С. Чапко, А.В. Тарасова,
Н.Б. Ермаков, А.К. Шемеровский, В.А. Ващенко, В.М. Чистяков,
А.В. Зинкина-Орихан, Ю.Н. Линькова, Ф.Б. Крюков, И.В. Сорокина,
А.А. Силитина

313

Original Article

Efficacy and safety of nurulimab+prolgolimab with continued prolgolimab
therapy compared to prolgolimab alone as first-line therapy in patients with
unresectable or metastatic melanoma: final results of the phase II OBERTON
clinical study
Igor V. Samoylenko, Lev V. Demidov, Fedor V. Moiseenko, Mikhail V. Dvorkin,
Svetlana A. Demidova, Svetlana A. Protsenko, Daniil L. Stroyakovskiy,
Vadim V. Kozlov, Svetlana V. Odintsova, Dmitry V. Kirtbaya, Denis A. Tantsyrev,
Anastasia S. Mochalova, Rashida V. Orlova, Guzel Z. Mukhametshina,
Natalia V. Fadeeva, Evgeny A. Fomin, Yana S. Chapko, Anna V. Tarasova,
Nikolay B. Ermakov, Alexander K. Shemerovskiy, Vera A. Vaschenko,
Valery M. Chistyakov, Arina V. Zinkina-Orikhan, Yulia N. Linkova,
Fedor B. Kryukov, Irina V. Sorokina, Anna A. Silitina

Практический опыт

Новое в иммунотерапии метастатической меланомы:
пролголимаб в клинической практике (собственный опыт)
Л.В. Оганесян, Н.С. Карнаухова, П.С. Феоктистова

325

Best Practice

News in immunotherapy for metastatic melanoma: prolgolimab in clinical
practice (authors' experience)
Liana V. Oganesyanyan, Nikolay S. Karnaukhov, Polina S. Feoktistova

Оригинальная статья

Связь интегрина профиля первичной опухоли с метастазированием в регионарные лимфоузлы при раке молочной железы
М.В. Завьялова, Г.А. Кузнецов, Е.С. Григорьева, Л.А. Таширева, Д.С. Письменный, В.М. Перельмутер

330

Original Article

Relationship of the integrin profile of the primary tumor to metastasis to regional lymph nodes in breast cancer
Marina V. Zavyalova, Gleb A. Kuznetsov, Evgeniya S. Grigoryeva, Liubov A. Tashireva, Dmitry S. Pismenny, Vladimir M. Perelmutter

Оригинальная статья

Опыт применения препарата трастузумаб деруктекана у пациентов с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы и HER2-позитивным раком желудка в реальной клинической практике
В.И. Евдокимов, А.А. Блошиненко, А.Е. Аболмасов, А.А. Виленский, М.С. Ласков

336

Original Article

Real-world experience with trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic HER2-positive breast cancer and HER2-positive gastric cancer: A retrospective study
Vladimir I. Evdokimov, Anatoly A. Bloshchenko, Alexander A. Abolmasov, Alexey A. Vilensky, Michail S. Laskov

Обзор

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: штрихи к эпидемиологическому портрету
И.В. Поддубная, Л.Г. Бабичева, Е.А. Барях

342

Review

Diffuse large B-cell lymphoma: strokes to the epidemiological portrait
Irina V. Poddubnaya, Lali G. Babicheva, Elena A. Bariakh

Обзор

Пищеводно-кишечный (-желудочный) анастомоз: опыт открытой онкохирургии и современные возможности видеоэндоскопических технологий
С.Н. Неред

346

Review

Esophageal anastomosis: experience of open surgery and modern possibilities of video endoscopic technologies
Sergey N. Nered

Оригинальная статья

Эндоскопические критерии ранней дифференциальной диагностики гастритоподобного варианта первичных неходжкинских лимфом и рака желудка
В.В. Лозовая, О.А. Малихова, А.О. Туманян, О.А. Гусарова

357

Original Article

Endoscopic criteria for early differential diagnosis of gastritis-like form of primary non-Hodgkin's lymphomas and gastric cancer: A prospective study
Valeria V. Lozovaia, Olga A. Malikhova, Armen O. Tumanyan, Olga A. Gusarova

Обзор

Междисциплинарный подход к ведению онкогематологических пациентов с иммунодефицитом на примере клинических случаев
Л.Г. Бабичева, А.В. Лунцов, Г.Н. Хусинова, И.В. Поддубная

365

Review

An interdisciplinary approach to the management of oncohematological patients with immunodeficiency: clinical cases
Lali G. Babicheva, Alexey V. Luntsov, Gulnara N. Khusainova, Irina V. Poddubnaya

Оригинальная статья

Оценка клинического и экономического преимущества парентерального введения железа карбоксимальтозата у пациенток с онкогинекологической патологией
В.В. Саевец, А.Ю. Шаманова

373

Original Article

Clinical and economic benefits of parenteral iron carboxymaltosate in patients with gynecological cancers: A retrospective observational study
Valeriya V. Saevets, Anna Yu. Shamanova

Оригинальная статья

Частота встречаемости схем с высоким риском развития фебрильной нейтропении и частота развития дозолимитирующей нейтропении среди пациентов, получающих цитотоксическую терапию по поводу злокачественных новообразований: результаты исследования FLAME
А.В. Снеговой, И.Б. Кононенко, И.В. Сорокина, А.М. Березина, О.Н. Просьяникова

378

Original Article

The frequency of regimens associated with high risk of febrile neutropenia and the incidence of dose-limiting neutropenia among patients receiving cytotoxic therapy for malignancies: the FLAME study results
Anton V. Snegovoy, Inessa B. Kononenko, Irina V. Sorokina, Anna M. Berezina, Oxana N. Prosyaniakova

Обзор

Международный опыт применения протоколов SJMB в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет (обзор литературы)
А.С. Левашов, С.Р. Загидуллина, Т.Т. Валиев, А.М. Строганова, Д.А. Хоченков, В.А. Григоренко, Е.В. Михайлова, Е.В. Тюрина, М.В. Рыжова, С.К. Горелышев, Ш.У. Кадыров, В.Г. Поляков

385

Review

International experience by using of the SJMB protocols in treatment of children with medulloblastoma in the age group over 3 years (literature review)
Andrey S. Levashov, Svetlana R. Zagidullina, Timur T. Valiev, Anna M. Stroganova, Dmitry A. Khochenkov, Vasily A. Grigorenko, Elena V. Mikhaylova, Elizaveta V. Tyurina, Marina V. Ryzhova, Serhii K. Horielyshev, Shavkat U. Kadyrov, Vladimir G. Polyakov

Оригинальная статья

Опыт применения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб с целью доконтактной профилактики COVID-19 у онкологических пациентов
М.А. Лядова, Д.С. Федоринов, Е.С. Кузьмина, Т.Г. Антонова, В.К. Сокольская

392

Original Article

Experience with the combination of tixagevimab + cilgavimab for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in cancer patients: A retrospective analysis
Marina A. Lyadova, Denis S. Fedorinov, Evgeniya S. Kuzmina, Tatiana G. Antonova, Valentina K. Sokolskaya

Клинический случай

Эндобронхиальный метастаз меланомы: клинический случай
Н.А. Огнерубов, Е.Е. Палкина, О.Е. Саяпин, М.А. Огнерубова

397

Case Report

Endobronchial metastasis of melanoma: a clinical case
Nikolai A. Ognerubov, Elena E. Palkina, Oleg E. Sayapin, Marina A. Ognerubova

Клинический случай

Солитарный метастаз колоректального рака в левом надпочечнике через 4 года после операции на первичной опухоли. Клинический случай
М.Д. Будурова, В.С. Трифанов, В.В. Копылов, О.С. Кузнецова, М.А. Черниченко, С.И. Полуэктов

401

Case Report

Solitary metastasis of colorectal cancer in the left adrenal gland 4 years after surgery on the primary tumor
Marina D. Budurova, Vladimir S. Trifanov, Vladimir V. Kopylov, Olga S. Kuznetsova, Maria A. Chernichenko, Sergey I. Poluektov

Сотрудничество

Страница Кокрейновской библиотеки

406

Collaboration

The Cochrane Library page

Мемориальная лекция к 100-летию со дня рождения профессора Ю.И. Лорие

Е.А. Демина^{✉1}, И.В. Поддубная²

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

В 2022 г. исполнилось 100 лет со дня рождения профессора Ю.И. Лорие. Юрий Иванович Лорие – талантливый отечественный терапевт-гематолог, замечательный педагог и человек большого личного обаяния. Ю.И. Лорие является основателем нового направления гематологии в России – онкогематологии – и создателем школы, основанной на глубоком знании и понимании онкологических принципов развития гемобластозов. Юрий Иванович Лорие прожил короткую, всего 54 года, но яркую жизнь, которая была полностью посвящена отечественной медицине, он оставил большое наследие – актуальное, быстро развивающееся в настоящее время направление в отечественной медицине и созданную им школу учеников, которые с успехом продолжают начатое им дело. Сегодня, оценивая научную и практическую деятельность Ю.И. Лорие и те эмоциональные научные дебаты, которые помнят его соратники и ученики, понимаешь, у истоков какого количества современных направлений в понимании онкогенеза, диагностики и лечения гемобластозов стоял этот легендарный ученый.

Ключевые слова: Ю.И. Лорие, гематолог-терапевт, онкогематология, отделение гематологии Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР

Для цитирования: Демина Е.А., Поддубная И.В. Мемориальная лекция к 100-летию со дня рождения профессора Ю.И. Лорие. Современная Онкология. 2023;25(3):261–264. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202409

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

Memorial lecture to the 100th anniversary of the birth of Professor Yu.I. Lorie

Elena A. Demina^{✉1}, Irina V. Poddubnaya²

¹Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

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

Abstract

In 2022, the 100th anniversary of the birth of Professor Yu.I. Lorie was celebrated. Yuri Ivanovich Lorie is a talented Russian internal medicine specialist and hematologist, a wonderful teacher, and a person of great personal charm. Yu.I. Lorie is the founder of a new direction of hematology in Russia – oncohematology – and the establisher of a school based on deep knowledge and understanding of the oncological principles of hematological malignancies. Yuri Ivanovich Lorie lived a short (only 54 years) but bright life, utterly devoted to Russian medicine. He left a great legacy – a modern, rapidly developing direction in Russian medicine and a school of students who successfully continued the work he started. Looking back at the scientific and practical activities of Yu.I. Lorie and those emotional scientific debates that his colleagues and students remember, it becomes clear how many modern trends in the understanding of oncogenesis, diagnosis and treatment of hematological malignancies this legendary scientist established.

Keywords: Yu.I. Lorie, hematologist and internal medicine specialist, oncohematology, hematology department of the Institute of Experimental and Clinical Oncology of the USSR Academy of Medical Sciences

For citation: Demina EA, Poddubnaya IV. Memorial lecture to the 100th anniversary of the birth of Professor Yu.I. Lorie. Journal of Modern Oncology. 2023;25(3):261–264. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202409

Юрий Иванович Лорие – талантливый отечественный терапевт-гематолог, замечательный педагог и человек большого личного обаяния. Ю.И. Лорие является основателем нового направления в гематологии в России – онкогематологии – и создателем школы, основанной на глубоком знании и понимании онкологических принципов развития гемобластозов, их диагностики и разработки лечебной стратегии.

Все это справедливо, но очень трудно говорить о Юрии Ивановиче сухим языком мемориальной статьи. Яркую характеристику личности Юрия Ивановича дал академик Иосиф Абрамович Кассирский, которого Юрий Иванович считал своим учителем. Подпись на фотографии И.А. Кассирского гласит: «Дорогому, любимому Юрию Ивановичу – самой яркой звезде на гематологическом небосклоне. Великому таланту и эрудиту, человеку большой культуры, в общем, из эпохи Возрождения».

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Демина Елена Андреевна** – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и клеточной терапии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: drdemina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0318-9051

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

✉ **Elena A. Demina** – D. Sci. (Med.), Pirogov National Medical and Surgical Center.
E-mail: drdemina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0318-9051

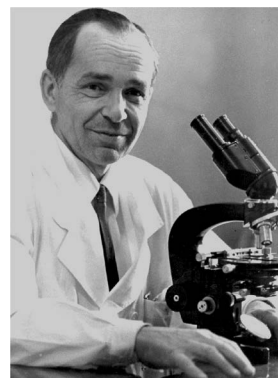
Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Юрий Иванович Лорие (рис. 1) родился в Москве 20 июня 1922 г. в семье известного гастроэнтеролога Ивана Федоровича Лорие, одного из организаторов системы лечебного питания в СССР: с его непосредственным участием основаны первые диетические столовые на Кавказских Минеральных Водах и специализированные отделения гастроэнтерологии и диететики в ряде московских больниц. И.Ф. Лорие был сыном известного московского ювелира Федора Антоновича Лорие – владельца ювелирной фирмы, основанной им в Москве в 1871 г., и братом Марии Федоровны Лорие, по мнению К.И. Чуковского, – блистательной переводчицы произведений Ч. Диккенса, У.С. Моэма, Б. Шоу, О. Генри, Дж. Голсуорси, Дж.Б. Пристли, Т. Драйзера и многих других авторов. Не менее интересной была и семья матери Юрия Ивановича – Варвары Александровны. Второй дед Юрия Ивановича, Александр Николаевич Меркулов, был земским врачом, хирургом и до революции занимался организацией земских госпиталей, а после революции продолжил эту деятельность как соратник Н.А. Семашко. Два брата Варвары Александровны стали художниками, еще два брата – военными инженерами, а сестра – историком.

После окончания школы Ю.И. Лорие поступил в Первый Московский орден Ленина медицинский институт (ныне Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова), который закончил с отличием в 1944 г., и был призван в действующую армию: служил в бронетанковых войсках 2-го Белорусского фронта младшим военврачом. За проявленную личную храбрость в боях с немецко-фашистскими захватчиками он был награжден боевым орденом Красной Звезды, медалью «За отвагу» и другими правительственными наградами. В 1946 г. после демобилизации из армии Юрий Иванович поступил в аспирантуру на кафедру госпитальной терапии 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова (ныне Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова), располагавшуюся на базе Института терапии АМН СССР (ныне Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова) и учился под руководством выдающегося отечественного терапевта академика АМН СССР Владимира Филипповича Зеленина. В 1951 г. Юрий Иванович защитил кандидатскую диссертацию «Некоторые данные о кроветворении при гипертонической болезни». С 1951 по 1953 г. Ю.И. Лорие работал младшим научным сотрудником Института терапии АМН СССР. В это время Юрий Иванович активно сотрудничал с А.Л. Мясниковым в журнале «Вопросы сердечно-сосудистой патологии», в котором был одним из важнейших переводчиков и делал авторизованные переводы благодаря свободному владению тремя иностранными языками.

Ю.И. Лорие был блестящим клиницистом-терапевтом, однако его всегда интересовали различные аспекты гематологии, и в 1953 г. он стал работать в Центральном ордена Ленина институте гематологии и переливания крови (ЦОЛИПК) Минздрава СССР (ныне Национальный медицинский исследовательский центр гематологии) в должности младшего, а затем старшего научного сотрудника. Широкая эрудиция Юрия Ивановича, глубокое погружение в разноплановые научные проблемы позволяли ему выделять наиболее перспективные направления научных исследований. Он активно сотрудничал с кафедрой терапии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ) (ныне Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования), возглавляемой тогда академиком И.А. Кассирским, в совершенстве освоил морфологию клеток крови, развешивал работы по изучению гемолитических анемий. Детальное изучение клинических особенностей гемолитических анемий отражено в его докторской диссертации, которую он защитил в 1964 г. при консультировании профессора Марка Соломоновича Дульцина. Широкая эрудиция, клиническая наблюдательность и высокий профессионализм позволили Юрию Ивановичу одному из первых описать ряд таких редких заболеваний, как несфероцитарная и овалоцитарная гемолитическая анемия, врожденная гипопроконвертинемия, истероидные маски

Рис. 1. Профессор Юрий Иванович Лорие.
Fig. 1. Professor Yuri Ivanovich Lorie.



гематологических заболеваний, которые ранее не были известны в отечественной практике.

Несомненным научным предвидением Ю.И. Лорие было создание совместно с профессором Марией Александровной Умновой иммуногематологического направления в гематологии. В 1959 г. Юрий Иванович перевел на русский язык книгу французского иммунолога Ж. Доссе «Иммуногематология», и, по мнению академика Андрея Ивановича Воробьева, «на самом деле это было создание советской иммуногематологии, потому что он не только классически перевел, он ее разработал и внедрил. Я с полной уверенностью могу его называть основателем советской иммуногематологии». В лекциях по иммуногематологии Юрий Иванович одним из первых уже тогда акцентировал внимание слушателей врачей-терапевтов и гематологов на сложном антигенном наборе, присущем клеткам крови. В настоящее время эти индивидуальные характеристики антигенного набора клеток широко используются в диагностике заболеваний крови и в современных методах терапии гемобластозов и других опухолей. Интерес к иммуногематологии у Юрия Ивановича оставался всю жизнь, и в конце 1960-х годов он одним из немногих признавал перспективную идею G. Mathe о воздействии иммунотерапии на остаточный клон опухолевых клеток после элиминации основной опухолевой массы при использовании химиотерапии. Сегодня эта гипотеза стала фундаментом для разработки понятия о минимальной остаточной болезни и успешно реализуется в современной иммунотерапии опухолей любого гистогенеза.

В 1956 г. вышел 1-й номер журнала «Проблемы гематологии и переливания крови», в котором ответственным секретарем, а вместе с тем научным редактором и душой журнала стал Юрий Иванович Лорие. Академик Андрей Иванович Воробьев отмечал: «Лорие Ю.И. был фактическим редактором, который тащил всю литературную и клиническую часть журнала». Юрий Иванович обладал уникальной способностью легко схватывать суть работы, делать глубокий анализ, выявлять недостатки. В каждой публикации он умел выделить наиболее ценное, а нередко и находить то, что ускользало от самого автора. Он был доброжелательным и справедливым рецензентом и критиком научных работ своих коллег, а в последующем – учеников.

Во 2-й половине 1950–60-х годов в связи с развитием анестезиологии, лучевой терапии и появлением первых химиотерапевтических препаратов увеличивается интерес к изучению онкологических заболеваний. В 1964 г. расширен Институт экспериментальной и клинической онкологии (ИЭКО) АМН СССР (ныне НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина). Институт получил новые корпуса на Каширском шоссе: экспериментально-лабораторный корпус, виварий, отдел лучевой терапии, клинический корпус на 400 коек, созданы новые клинические отделения различного онкологического профиля. Лаборатории экспериментального корпуса возглавила плеяда ведущих российских ученых с мировым именем: академики Л.М. Шабад, Г.И. Абелев, профессора Г.Я. Свет-Молдавский, Л.Н. Пылев, М.О. Раушенбах, Г.И. Дейчман, С.П. Ярмоненко,



Н.П. Мазуренко, В.С. Шапот, Е.Е. Погосянц, Е.В. Флейшман, В.С. Турусов, Г.А. Белицкий. Отделом патологической анатомии опухолей человека руководил академик Н.А. Краевский; он создал специализированную группу гемопатологов (Н.А. Пробатова, Н.Н. Павловская, А.И. Павловская), которые проводили углубленные комплексные исследования опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. С кафедры терапии и гематологии, возглавляемой профессором И.А. Кассирским, Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей (ныне Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования) в клиническую лабораторию приглашена М.А. Френкель. В практическую работу лаборатории внедрены современные методы исследования крови (цитохимический и др.).

Академик Н.Н. Блохин был глубоко убежден в том, что клиническая онкология в ИЭКО АМН СССР будет представлена не в полной мере, если в составе института не будет отделения онкогематологии. К тому времени ни в одном институте онкологии этой проблемой не занимались, пациенты получали лечение в отделениях химиотерапии. В 1965 г. Н.Н. Блохин пригласил Ю.И. Лорие возглавить первое в нашей стране отделение онкогематологии в системе специализированной онкологической помощи (рис. 2). Юрий Иванович органично и на равных вошел в круг ведущих ученых-онкологов, стал принимать активное участие в научных обсуждениях и дебатах на клинических конференциях, участвовать в клинических консилиумах. Нередко, проходя по коридору клиники, можно было услышать: «Пошли скорее, сегодня на утренней конференции будут и Блохин, и Лорие, интересно послушать их обсуждение», а подчас Н.Н. Блохин заключал научную дискуссию словами: «Но эту проблему, Вы, Юрий Иванович, знаете лучше».

С самого начала работы отделения онкогематологии Юрием Ивановичем Лорие определены 4 основных научных направления: неходжкинские лимфомы (возглавила проф. Генриетта Васильевна Круглова), лимфома Ходжкина (канд. мед. наук Мария Михайловна Каверзнева), парапротеинемии (канд. мед. наук Марина Антоновна Рейзингер), острые и хронические лейкозы (проф. Надежда Викторовна Хватова и проф. Майя Александровна Волкова). В каждом разделе главные научные направления исследований были заложены Юрием Ивановичем.

Сегодня, оценивая научную и практическую деятельность Юрия Ивановича и те эмоциональные научные дебаты, которые помнят его соратники и ученики, понимаешь, у истоков какого количества современных направлений в понимании онкогенеза, диагностики и лечения гемобластозов стоял этот легендарный ученый.

За короткий период руководства, всего 11 лет – с 1965 по 1976 г., Юрий Иванович Лорие сумел сделать отделение ведущим в лечении гемобластозов в нашей стране и успел создать свою научную школу. Он обосновал базисные принципы разработки лечебной стратегии в онкогематологии в соответствии с возможностями того времени:

- обязательное морфологическое подтверждение диагноза с уточнением подварианта болезни дополнительными методами исследования;

- выбор программы лечения в соответствии с диагнозом и распространенностью процесса;
- соблюдение этапности терапии;
- научный подход к оценке результатов лечения;
- мультидисциплинарный подход к диагностике и терапии.

Ю.И. Лорие первым начал использовать в клинической практике принцип системного трехэтапного лечения для всех гемобластозов: индукция ремиссии, консолидация ремиссии, поддерживающее лечение. Все эти принципы остаются абсолютно актуальными до настоящего времени.

Юрий Иванович умел акцентировать внимание на самых новых мировых научных разработках и внедрять их в практику. Через 2 года после первой публикации Freireich, Karon, Frei (1963 г.) метода интенсивной прерывистой химиотерапии (схема VAMP) он первым в СССР предложил использовать эту схему полихимиотерапии при остром лейкозе, а затем при лимфо-/ретикулосаркоме и лимфогранулематозе.

В 1966 г. опубликована морфологическая классификация R. Lukes для лимфогранулематоза (лимфомы Ходжкина) с выделением 4 гистологических вариантов, а в 1969 г. классификация R. Lukes адаптирована Н.А. Пробатовой для формулирования морфологического диагноза и начинает применяться в практической деятельности отделения гематологии.

Использование программ полихимиотерапии при лечении гемобластозов повысило его эффективность, но выявило грозное осложнение – развитие необратимой мочекишечной нефропатии. В 1970 г. первая аспирантка Юрия Ивановича Лорие Ирина Владимировна Поддубная (ныне академик РАН по специальности «Онкогематология») защитила кандидатскую диссертацию «Особенности обмена мочевой кислоты при некоторых заболеваниях системы крови в условиях интенсивной химиотерапии». Результаты ее научного исследования позволили обосновать необходимость применения аллопуринола для предотвращения развития и терапии мочекишечной нефропатии и легли в основу разработки профилактики tumor-лизис синдрома. Впервые в СССР в отделении в 1971 г. начали использовать аллопуринол при химиотерапии острых лейкозов и лимфо-/ретикулосарком (используется терминология того времени). Теперь эта методика является обязательным стандартом при проведении интенсивной химиотерапии у всех онкологических пациентов с большой опухолевой массой.

Юрий Иванович первым в России отметил морфологическую и прогностическую неоднородность острых лейкозов и предложил выделение различных вариантов: «...выделение моно- и лимфобластного типов острого лейкоза оправдывается не только с цитологических позиций, но и на основании различного их распространения среди отдельных возрастных и этнических групп, некоторых индивидуальных особенностей клинического течения, неодинаковой эффективности лечебных мероприятий». Он предложил использовать различные схемы полихимиотерапии: «...для каждого из основных вариантов острого лейкоза – лимфобластного и миелобластного – схемы лечения имеют свои особенности: для миелобластных вариантов схемы, содержащие рубомицин или цитозин-арабинозид, а для лимфобластного варианта схема ВАМП и L-аспарагиназа». Впервые в СССР именно в его отделении L-аспарагиназа успешно применена при лечении острого лимфобластного лейкоза (Лорие Ю.И., 1971).

На основании собственного опыта Юрием Ивановичем разработана и опубликована в 1971 г. в руководстве «Клиническая онкогематология» (под ред. Н.Н. Блохина и Б.Е. Петерсона) оригинальная классификация острых лейкозов и гематосарком, получившая широкое признание в нашей стране. Это произошло за 5 лет до публикации 1-го варианта современной ФАБ-классификации острых лейкозов. Истинно провидческим было обоснование этой классификации, в которой впервые в России использована гипотеза о том, что «каждая кровяная клетка может стать основой как генерализованной лейкозной неоплазии, так и локального опухолевого роста». Сегодня этот постулат лежит в основе ФАБ-классификации.

В конце 1960–70-х годов Юрий Иванович обосновал и реализовал в практической работе отделения несколько ин-

новационных для того времени подходов к диагностике и терапии лимфогранулематоза (лимфомы Ходжкина). В 1967 г. Ю.И. Лорие вместе с академиком А.И. Рудерманом одни из первых в России начали с успехом использовать радикальную лучевую терапию при лечении этого заболевания. Юрий Иванович был первым, кто в своем отделении стал широко использовать диагностическую лапаротомию со спленэктомией при лимфогранулематозе. При лечении лимфомы Ходжкина Ю.И. Лорие первым в России предложил заменить мустарген на Циклофосфан (схема CVPP), показав эффективность курса лечения из 5–6 циклов для генерализованных стадий и преимущество «химиотерапии как индуктора ремиссии при условии последующего проведения радикальной лучевой терапии». Существенным был вклад Юрия Ивановича в разработку вопросов дифференциальной диагностики и лечения гематосарком.

На формирование личности Юрия Ивановича оказали влияние не только семейные традиции старой русской школы, но и крупнейшие терапевтические и гематологические школы В.Ф. Зеленина, А.Л. Мясникова, И.А. Кассирского, М.С. Дульцина; Юрий Иванович Лорие всю свою врачебную деятельность посвятил лечению больных, и его коллеги особо подчеркивали: «...Сам по себе осмотр больного Юрием Ивановичем представлял собой подлинное зрелище – в разговоре с больным, в движениях врача был виден талантливый мастер. Скрывались за этими движениями и словами не просто интуиция душевно тонкого человека, а мастерство и опыт профессионала высокого класса. Человечность, сочетающаяся с врачебной твердостью и принципиальностью, глубина знаний пленяли больных, вселяли веру в могущество врача» (Тер. арх. 1977; 49, № 3: 141). Эти традиции русской терапевтической школы Юрий Иванович старался привить своим ученикам.

Юрий Иванович обладал удивительным качеством – создавать и сплачивать коллектив квалифицированных специалистов, нередко имеющих сложные характеры, но всегда беззаветно преданных гематологической науке. Много сил и времени Юрий Иванович отдавал обучению, подготовке и совершенствованию молодых врачей. Большое педагогическое и образовательное значение имели еженедельные палатные обходы отделения с тщательным обсуждением истории болезни каждого пациента. Очень часто на его обходы приходили сотрудники лабораторий и других отделений института. Нередко на обсуждениях после обхода разгорались интересные научные дебаты, в которых Юрий Иванович неизменно требовал от дискутирующих доказательной базы и выступал главным арбитром, показывая глубину знаний практически в каждом вопросе.

Ю.И. Лорие не только требовал от учеников высокого уровня знаний, но и доверял своим последователям, верил в них, и эта вера многим из них помогла вырасти в специалистов высочайшей квалификации. Под его руководством подготовлено и защищено 19 докторских и кандидатских диссертаций.

Кроме научной, практической и педагогической деятельности Ю.И. Лорие много времени отдавал просветительской работе. Он был членом правлений Всесоюзного, Всероссийского и Московского научных обществ гематологов и трансфузиологов, членом правления Московского научного общества терапевтов, ответственным секретарем журнала «Проблемы гематологии и переливания крови», членом редакционной коллегии журнала «Клиническая медицина», редактором редакционного отдела «Гематология» в 3-м издании Большой медицинской энциклопедии, членом редколлегий ряда сборников по проблемам гематологии и онкологии. Эта работа занимала большую долю рабочего времени Ю.И. Лорие, как и текущая обширная работа по рецензированию научных исследований, книг, статей, оппонированию диссертаций.

Перу Юрия Ивановича принадлежат свыше 150 научных работ, в том числе несколько монографий. Научные статьи и монографии Юрия Ивановича всегда сочетают научную и практическую направленность, написаны легко и понятно, нередко в форме научного эссе. Наиболее значимы: глава «Гемобластозы» в 2-томной монографии «Клиническая онкология» (под ред. Н.Н. Блохина и Б.Е. Петерсона, 1971 и

1979 г.), разделы в книгах «Новое в гематологии» (под ред. А.И. Воробьева и Ю.И. Лорие, 1974 г.), «Лечение генерализованных форм опухолевых заболеваний» (под ред. Н.Н. Блохина и Ш. Экхарда, 1976 г.), «Химиотерапия злокачественных опухолей» (под ред. Н.Н. Блохина, 1977 г.) и вышедшее уже после смерти Юрия Ивановича «Руководство по гематологии» (под ред. А.И. Воробьева и Ю.И. Лорие, 1979 г.).

Ю.И. Лорие пользовался непрерываемым заслуженным авторитетом в медицинском сообществе страны. Редкостный и острый ум, глубокое знание предмета, огромный практический опыт, широта образования и большое личное обаяние делали Юрия Ивановича блестящим лектором, докладчиком, собеседником. Его ученики отмечали: «...Совершенно преображался Юрий Иванович за кафедрой. Необычайное остроумие наряду с фундаментальной медицинской образованностью и глубокой культурой покоряли аудиторию. Выступления Юрия Ивановича будили мысль, рождали множество ассоциаций, увлекали слушателей яркостью и красотой языка и формы. Блестящее знание трех европейских языков делало Ю.И. Лорие незаменимым участником международных встреч, где он выступал докладчиком, переводчиком, часто ведя многочасовой синхронный перевод и делая чужой доклад нередко лучше, чем он был в оригинале» (Тер. арх. 1977; 49, № 3: 141).

Прекрасный гематолог и известный общественный деятель, замечательный педагог и человек большого личного обаяния, Юрий Иванович Лорие прожил короткую, всего 54 года, но яркую и содержательную жизнь, которая была полностью посвящена отечественной медицине.

Юрий Иванович оставил большое наследие – актуальное, быстро развивающееся в настоящее время направление в отечественной медицине и созданную им школу своих учеников, которые с успехом продолжают начатое им дело. Представители школы Ю.И. Лорие сегодня являются ведущими онкогематологами страны. После смерти Юрия Ивановича Лорие его коллеги и первые ученики продолжили созданные им традиции, а ныне уже следующие поколения учеников, воспитанные на принципах, заложенных Юрием Ивановичем, поддерживают высокий статус его школы, продолжают и развивают созданное им научное направление, добиваясь все новых и новых успехов в лечении гемобластозов.

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.

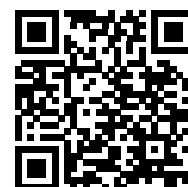
Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval 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: 08.06.2023

Статья принята к печати /
The article approved for publication:
10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU



От главного редактора

Уважаемые коллеги!

Журнал «Современная Онкология» традиционно акцентирует внимание читателей на актуальных вопросах фундаментальной и клинической онкологии. В настоящее время врачи-онкологи уделяют заслуженное внимание качеству жизни онкологического пациента на всех этапах развития болезни. В связи с этим представляется своевременным освещение значения саркопении и нутритивной поддержки в клинической онкологии. Этой тематике посвящена предлагаемая вашему вниманию серия статей, подготовленная истинными экспертами в этой проблеме: представлен глубокий обзор литературы по нутритивной поддержке с акцентом на парентеральное питание (И.Н. Пасечник), опыт организации ее в МРНЦ радиологии им. А.Ф. Цыба (А.Л. Патапов), изложены прогностически и клинически значимые аспекты саркопении при раке толстой кишки (В.К. Лядов) и раке желудка (Т.А. Агабабян) и возможности дистанционной преабилитации при кахексии – серия наблюдений (Т.С. Болдырева). Концентрация научно-практических статей по одной тематике в одном номере журнала, на наш взгляд, позволяет читателю более глубоко погрузиться в проблему и полноценно использовать новые знания в практической работе.

0530P

Нутритивная поддержка в онкологии: место парентерального питания (обзор литературы)

И.Н. Пасечник¹, Е.И. Скобелев¹, Т.С. Болдырева^{✉2}

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

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

Аннотация

В настоящее время нутритивная поддержка рассматривается как один из важнейших компонентов лечения онкологических больных. Это связано с позитивным влиянием коррекции пищевого статуса на течение основного заболевания, переносимость противоопухолевого лечения, реабилитационные мероприятия и качество жизни. Важнейшим принципом нутритивной поддержки является ее преемственность на всех этапах курации больного: поликлиническом, стационарном, реабилитационном. Цель работы – обсудить нутритивную поддержку онкологических больных с акцентом на парентеральное питание. Из более чем 120 первично отобранных источников литературы различных баз данных (Scopus, Web of Science, ПИНЦ и др.) для анализа оставили 55 источников в основном за последние 5 лет, более ранние публикации использовались при сохранении их информативности для клиницистов. Современная концепция парентерального питания подразумевает назначение препаратов «три в одном». Парентеральное питание должно включать не только макронутриенты, но и микронутриенты: жирорастворимые витамины, ω -3 жирные кислоты. Установлено, что развитие инфекционных осложнений при нутритивной поддержке связано не с ее видом, а с калоражем питания. Разбираются вопросы дополнительного парентерального питания при недостаточности энтерального питания. Клиницист должен персонализировать нутритивную поддержку с учетом типа опухолевого процесса, его стадии, особенностей пациента и выраженности нарушений питания. Во время лечения больных с онкологическими заболеваниями необходимо оценивать их пищевой статус и при необходимости проводить коррекцию. Врач обязан выбрать оптимальный способ обеспечения пациента энергией и пластическими материалами – пероральное дополнительное питание, энтеральное питание, парентеральное питание или их комбинация. Клиническая практика показывает, что отказ от парентерального питания сопровождается снижением качества нутритивной поддержки. Выбор вида нутритивной поддержки основывается на показаниях к ее проведению, которые подробно изложены в клинических рекомендациях. Следование алгоритму коррекции пищевого статуса в зависимости от стадии онкологического заболевания, состояния больного, вида противоопухолевой терапии позволит оптимизировать результаты лечения и повысить качество жизни.

Ключевые слова: онкология, нутритивная поддержка, парентеральное питание, нутритивная недостаточность

Для цитирования: Пасечник И.Н., Скобелев Е.И., Болдырева Т.С. Нутритивная поддержка в онкологии: место парентерального питания (обзор литературы). Современная онкология. 2023;25(3):266–272. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202261

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Текущие эпидемиологические исследования свидетельствуют о неуклонном росте числа лиц, страдающих злокачественными новообразованиями. Надеяться на благоприятный исход лечения можно только при комплексном подходе, включающем хирургическое вмешательство, химио- и радиотерапию, адъювантные и неoadъювантные методы терапии. Вид лечебных мероприятий определяется типом, локализацией опухоли, стадией распространения. Вместе с тем необходимо отметить, что успех противоопухолевого

лечения и качество последующей жизни пациента во многом зависят от его нутритивного статуса [1, 2].

Нутритивный статус онкологических больных

В многочисленных исследованиях показано, что нутритивная недостаточность (НН) при злокачественных новообразованиях – характерная черта опухолевой инвазии. На момент выявления онкологического заболевания признаки НН присутствуют у 15–40% больных, а при прогрессировании опухолевого процесса – у 80–90% [3, 4]. Частота

Информация об авторах / Information about the authors

✉Болдырева Татьяна Сергеевна – врач-онколог отд-ния онкологии №4 ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: dikovatatyanasergeevna@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4174-6637; SPIN-код: 7597-3600

✉Tatyana S. Boldyreva – oncologist, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: dikovatatyanasergeevna@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4174-6637; SPIN code: 7597-3600

Nutritional support in oncology: the place of parenteral nutrition (literature review)

Igor N. Pasechnik¹, Evgeny I. Skobelev¹, Tatyana S. Boldyreva²

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia;

²Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department", Moscow, Russia

Abstract

Currently nutritional support is considered as one of the most important components of the treatment of cancer patients. This is due to the positive effect of correction of nutritional status on the course of the underlying disease, the tolerability of antitumor treatment, rehabilitation measures and quality of life. The most important principle of nutritional support is its continuity at all stages of the patient's curative: polyclinic, inpatient, rehabilitation. The purpose of the review was to discuss nutritional support for cancer patients with an emphasis on parenteral nutrition. Out of more than 120 initially selected literature sources from various databases (Scopus, Web of science, RSCI, etc.), 55 sources were left for analysis mainly over the past 5 years, earlier publications were used while maintaining their informativeness for clinicians. The modern concept of parenteral nutrition implies the appointment of drugs "three in one". Parenteral nutrition should include not only macronutrients, but also micronutrients: fat- and water-soluble vitamins, ω -3 fatty acids. It has been established that the development of infectious complications with nutritional support is not related to its type, but to the calorie intake. The issues of additional parenteral nutrition with inadequate enteral nutrition are examined. The clinician should personalize nutritional support taking into account the type of tumor process, its stage, the characteristics of the patient and the severity of eating disorders. During the treatment of patients with oncological diseases, it is necessary to assess the state of their nutritional status and, if necessary, carry out correction. The doctor is obliged to choose the optimal way to provide the patient with energy and plastic materials – oral supplemental nutrition, enteral nutrition, parenteral nutrition or a combination of them. Clinical practice shows that the rejection of parenteral nutrition is accompanied by a decrease in the quality of nutritional support. The choice of the type of nutritional support is based on the indications for its implementation, which are detailed in the clinical recommendations. Strict adherence to the algorithm of correction of nutritional status depending on the stage of cancer, the patient's condition, the type of antitumor therapy will optimize the results of treatment and improve the quality of life.

Keywords: oncology, nutritional support, parenteral nutrition, nutritional deficiencies

For citation: Pasechnik IN, Skobelev EI, Boldyreva TS. Nutritional support in oncology: the place of parenteral nutrition (literature review). Journal of Modern Oncology. 2023;25(3):266–272. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202261

развития НН зависит от типа опухоли. Так, наиболее часто нарушения питания выявляются при злокачественных заболеваниях поджелудочной железы – у 86% больных, при некоторых лимфомах и колоректальном раке – у 48–61%, при локализации опухоли в легких, мочеполовом тракте – у 46%, при раке молочной железы – в 30–40% случаев [5, 6].

НН оказывает негативное влияние на клинические исходы у онкологических больных, включая увеличение количества послеоперационных осложнений, длительность госпитализации, показатели летальности, стоимость лечения, также снижаются переносимость противоопухолевой терапии и качество жизни [7, 8]. Тяжелая НН – независимый предиктор уменьшения общей выживаемости [9]. В многоцентровом исследовании показано, что уменьшение массы тела более чем на 5% на момент установления диагноза онкологического заболевания и начала лечения является предиктором ранней смертности независимо от стадии, данных гистологического исследования и общего состояния пациента [10].

НН при раке является результатом сочетания нарушения обмена веществ и анорексии, вызванных как самой опухолью, так и ее лечением. Ухудшение состояния пищевого статуса связывают с двумя характерными синдромами: анорексии-кахексии и гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Уменьшение доставки энергетических и пластических субстратов сопровождается снижением массы тела больного, развитием саркопении и кихексии. В прогрессировании кихексии задействовано множество механизмов, включая анорексию, снижение физической активности, снижение секреции анаболических гормонов и измененную метаболическую реакцию пациента с нарушениями белкового, липидного и углеводного обмена [11]. Точные механизмы развития кихексии не изу-

чены, при развитии рефрактерной кихексии лечебные мероприятия, как правило, имеют ограниченный эффект.

Среди причин недоедания онкологических больных чаще всего выделяют шесть факторов, на которые необходимо обратить внимание [3]:

1. Опухоль, которая может механически препятствовать прохождению пищи, особенно при поражении ротоглотки и органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

2. Наблюдается избыточная продукция катаболических гормонов, цитокинов, способствующих развитию гиперметаболизма и кихексии.

3. Немаловажным является состояние пациента: его пищевые привычки, развитие анорексии и психологические изменения, обусловленные заболеванием и предстоящим лечением.

4. Необходимо учитывать влияние лечебных мероприятий на питание больного: последствия хирургического вмешательства, а также побочные эффекты лучевой, химио- и иммунотерапии. Возможно возникновение рвоты, диареи, мукозитов, затрудняющих всасывание и увеличивающих потерю питательных веществ и жидкости.

5. Прогрессирование НН может быть связано с действиями медицинского персонала: отказ от выполнения скрининга пищевого статуса, проведение несвоевременного или неадекватного клинического питания.

6. Системные ошибки могут присутствовать и на уровне организации здравоохранения: дефицит врачей-диетологов, препаратов для проведения нутритивной поддержки, отсутствие программ планирования клинического питания и обучения персонала.

Имеются многочисленные публикации, свидетельствующие о неадекватном назначении питания в клиниках. Более того, после выписки пациентов из стационара только око-

Информация об авторах / Information about the authors

Пасечник Игорь Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО ЦГМА, гл. внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии ГМУ УД Президента РФ. E-mail: pasigor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8121-4160

Скобелев Евгений Иванович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: 89037778864@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2815-5277

Igor N. Pasechnik – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs. E-mail: pasigor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8121-4160

Evgeny I. Skobelev – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs. E-mail: 89037778864@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2815-5277

Таблица 1. Оценка НН с использованием критериев GLIM [15]
Table 1. Assessment of nutritional deficiencies using the GLIM criteria [15]

Фенотипические критерии			Этиологические критерии	
Снижение массы тела	Низкий ИМТ	Снижение мышечной массы	Снижение уровня потребления или усвоения пищи	Наличие воспаления
5% за последние 6 мес или >10% за более чем 6 мес	<20, если <70 лет или <22, если >70 лет Азия: <18,5, если <70 лет или <20, если >70 лет	Снижение согласно валидированным инструментам оценки мышечной массы	<50% потребления необходимого питания >1 нед, любое снижение >2 нед или любое хроническое заболевание ЖКТ, которое негативно влияет на усвоение пищи	Связанное с травмой, острым или хроническим заболеванием (злокачественное новообразование, ХСН и т.д.)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ло 30% больных получают необходимую нутритивную поддержку [7].

НН относится к модифицируемым факторам прогноза заболевания, так как диагностика нарушений питания и их коррекция позитивно сказываются на результате лечебных мероприятий. Имеется солидная доказательная база, свидетельствующая об эффективности своевременно начатой нутритивной поддержки в отношении улучшения результатов и переносимости противоопухолевого лечения. Основные положения нутритивной поддержки подробно изложены в рекомендациях Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) и других публикациях [3, 12].

Методы оценки нутритивного статуса

Согласно действующим рекомендациям для раннего выявления НН необходимо на момент диагностики злокачественного заболевания проводить оценку количественного и качественного состава рациона питания и изменения массы тела (индекса массы тела) больного [12]. Кроме того, целесообразно проведение скрининга НН или риска ее возникновения. На догоспитальном этапе для этих целей обычно используется шкала MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) – универсальная методика скрининга недостаточности питания, разработанная Британской ассоциацией парентерального и энтерального питания [13]. В стационаре чаще применяется шкала NRS-2002 (Nutritional Risk Screening), которая предложена ESPEN для оценки наличия или риска развития НН у взрослых пациентов [14]. Эти шкалы хорошо валидированы и подробно обсуждаются в литературе.

В последнее время для диагностики недоедания стали широко использоваться критерии Глобальной инициативы лидеров в области борьбы с недоеданием (Global Leadership Initiative on Malnutrition – GLIM), которые одобрены всеми мировыми клиническими обществами по проблемам питания [15]. Согласно GLIM для диагностики недостаточности питания требуются как минимум один фенотипический критерий и один этиологический критерий (табл. 1).

В 2022 г. D. Peng и соавт. опубликовали систематический обзор и метаанализ 15 исследований, посвященный использованию критериев GLIM у больных онкологического профиля [16]. По результатам обработки включенных материалов авторы установили, что НН по критериям GLIM коррелировала с худшим прогнозом выживаемости у онкологических больных в сравнении с пациентами без нарушений пищевого статуса. Кроме того, у больных с НН, перенесших хирургическое лечение, чаще развивались осложнения (степень $\geq$ IIa по классификации Clavien–Dindo), также у них чаще регистрировали летальные исходы и 30-дневную реадмиссию.

В другом систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 11 исследований и 6799 онкологических больных, получены схожие результаты [17]. Недостаточность питания, верифицированная по критериям GLIM, сопровождалась уменьшением выживаемости в сравнении с больными без пищевых нарушений. Авторы обеих публикаций делают вывод о надежности и целесообразности использования критериев GLIM у онкологических больных для стратификации рисков, связанных с НН.

К сожалению, приверженность клиницистов скринингу НН крайне низка. Опрос, проведенный среди хирургов-онкологов, показал, что 83% специалистов отмечают снижение послеоперационных осложнений у больных, получавших до операции нутритивную поддержку [18]. Однако скрининг недостаточности питания проводится лишь в 1 из 5 клиник, и всего 20% больных получают дополнительное питание до операции. Обращает на себя внимание низкий уровень доверия к нутритивной поддержке среди врачей-онкологов, что даже нашло отражение в рекомендациях ESPEN [19]. В недавно опубликованном исследовании-опросе хирургов, выполняющих оперативные вмешательства на ЖКТ, отмечена их недостаточная информированность по вопросам скрининга НН и коррекции пищевого статуса [20].

Нутритивная поддержка онкологических больных

Коррекция пищевого статуса у больных злокачественными заболеваниями проводится как в периоперационном периоде, так и во время химио- или радиотерапии. При установлении показаний к проведению нутритивной поддержки предпочтение отдается пероральному дополнительному питанию (сипинг), при трудностях с обеспечением должного количества энергии и белка рассматривается назначение энтерального питания. Парентеральное питание (ПП) проводится при невозможности выполнения или неадекватности энтерального питания [12].

Для определения потребности в энергии у онкологических больных обычно используются расчетные показатели, так как методы непрямой калориметрии недоступны в большинстве клиник. Ориентиром являются 25–30 ккал/кг в сутки. Доза белка, необходимая пациенту в процессе противоопухолевого лечения, превышает 1 г/кг в сутки и может достигать 1,5 г/кг в сутки. Объем микронутриентов соответствует стандартной дневной норме [3, 12].

Виды нутритивной поддержки

В зависимости от способа доставки пластических веществ и энергии принято выделять следующие виды нутритивной поддержки:

1. Пероральное дополнительное питание – добавление специальных напитков к обычному или диетическому питанию. Обычно проводится методом сипинга.
2. Энтеральное питание – зондовое – питательные вещества в виде специальных энтеральных смесей вводятся в различные отделы ЖКТ.
3. ПП – нутриенты вводятся непосредственно в кровь (обычно внутривенно), минуя пищеварительный тракт.
4. Смешанная нутритивная поддержка [21].

При проведении нутритивной поддержки клиницист прежде всего ориентируется на сипинг или энтеральное питание как наиболее физиологичные методы. Эти виды коррекции пищевого статуса подробно описаны в руководствах. Однако существует множество клинических ситуаций, когда энтеральное питание неэффективно или невозможно, и тогда методом выбора становится ПП.

На конференциях и страницах научных печатных изданий часто обсуждается вопрос: какой вид нутритивной поддержки лучше? На наш взгляд, этот вопрос некорректен. Не-

обходимо вести речь о показаниях к тому или иному виду доставки энергии и белка пациентам. В настоящее время совершенно справедливо преобладает мнение, что ПП назначается как основное или дополнительное при невозможности обеспечить доставку энергии и нутриентов через пищеварительный тракт.

Согласно клиническим рекомендациям ПП у онкологических больных показано главным образом в тех случаях, когда невозможно использовать ЖКТ либо пероральное или энтеральное питание недостаточны [3, 12]. Такие ситуации возникают при поражении опухолевым процессом ЖКТ, перфорациях, наличии высоких свищей с большими потерями, кишечной непроходимости, кровотечениях из пищеварительного тракта, уменьшении всасывающей поверхности тонкой кишки при синдроме короткой кишки или радиационно-индуцированного энтерита и колита [3, 22]. В большинстве случаев, когда с помощью энтерального питания не удастся обеспечить не менее 60% потребностей организма больного в энергии и нутриентах в течение 3–7 дней, необходимо назначать ПП [3].

Вопросы питания неизлечимых онкологических больных, находящихся на паллиативном лечении, продолжают обсуждаться. Высказывается точка зрения, что их пищевая поддержка должна проводиться тогда, когда ожидаемая польза перевешивает потенциальный риск. Пациентам при ожидаемой продолжительности жизни менее нескольких месяцев не рекомендуют инвазивные вмешательства для проведения нутритивной поддержки. Если ожидаемая продолжительность жизни менее нескольких недель, необходимо предотвращать обезвоживание и оказывать психологическую помощь [19].

Парентеральное питание

В клинической практике в зависимости от полноты доставки пациенту всех необходимых компонентов выделяют: полное ПП – обеспечение организма больного всеми необходимыми нутриентами: вода, электролиты, энергетические и пластические вещества, микроэлементы и витамины; неполное ПП – частичное обеспечение организма необходимыми нутриентами; частичное ПП – введение отдельных нутриентов (например, глюкоза, витамины). Выделяют периферическое ПП, которое проводится через канюлю, введенную в периферическую вену, центральное ПП – требует катетеризации верхней полой вены; используются также устройства для длительного венозного доступа, установленные в центральные вены (тунелированные катетеры или специальные имплантируемые порты); интрадиализное ПП проводится через артериовенозный шунт, применяемый для внепочечного очищения крови [23].

Изначально ПП являлось «многофлаконным», когда отдельные компоненты (аминокислоты, жиры, углеводы, многоатомные спирты) вводились параллельно через специальные «тройники». В настоящий момент ПП проводится согласно концепции «три в одном» или, как часто пишут в англоязычной литературе, all-in-one (все в одном) [24]. При этой методике необходимые для ПП компоненты изначально содержатся в пластиковом контейнере, разделенном на секции. Перед началом ПП путем механического воздействия на контейнер перегородки разрушаются и содержимое отдельных секций (аминокислоты, жиры и углеводы) перемешивается. Полученная смесь содержит оптимальное соотношение ингредиентов и вводится с заданной скоростью. В зависимости от потребностей дополнительно назначается комплекс жирорастворимых витаминов и микроэлементов [25–27].

Принципы применения ПП

Чаще всего ПП проводят врачи анестезиологи-реаниматологи, что связано с интенсивностью лечения, наличием знаний в области нутрициологии и умением обеспечить венозный доступ. ПП используется для подготовки больных к плановым хирургическим вмешательствам, в послеоперационном периоде, при развитии осложнений хирургическо-

го лечения, во время химиотерапии, при синдроме короткой кишки, в том числе и на амбулаторном этапе [28].

Отношение клиницистов к нутритивной поддержке за последние три десятилетия претерпело существенные изменения. В 90-х годах прошлого века упор делался на ПП на основе «многофлаконных» методик. Начиная с 2000-х годов развивается тенденция к использованию энтеральных смесей, вводимых через зонд. В клинических рекомендациях ESPEN (2006 и 2009 г.), посвященных энтеральному и парентеральному питанию, постулировались преимущества энтерального питания [29, 30]. Все это на определенном этапе привело к возникновению среди врачей мнения, что проведение ПП имеет ограниченные показания и чревато возникновением осложнений. Такой подход нередко поддерживался в докладах на конференциях и статьях. Как же дела обстоят на самом деле? Попробуем опровергнуть негативное отношение к назначению ПП.

Противники ПП часто ссылаются на публикации, свидетельствующие о возрастании инфекционных осложнений при проведении ПП, при этом зачастую неправильно трактуя полученные результаты [31, 32]. По данным метаанализа 27 рандомизированных клинических исследований (1828 пациентов) отмечено увеличение риска развития инфекционных осложнений при проведении ПП в сравнении с зондовым и пероральным питанием [31]. Однако в этой публикации имеются прямо противоположные данные: у больных с выраженной белково-энергетической недостаточностью проведение перорального питания связано с увеличением летальных исходов (относительный риск – ОР 3,0, 95% доверительный интервал – ДИ 10,9–8,56) и тенденцией к возрастанию числа инфекционных осложнений (ОР – 1,17, 95% ДИ 0,88–1,56) в сравнении с ПП.

В исследовании (EPaNIC), посвященном эффективности ПП у больных, нуждающихся в интенсивной терапии, всех пациентов рандомизировали в две группы и назначили энтеральное питание [33]. Кроме того, в 1-й группе назначали ПП с 1-х суток, а во 2-й – с 8-х суток от начала лечения. Установили, что поздняя инициация ПП сопровождалась уменьшением количества инфекционных осложнений, длительности искусственной вентиляции легких и заместительной почечной терапии, стоимости лечения. Однако с современных позиций такой подход нельзя назвать корректным, так как изначально авторы назначали избыточное количество энергии больным 1-й группы.

В 2017 г. опубликовано исследование «Нутриционный день», включающее 9777 пациентов из 46 стран [34]. Авторы отметили значимое уменьшение частоты назначений ПП и более позднее ее начало, что негативно сказалось на качестве нутритивной поддержки.

В последнее время тенденция в отношении ПП переломилась, парентеральное введение нутриентов и энергии стали использовать чаще. Сторонники ПП приводят целый ряд аргументов его безопасности и эффективности [3, 35].

В исследовании G. Elke и соавт. опровергнут основополагающий тезис противников ПП об увеличении числа инфекционных осложнений [32]. По результатам систематического обзора и метаанализа установлено, что количество инфекционных осложнений зависит от калоража питания, а не от способа проведения нутритивной поддержки – энтерального питания или ПП. В группах, где доставка энергии оказалась сопоставима, число выявленных инфекций являлось идентичным. Это исследование убедило многих противников ПП в его безопасности при назначении по показаниям.

При обсуждении ПП особое внимание уделяется выбору вида жировой эмульсии как источника энергии и донатора незаменимых жирных кислот. В недавно опубликованных клинических рекомендациях ESPEN, посвященных нутритивной поддержке хирургических больных, содержится положение о необходимости при проведении ПП использовать препараты «три в одном», содержащие жировые эмульсии, в состав которых входит рыбий жир с ω -3 кислотами [36]. В основе этого утверждения лежат сведения о иммуномоду-

лирующих свойствах ω -3 жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой). Назначение эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот в составе ПП позволяет снизить выраженность воспалительной реакции.

Подтверждение важности применения ω -3 жирных кислот в составе препаратов для ПП нашло отражение в недавно опубликованном систематическом обзоре и метаанализе [37]. Авторы на основании анализа 49 рандомизированных клинических исследований (3641 пациент) делают вывод, что включение в состав ПП ω -3 жирных кислот приводит к уменьшению, в сравнении со стандартным ПП, частоты развития инфекционных осложнений – на 40%, длительности пребывания в ОРИТ – на 1,95 дня, а в стационаре – на 2,14 дня. Кроме того, на 56% снижался риск развития сепсиса.

Практика применения ПП у онкологических больных

В рекомендациях по ведению онкологических больных имеется положение об оказании плановой хирургической помощи по канонам Fasttrack surgery («быстрый путь в хирургию») или Enhanced Recovery After Surgery – «ускоренное восстановление после хирургических операций» [38]. Одним из главных компонентов этой программы является нутритивная поддержка пациентов как до операции, так и в послеоперационном периоде [38, 39]. По данным метаанализа, проведение нутритивной поддержки больным с НН до операции связано со снижением числа инфекционных и неинфекционных осложнений и длительности госпитализации [40].

Наиболее полно применение ПП у онкологических больных изложено в рекомендациях ESPEN по клиническому питанию в хирургии и у онкологических больных, в консенсусе Американского общества ускоренного восстановления и Инициативы по периоперационному качеству [12, 36, 41]. В публикациях подчеркивается, что приоритетным является энтеральным способ питания, а в случае его неэффективности используют ПП. Таким образом, ПП рассматривается как один из компонентов подготовки больного к операции при невозможности или неэффективности энтерального пути доставки нутриентов.

В Кокрановском систематическом обзоре сообщается, что проведение до операции ПП больным с НН, которым планировались операции на ЖКТ, сопровождается снижением числа послеоперационных осложнений (ОР 0,64, 95% ДИ 0,46–0,87) [42].

ПП перед операцией назначают в случаях, когда в течение 7 дней не удается доставить пациенту более 50% расчетных значений белка и энергии [36, 41]. В таких ситуациях проводится ПП или смешанная нутритивная поддержка. Согласно данным Y. Fukuda и соавт. адекватная нутритивная поддержка онкологических больных, в том числе и ПП, в течение 10 дней до операции приводила к достоверному снижению частоты инфекции в области хирургического вмешательства в сравнении с больными, у которых доставка белка и энергии не достигала референтных значений [43].

В послеоперационном периоде вопрос о назначении ПП рассматривается при невозможности энтеральным путем обеспечить более 50% должного количества белка и энергии. При этом ПП проводится до тех пор, пока не будет достигнута доставка энтеральным путем не менее 60% потребностей в белке и энергии [41].

По данным метаанализа, проведение в послеоперационном периоде ПП больным с выраженной белково-энергетической недостаточностью сопровождалось снижением числа инфекционных осложнений и показателей летальности в сравнении с энтеральным питанием [31].

В последнее время активно обсуждаются перспективы назначения дополнительного ПП. У 229 больных после абдоминальных операций изучили эффективность дополнительного ПП [44]. Пациентов, которым на 2-е сутки после операции удавалось доставить с помощью энтерального питания менее 30% расчетных цифр энергии, рандомизировали в две группы. В 1-й группе ($n=115$) дополнительный ПП начинали с 3-х, во 2-й ($n=114$) – с 8-х суток после операции.

При раннем начале ПП зарегистрировали меньшее количество инфекционных осложнений ($p<0,04$).

Позитивные результаты также получены при использовании дополнительного ПП у больных с высокими опухолью поджелудочной железы [45, 46].

Впрочем, остается целый ряд спорных вопросов, касающихся проведения нутритивной поддержки при опухолях различной локализации. Рекомендации по коррекции пищевого статуса для больных, оперированных на поджелудочной железе по поводу рака, схожи с рекомендациями при других типах хирургических вмешательств: в послеоперационном периоде пациентам необходимо проводить питание в соответствии с переносимостью, следует предпочесть энтеральный путь, нутритивная поддержка должна быть индивидуальной с учетом особенностей пациента и оценки состояния питания [47]. Однако при реализации этих положений на практике возникает ряд трудностей и противоречий, которые нашли свое отражение в публикациях, вышедших как до, так и после создания рекомендаций. Авторы статей, посвященных нутритивной поддержке после панкреатодуоденальных резекций, констатируют, что вопросы доставки нутриентов и энергии таким пациентам до конца не разработаны. Главными аргументами являются большое количество осложнений: гастропарез, формирование свищей, что делает энтеральное питание не всегда возможным и адекватным. Высказывается точка зрения, что вид нутритивной поддержки – энтеральное или парентеральное питание – во многом определяется клинической ситуацией [48, 49].

В 2016 г. группой авторов из Франции опубликована работа по изучению эффективности нутритивной поддержки у 204 больных (9 клинических центров) после панкреатодуоденальной резекции [50]. Больным 1-й группы после операции проводили зондовое питание, а больным 2-й группы – полное ПП. Частота осложнений (классификация Clavien–Dindo) оказалась выше в 1-й группе – 77,5% [95% ДИ 68,1–85,1], чем во 2-й – 64,4% (95% ДИ 54,2–73,6; $p=0,04$), также у больных 1-й группы чаще регистрировали образование послеоперационных свищей, 48,1 и 27,7% соответственно ($p=0,012$). При этом у больных с парентеральным способом нутритивной поддержки достоверно чаще достигались целевые значения доставки энергии ($p<0,001$) и быстрее восстанавливалось пероральное кормление ($p<0,0009$). Результаты этого исследования не согласовывались с ранее полученными данными. Для внесения ясности в вопросы нутритивной поддержки в 2022 г. запланировано исследование, которое должно разрешить спор о преимуществах энтерального или парентерального питания [51]. Планируется проведение многоцентрового исследования (6 стационаров, 320 пациентов после панкреатодуоденэктомии). В 1-ю группу будут включены больные, которые будут получать энтеральное питание по следующей схеме: 1-й день после операции – 200–300 мл смеси, 2-й день – 400–600 мл, дальше – увеличение объема по решению оперирующего хирурга. Во 2-й группе с 1-го дня будет назначаться периферическое ПП. Для всех пациентов с 3-го дня предусмотрено пероральное питание. Энтеральное и парентеральное питание будут завершены, когда с помощью перорального питания будет достигнута доставка не менее 60% от потребностей в энергии. Оценка эффективности нутритивной поддержки будет определяться следующим образом: первичная точка – количество инфекционных осложнений, вторичная точка – все осложнения по Clavien–Dindo степени 3 и более, формирование свища. В результате исследования предполагается выработать новые клинические рекомендации по нутритивной поддержке для больных, оперированных на поджелудочной железе.

Кроме хирургических вмешательств у онкологических больных применяются химиотерапия и лучевые методы лечения. Во время этих процедур акцент делается на энтеральное питание. Однако при его неадекватности или развитии осложнений (мукозиты, энтериты) назначается ПП [12].

Таким образом, современные подходы к лечению онкологических больных, оперированных в плановом порядке, подразумевают использование ПП. Показанием к назначению ПП является невозможность доставки референсных значений белка и энергии через ЖКТ. С помощью ПП удается снизить длительность госпитализации больных и число инфекционных осложнений.

Домашнее ПП

В последнее десятилетие отмечен рост числа пациентов, которым проводится домашнее ПП. Это обусловлено целым рядом причин:

- 1) увеличением числа больных, у которых есть заболевания ЖКТ, проявляющиеся нарушением всасывания нутриентов;
- 2) пониманием того, что не все пациенты с НН должны находиться в стационаре (повышенный риск нозокомиальной инфекции);
- 3) повышением качества оказания паллиативной помощи [52].

Домашним считается ПП, проводимое вне стен медицинского учреждения. Домашнее ПП показано при невозможности обеспечить организм больного необходимыми нутриентами через ЖКТ, а тяжесть состояния и социальные условия позволяют пациенту находиться дома и получать ПП. Наиболее частой причиной таких состояний является формирование хронической кишечной недостаточности. Согласно рекомендациям ESPEN домашнее ПП показано пациентам с хронической кишечной недостаточностью, связанной со злокачественными заболеваниями, а также при проведении паллиативной терапии при инкурабельных формах новообразований.

В двух исследованиях показано, что при проведении домашнего ПП онкологическим больным улучшается их эмоциональное состояние, а также показатели нутритивного статуса, повышается качество жизни [53, 54].

Домашнее ПП относится к стационар-замещающим технологиям. Для его реализации необходима мультидисциплинарная команда (лечащий доктор, клинический фармаколог, патронажная медицинская сестра). Наиболее трудным является начальный этап – обучение больного и его родственников и/или сиделки правилам проведения ПП, уходу за катетером, профилактике и выявлению осложнений [55]. Важно предотвратить развитие инфекционных осложнений, что достигается путем тщательного ухода за венозным доступом (туннелированный катетер или специальный порт) и назначением препаратов «три в одном» [52].

Заключение

Публикации последних двух десятилетий показали, что клиническое питание является важной составляющей лечения онкологических заболеваний. Развитие нутритивной поддержки, впрочем, как и многих других направлений онкологии, происходит по спирали. Наиболее демонстративным подтверждением этого тезиса является отношение к ПП. Постепенно исчезает негатив 2000-х годов в отношении парентерального введения белка и энергии. Под влиянием убедительных доказательств приходит понимание, что ПП является составной частью нутритивной поддержки. При выборе вида клинического питания врачу необходимо учитывать множество факторов, определяющих состояние больного. Безусловно, только персонализированный подход к лечению пациентов, в том числе и при проведении ПП, является наиболее востребованным.

Таким образом, ПП у онкологических больных позволяет обеспечивать потребности пациента во всех видах нутриентов. Сроки начала ПП и его объем во многом зависят от клинической ситуации: тяжести состояния, степени НН, характера патологии, функционирования ЖКТ, вида противоопухолевой терапии.

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. Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, Zanetti M. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(6):1980. DOI:10.3390/nu13061980
2. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The PreMiO study. *Oncotarget*. 2017;8(45):79884–96. DOI:10.18632/oncotarget.20168
3. Virizuela JA, Cambor-Álvarez M, Luengo-Pérez LM, et al. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: An expert consensus report. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(5):619–29. DOI:10.1007/s12094-017-1757-4
4. Omlin A, Blum D, Wierceky J, et al. Nutrition impact symptoms in advanced cancer patients: Frequency and specific interventions, a case-control study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(1):55–61. DOI:10.1007/s13539-012-0099-x
5. Escortell Sanchez R, Reig Garcia-Galbis M. Nutrición enteral en el estadonutricional del cancer; revision sistematica. *Nutr Hosp*. 2015;32(4):1408–16. DOI:10.3305/nh.2015.32.4.9227
6. Chow R, Bruera E, Chiu L, et al. Enteral and parenteral nutrition in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2016;5(1):30–41. DOI:10.3978/j.issn.2224-5820.2016.01.01
7. Planas M, Alvarez-Hernandez J, Leon-Sanz M, et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREdyCES study. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):429–35. DOI:10.1007/s00520-015-2813-7
8. Muscaritoli M, Arends J, Aapro M. From guidelines to clinical practice: a roadmap for oncologists for nutrition therapy for cancer patients. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919880084. DOI:10.1177/1758835919880084
9. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):90–9. DOI:10.1200/JCO.2014.56.1894
10. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980;69(4):491–7. DOI:10.1016/s0149-2918(05)80001-3
11. Mantovani G, Madeddu C. Cancer cachexia: medical management. *Support Care Cancer*. 2010;18(1):1–9. DOI:10.1007/s00520-009-0722-3
12. 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
13. Elia M. The «MUST» report. Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility. Redditch: BAPEN 2003.
14. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamborg O, Stanga Z. Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003;22(3):321–36. DOI:10.1016/s0261-5614(02)00214-5
15. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1–9. DOI:10.1016/j.clnu.2018.08.002

16. Peng D, Zong K, Yang H, et al. Malnutrition diagnosed by the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria predicting survival and clinical outcomes of patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr*. 2022;9:1053165. DOI:10.3389/fnut.2022.1053165
17. Xu J, Jie Y, Sun Y, et al. Association of Global Leadership Initiative on Malnutrition with survival outcomes in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2022;41(9):1874–80. DOI:10.1016/j.clnu.2022.07.007
18. Williams JD, Wischmeyer PE. Assessment of perioperative nutrition practices and attitudes – A national survey of colorectal and GI surgical oncology programs. *Am J Surg*. 2017;213(6):1010–8. DOI:10.1016/j.amjsurg.2016.10.008
19. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48. DOI:10.1016/j.clnu.2016.07.015
20. Durán-Poveda M, Suárez-de-la-Rica A, Minchot EC, et al. Knowledge and Practices of Digestive Surgeons concerning Specialized Nutritional Support in Cancer Patients: A Survey Study. *Nutrients*. 2022;14(22):4764. DOI:10.3390/nu14224764
21. Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р., Борисов А.Ю. Основы нутритивной поддержки больных в критических состояниях. М.: Колизей, 2012 [Pasechnik IN, Gubaidullin RR, Borisov Alu. Osnovy nutritivnoi podderzhki bolnykh v kriticheskikh sostoyaniyakh. Moscow: Colisey, 2012 (in Russian)].
22. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2009;28(4):445–54. DOI:10.1016/j.clnu.2009.04.011
23. Пасечник И.Н. Парентеральное питание: когда, кому и сколько? *Медицинский вестник МБД*. 2022;1(116):29–35 [Pasechnik IN. Parenteral nutrition: when, to whom and how much? *Meditsinskii vestnik MVD*. 2022;1(116):29–35 (in Russian)]. DOI:10.52341/20738080_2022_116_1_29
24. Barnett MI, Pertkiewicz M, Cosslett AG, Muhlebach S. Basics in clinical nutrition: Parenteral nutrition admixture, how to prepare parenteral nutrition (PN) admixtures. *e-SPEN*. 2009;4(3):e114–6.
25. Emilio Alfonso J, Berlanda D, Boullata J. Clinical, Ergonomic and Economic outcomes with multichamber bags compared with (Hospital) Pharmacy compounded bags and multibottle systems: A systemic Literature review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(7):1162–77. DOI:10.1177/0148607116657541
26. Baras Z, Theilla M, Singer P. From compound to “ready to use” parenteral nutrition bags use in a tertiary medical center: An observational study. *Clin Nutr*. 2019;38:S270–1.
27. Itzhaki MH, Singer P. Advances in Medical Nutrition Therapy: Parenteral Nutrition. *Nutrients*. 2020;12(3):717. DOI:10.3390/nu12030717
28. Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2020;16(4):40–59 [Pasechnik IN. Nutritional Support for Critically Patients (Review). *General Reanimatology*. 2020;16(4):40–59 (in Russian)]. DOI:10.15360/1813-9779-2020-4-40-59
29. Lochs H, Allison SP, Meier R, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *Clin Nutr*. 2006;25(2):180–6. DOI:10.1016/j.clnu.2006.02
30. Bozzetti F, Forbes A. The ESPEN Clinical Practice Guidelines on Parenteral Nutrition: Present Status and Perspectives for Future Research. *Clin Nutr*. 2009;28(4):359–64. DOI:10.1016/j.clnu.2009.05.010
31. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:534–42. DOI:10.1093/ajcn/74.4.534
32. Elke G, van Zanten ART, Lemieux M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20(1):117. DOI:10.1186/s13054-016-1298-1
33. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365(6):506–17. DOI:10.1056/NEJMoa1102662
34. Bendavid I, Singer P, Theilla M, et al. NutritionDay ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clin Nutr*. 2017;36(4):1122–9. DOI:10.1016/j.clnu.2016.07.012
35. Berger MM, Pichard C. When is parenteral nutrition indicated? *J Intensive Med*. 2022;2(1):22–8. DOI:10.1016/j.jointm.2021.11.006
36. Weimann A, Marco Braga M, Carli F, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2021;40(7):4745–61. DOI:10.1016/j.clnu.2021.03.031
37. Pradelli L, Mayer K, Klek S, et al. ω-3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(1):44–57. DOI:10.1002/jpen.1672
38. Затевахин И.И., Пасечник И.Н. Программа ускоренного выздоровления в хирургии (FASTTRACK) внедрена. Что дальше? *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2018;177(3):70–5 [Zatevakhin II, Pasechnik IN. Programma uskorennoy vyzdorovleniya v khirurgii (FAST TRACK) vnedrena. Chto dal'she? *Vestnik khirurgii im. II Grekova*. 2018;177(3):70–5 (in Russian)]. DOI:10.24884/0042-4625-2018-177-3-70-75
39. Pasechnik I. Nutritional support as component of Fast Track surgery. *Surg. Gastroenterol Oncol*. 2018;23(suppl. 1):163.
40. Zhong JX, Kang K, Shu XL. Effect of nutritional support on clinical outcomes in perioperative malnourished patients: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015;24(3):367–78. DOI:10.6133/apjn.2015.24.3.20
41. Wischmeyer P, Carli F, Evans D, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Nutrition Screening and Therapy Within a Surgical Enhanced Recovery Pathway. *Anesthesia. Analgesia*. 2018;126(6):1883–95. DOI:10.1213/ANE.0000000000002743
42. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD008879. DOI:10.1002/14651858.CD008879.pub2
43. Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, et al. Prevalence of Malnutrition Among Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy and Optimal Preoperative Nutritional Support for Preventing Surgical Site Infections. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(Suppl. 3):S778–85. DOI:10.1245/s10434-015-4820-9
44. Gao X, Liu Y, Zhang L, et al. Effect of Early vs Late Supplemental Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2022;157(5):384–93. DOI:10.1001/jamasurg.2022.0269
45. Pelzer U, Arnold D, Goevercin M, et al. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study. *BMC Cancer* 2010;10:86. DOI:10.1186/1471-2407-10-86
46. Richter E, Denecke A, Klapdor S, et al. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer – improvement of the nutritional status and the therapeutic outcome. *Anticancer Res*. 2012;32(5):2111–8.
47. Melloul E, Lassen K, Roulin D, et al. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World J Surg*. 2020;44(7):2056–84. DOI:10.1007/s00268-020-05462-w
48. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018;164(5):1035–48. DOI:10.1016/j.surg.2018.05.040
49. Bayramov N, Mammadova Sh. A review of the current ERAS guidelines for liver resection, liver transplantation and pancreatoduodenectomy. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;82:104596. DOI:10.1016/j.amsu.2022.104596
50. Perinel J, Mariette C, Dousset B, et al. Early Enteral Versus Total Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy: A Randomized Multicenter Controlled Trial (Nutri-DPC). *Ann Surg*. 2016;264(5):731–7. DOI:10.1097/SLA.0000000000001896
51. Takeda Y, Mise Y, Kishi Y, et al. Enteral versus parenteral nutrition after pancreaticoduodenectomy under enhanced recovery after surgery protocol: study protocol for a multicenter, open-label randomized controlled trial (ENE-PAN trial). *Trials*. 2022;23(1):917. DOI:10.1186/s13063-022-06856-y
52. Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, et al. ESPEN guideline on home parenteral nutrition. *Clinical Nutrition*. 2020;39(6):1645–66. DOI:10.1016/j.clnu.2020.03.005
53. Culine S, Chambrier C, Tadmouri A, et al. Home parenteral nutrition improves quality of life and nutritional status in patients with cancer: a French observational multicentre study. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1867–74. DOI:10.1007/s00520-014-2164-9
54. Cotogni P, De Carli L, Passera R, et al. Longitudinal study of quality of life in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Cancer Med*. 2017;6(7):1799–806. DOI:10.1002/cam4.1111
55. Winkler M, Guenter P. Long-term home parenteral nutrition: It takes an interdisciplinary approach. *J Infus Nurs*. 2014;37(5):389–95. DOI:10.1097/NAN.0000000000000068

Статья поступила в редакцию /
The article received: 17.03.2023

Статья принята к печати /
The article approved for publication:
10.10.2023



OMNIDOCOR.RU



Опыт организации нутритивной поддержки в онкологии в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба

А.Л. Потапов^{✉1}, Т.А. Агабабян¹, А.Д. Дорожкин¹, И.С. Пимонова¹, А.А. Невольских¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн²

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Проанализированы данные литературы и собственный опыт проведения нутритивной поддержки (НП) в онкологии. НП является неотъемлемой частью ведения онкологических пациентов. Важна диагностика нутритивной недостаточности с акцентом на раннее выявление потери мышечной массы и пациентов с нарушениями тяжелой степени. Основными методами НП являются дополнительное пероральное, энтеральное и парентеральное питание, а также диетические рекомендации и поддержание физической активности. В отсутствие абсолютных противопоказаний во всех случаях следует стремиться к сохранению питания пероральным доступом. Эффективность и место преабилитационных мероприятий требуют дальнейшего изучения, но уже сейчас можно выделить категорию пациентов, у которых они могут быть реализованы в полной мере – это случаи, предусматривающие проведение неоадьювантного лечения.

Ключевые слова: рак, нутритивная поддержка, дополнительное пероральное питание, энтеральное питание, парентеральное питание, реабилитация

Для цитирования: Потапов А.Л., Агабабян Т.А., Дорожкин А.Д., Пимонова И.С., Невольских А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Опыт организации нутритивной поддержки в онкологии в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба. Современная Онкология. 2023;25(3):273–277. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202258

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

BEST PRACTICE

Experience in organizing nutritional support in cancer patients at the Tsyb Medical Radiological Research Centre

Aleksandr L. Potapov^{✉1}, Tatev A. Agababyan¹, Artem D. Dorozhkin¹, Irina S. Pimonova¹, Aleksey A. Nevolskikh¹, Sergei A. Ivanov¹, Andrey D. Kaprin²

¹Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

²National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

Literature data and own experience of nutritional support in oncology has been analyzed. Nutritional support is an integral part of the management of cancer patients. Diagnosis of nutritional deficiencies is important, with an accent on early detection of muscle loss and severely malnourished patients. The main methods of nutritional support are oral nutritional supplements, enteral and parenteral nutrition, as well as dietary advice and maintenance of physical activity. Oral nutrition should always be used in the absence of absolute contraindications. The effectiveness and indications of prehabilitation measures require further study, but now it is possible to single out a category of patients in whom they can be fully implemented. It can be cases requiring neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: cancer, nutritional support, oral nutritional supplements, enteral nutrition, parenteral nutrition, rehabilitation

For citation: Potapov AL, Agababyan TA, Dorozhkin AD, Pimonova IS, Nevolskikh AA, Ivanov SA, Kaprin AD. Experience in organizing nutritional support in cancer patients at the Tsyb Medical Radiological Research Centre. Journal of Modern Oncology. 2023;25(3):273–277. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202258

Информация об авторах / Information about the authors

✉Потапов Александр Леонидович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. анестезиологии и реанимации МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: ALP8@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3752-3107

Агабабян Татев Артаковна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием лучевой диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-9971-3451

Дорожкин Артем Дмитриевич – врач анестезиолог-реаниматолог отд.-ния анестезиологии и реанимации МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-9565-301X

Пимонова Ирина Сергеевна – врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0009-0002-3355-6980

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-5961-2958; SPIN-код: 3787-6139

✉Aleksandr L. Potapov – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: ALP8@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3752-3107

Tatev A. Agababyan – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Center. ORCID: 0000-0002-9971-3451

Artem D. Dorozhkin – anesthesiologist-rheumatologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Center. ORCID: 0000-0001-9565-301X

Irina S. Pimonova – oncologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Center. ORCID: 0009-0002-3355-6980

Aleksey A. Nevolskikh – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Center. ORCID: 0000-0001-5961-2958; SPIN code: 3787-6139

Недостаточность питания (нутритивная недостаточность – НН) негативно влияет на результаты лечения онкологических пациентов, поэтому ее коррекция является важной терапевтической задачей. Многие профессиональные сообщества выпускают клинические рекомендации (КР) по проведению нутритивной поддержки (НП) в онкологии, обоснованные с точки зрения доказательной медицины. Они являются надежным инструментом как для эффективной организации НП в стационаре, так и при принятии решения в конкретной клинической ситуации. Специалисты в области доказательной медицины пишут, что она не должна быть «угрозой для традиционного опыта и клинического мышления» врача. Напротив, наилучшие результаты могут быть достигнуты в тех случаях, когда личный опыт базируется на исследованиях с высокой степенью доказательности [1].

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России является медицинской организацией федерального подчинения, оказывающей помощь по профилю «онкология», имеющей в своем составе стационар на 400 коек. Ежегодно в нашем центре лечение проходят до 30 тыс. пациентов, выполняется до 10 тыс. операций, через отделение реанимации и интенсивной терапии проходит более 1300 пациентов. Логично, что ежедневно возникает необходимость решения общих и частных вопросов коррекции НН.

Целью настоящей работы является анализ опыта организации НП в онкологии на примере МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

НП в медицинских организациях Российской Федерации регламентирована приказом Минздрава России от 23.09.2020 №1008 «Об утверждении порядка обеспечения лечебным питанием» [2]. Ее организация должна осуществляться в соответствии с данным порядком, стандартами медицинской помощи, а также на основе современных КР. В нашем центре используются КР Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN), Ассоциации онкологов России (АОР), Федерации анестезиологов и реаниматологов России (ФАР), Российского общества клинической онкологии, посвященные проведению НП в онкологии [3–5], хирургии [6, 7] и интенсивной терапии [8].

НП в онкологии должна рассматриваться как комплекс последовательных и параллельных мероприятий, который включает в себя регулярную оценку нутритивного статуса (НС), диетические рекомендации, дополнительное пероральное, энтеральное и парентеральное питание (ДПП, ЭП и ПП соответственно), поддержание физической активности и коррекцию сопутствующих симптомов (анорексии, тошноты, боли, депрессии и др.). В нашем центре используются термины и определения, рекомендованные ESPEN [9] и закрепленные в КР ФАР [6].

НП в МРНЦ им. А.Ф. Цыба организована по двухуровневому принципу: 1-й уровень – врач, первично контактирующий с пациентом; 2-й уровень – специально подготовленные специалисты. Подобная организационная структура ранее рекомендована ESPEN [3]. На 1-м уровне проводится первичная оценка НС и даются рекомендации по питанию, включая диету, ДПП и поддержание физической активности. Эти мероприятия осуществляются при первом контакте с пациентом, для чего в госпитальной информационной системе (ГИС) «Асклепиус», используемой в нашем центре, заполняется шкала Европейского общества химиотерапевтов (ESMO). Данная шкала представляет собой ответы на 3 вопроса, ее заполнение занимает менее 1 мин, при наличии 2 и более баллов показано начало НП (рис. 1).

Рис. 1. Пример заполнения шкалы ESMO в ГИС «Асклепиус».
Fig. 1. An example of completing the ESMO scale in the Asclepius hospital information system.

Сумма баллов 4	
Результат Показана НП	
Показатель	Значение
Спонтанное снижение массы тела за последнее время	Да 2
Снижение массы тела	1–1,5 кг 1
Снижение аппетита и, как следствие, снижение объема питания	Да 1

Рис. 2. Пример заполнения шкалы NRS-2002 в ГИС «Асклепиус».
Fig. 2. An example of completing the NRS-2002 scale in the Asclepius hospital information system.

Сумма баллов 1			
Результат	Низкий уровень риска. Показано повторное проведение скрининга еженедельно		
Показатель	Значение	Единица измерения	Количество баллов
Возраст	62	лет	0
ИМТ	30,8	кг/м²	
Ухудшение общего состояния	Нет		0
Потеря веса	Не наблюдалась в течение последних 3 мес		
Недостаточное питание	Не снижено в течение недели до госпитализации		
Тяжесть заболевания	Онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, ХОБЛ, хронический гемодиализ, диабет		1
Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.			

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Для более углубленной оценки НС в ГИС «Асклепиус» представлена шкала NRS-2002, которая учитывает возраст пациента, индекс массы тела (ИМТ), количественную оценку снижения массы тела и объема питания, а также особенности основного заболевания (рис. 2). Если врач на первичном приеме видит, что обычных диетических мероприятий и ДПП недостаточно, то пациент консультируется специалистами 2-го уровня – в нашем центре это анестезиологи-реаниматологи, обученные проведению более технологичных методов НП таких, как ЭП и ПП.

В последние годы появляется все больше данных, что у онкологических пациентов важен не столько сам факт потери массы тела, сколько изменение его компонентного состава за счет уменьшения массы мышечной ткани и ее жировой инфильтрации – саркопении и миостеатоза [10]. Наличие саркопении является негативным фактором прогноза в онкологии. Например, при раке желудка (РЖ) ее наличие связано с увеличением частоты клинически значимых послеоперационных осложнений, ухудшением переносимости химиотерапии, а по своей прогностической значимости она сопоставима с индексом опухоли «Т» и позитивным краем резекции [11]. Необходимость ранней диагностики саркопении закреплена в КР ФАР по периперационной НП [6]. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» с этой целью используется компьютерная томография (КТ-саркометрия) – метод, основанный на определении отношения площади мышечной ткани к общей площади скана на уровне L₁₁-позвонка.

В настоящее время всех онкологических пациентов, подлежащих радикальному и паллиативному хирургическому лечению, рекомендуется вести с использованием протоколов ускоренной реабилитации (enhanced recovery after surgery – ERAS). Их важной частью является НП, которая должна быть интегрирована во все этапы ведения пациента, а сроки периперационного голодания следует максимально сократить [6, 7]. Если при операциях на толстой кишке возможность перорального приема жидкости и пищи сразу после операции уже ни у кого не вызывает сомнений [12],

Информация об авторах / Information about the authors

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, проф. АН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-8784-8415

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Prof. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Таблица 1. Признаки тяжелой НН [3, 6, 7] Table 1. Signs of severe nutritional deficiency [3, 6, 7]
Потеря массы тела >10–15% за 6 мес
ИМТ <18,5 кг/м ²
Класс С по шкале SGA или NRS-2002 >5 баллов
Уровень альбумина перед операцией <30 г/л (при отсутствии признаков печеночной или почечной дисфункции)

Таблица 2. Классификация смесей для ЭП [19] Table 2. Classification of enteral feeds [19]	
Тип смеси	Характеристика
Стандарт	Стандартные изокалорические изоосмолярные смеси
Энергия	С повышенным содержанием энергии и белка
Файбер	Содержат пищевые волокна
Пептид	Содержат частично гидролизованный протеин
Специальные	Для пациентов с особыми потребностями

то при операциях на верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) многие специалисты продолжают опасаться раннего питания через рот из-за риска несостоятельности анастомозов. В этой связи считалось, что резекционный этап операции должен заканчиваться установкой зонда для декомпрессии и последующего проведения ЭП. В настоящее время общепризнано, что после гастрэктомии и панкреатодуоденальной резекции необходимости в установке зондов нет, и у большинства пациентов возможно раннее начало перорального питания без увеличения частоты несостоятельности анастомозов [13, 14]. Однако при эзофагэктомии по-прежнему рекомендуется проведение ЭП еюнальным до-

ступом без четких преимуществ назоюнального зонда или еюностомы [15].

Важным является раннее выявление признаков тяжелой НН (табл. 1). При наличии любого из перечисленных критериев плановое хирургическое лечение следует отложить и провести курс предоперационной НП длительностью 7–14 дней.

Целевыми показателями суточного потребления энергии и белка у онкологических пациентов являются 20–25 ккал/кг и 1–1,5 г/кг соответственно. Превышение данных показателей может быть сопряжено с дополнительными трудностями и осложнениями. Например, у пациентов на искусственной вентиляции легких, имеющих балл по шкале SOFA ≥ 9, 60-дневная летальность и сроки госпитализации оказались выше при суточном потреблении белка 2,2 г/кг по сравнению с группой, где данный показатель составил 1,2 г/кг [16]. Поэтому мы придерживаемся одного из положений КР ESPEN, согласно которому время начала НП, путь введения и целевые показатели должны быть интегрированы в единый подход, а не рассматриваться по отдельности [8]. Исходя из этого, во всех случаях мы стремимся к сохранению питания через рот путем оптимизации диеты и ДПП, при невозможности в течение 3–5 дней выйти на обеспечение более 70% необходимых потребностей решаем вопрос о назначении ЭП и только лишь затем – ПП.

ДПП является технологически наиболее доступным методом НП и представляет собой самостоятельное потребление пациентом специализированных смесей с целью повышения пищевой ценности суточного рациона. Кажущаяся простота его назначения может иметь негативную сторону. Например, пациент, не получив от врача четких инструкций, из-за чувства насыщения после приема смеси уменьшает объем обычного питания, в результате чего суточное количество белка и энергии не меняется или даже становится ниже. После тяжелого нейтропенического энтероколита в

надежде на быструю ликвидацию НН назначается гиперкалорическая высокобелковая смесь, которая из-за своей высокой осмолярности провоцирует рецидив тяжелой диареи. Пациенту назначается смесь для ДПП без учета расстройств вкуса или акта глотания, в результате чего он отказывается от ее приема и преждевременно переводится на ЭП. Таким образом, максимальная эффективность ДПП и снижение его потенциальных рисков возможны лишь в рамках структурированного подхода к его назначению и выбору конкретной смеси. Необходимо принимать во внимание не только ее белково-энергетическую плотность, но и такие показатели, как соотношение азот : небелковые килокалории и осмолярность [17]. Важно также подбирать органолептические свойства смеси с учетом наличия хемосенсорных нарушений. Наиболее часто встречается утрата восприятия сладкого вкуса, и, по нашим данным, это приводит к тому, что почти 60% пациентов предпочитают ДПП с несладким вкусом [18].

ЭП представляет собой вид НП, подразумевающий введение питательных смесей в ЖКТ, минуя ротовую полость, через зонд или стому. В настоящее время доступно большое количество смесей, используемых с этой целью, их классификация и основные характеристики описаны во многих руководствах, в том числе в предыдущей редакции КР ФАР (табл. 2) [19].

Смеси типа «Стандарт» являются базовыми для старта ЭП у подавляющего большинства пациентов. У тяжелых пациентов, пребывающих в состоянии гиперметаболизма/катаболизма, для покрытия возрастающих потребностей, например при сепсисе, используются смеси типа «Энергия». Пищевые волокна, содержащиеся в смесях типа «Файбер», оказывают модулирующее действие на функцию ЖКТ, активируя ее при парезе или, наоборот, уменьшая частоту и объем стула, например при антибиотикоассоциированной диарее. Смеси типа «Пептид» содержат частично гидролизированный протеин и назначаются при тяжелой мальдигестии, например в ранние сроки после панкреатэктомии. Смеси специального назначения являются метаболически адаптированными для пациентов с печеночной энцефалопатией, сахарным диабетом, тяжелой почечной, дыхательной недостаточностью. ЭП может осуществляться через назогастральный или назоеюнальный зонд, а если проводится более 4 нед – через гастро- или еюностому.

ПП – это вид НП, подразумевающий введение нутриентов (аминокислот, углеводов, липидов, электролитов, витаминов и микроэлементов) внутривенно. В реальной клинической практике показания для полного ПП возникают редко – например при аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток, осложненной мукозитом IV степени. Чаще наблюдаются ситуации, когда какая-то часть потребностей может быть удовлетворена пероральным и/или энтеральным доступом, а с 3–5-х суток недостающее количество энергии и белка покрывается за счет ПП. Этот вид НП называется поддерживающее, или добавочное, ПП. Показано, что такой подход способствует сокращению числа осложнений у пациентов отделений интенсивной терапии, в том числе после объемных хирургических вмешательств [20, 21].

В отношении применения фармаконутриентов доказательная база недостаточно убедительна, чтобы уверенно судить о положительном влиянии той или иной молекулы на эффективность НП и результаты лечения в онкологии [3, 4]. Недостаточно данных, чтобы рекомендовать применение глутамина для профилактики энтерита, стоматита и кожной токсичности на фоне лучевого и лекарственного лечения. Обсуждается влияние внутривенного применения омега-3 жирных кислот в дозе 0,1–0,2 г/кг в день с целью снижения частоты послеоперационных инфекционных осложнений, а их энтеральное применение возможно у пациентов с распространенными формами заболевания для стимуляции аппетита и стабилизации мышечной массы. Сообщается, что обогащенные иммунонутриентами (аргинин, нуклеотиды и др.) смеси, назначаемые за 5–7 дней до операции, также могут снижать частоту послеоперационных инфекционных осложнений. Но эти данные получены до широкого внедрения в практику стратегии ERAS и в настоящее время нуждаются в

Рис. 3. Алгоритм НП при РЖ.
Fig. 3. Algorithm of nutritional support in patients with stomach cancer.



уточнении. Поэтому мы считаем, что основной задачей НП в онкологии является обеспечение базовых белково-энергетических потребностей пациента, и лишь затем имеет смысл обсуждать пользу того или иного фармаконутриента.

Важно уделять внимание сочетанию НП с поддержанием физической активности. Доказано, что вовремя начатая, правильно дозированная и индивидуально подобранная физическая реабилитация уменьшает частоту осложнений, связанных с лечением, улучшает качество жизни, увеличивает тонус мышц и сокращает длительность пребывания пациента в стационаре, позволяет вернуться к полноценной жизни в более ранние сроки [22]. С этой целью в нашем центре функционирует отделение реабилитации, в отделении реанимации работает инструктор лечебной физкультуры, имеется оборудование для механотерапии, а пациентам, проходящим лечение амбулаторно, даются рекомендации по поддержанию физической активности. Их суть заключается в избегании постельного режима и сидячего образа жизни, ежедневных занятиях на свежем воздухе не менее 3 раз в неделю начиная с 10 мин до достижения частоты сердечных сокращений 50–75% от базового максимума [3]. Продолжение НП и реабилитационных мероприятий важно и после завершения специфического лечения, поскольку, например, потеря массы тела после гастрэктомии наблюдается до 2 лет, а после эзофагэктомии самостоятельно питаться в достаточном объеме могут не более 10% пациентов.

В настоящее время в клиническую практику введен термин «преабилитация» – это начало реабилитационных мероприятий с момента установки диагноза. В онкохирургии это выглядит как коррекция сопутствующей патологии, отказ от курения и алкоголя, НП и лечебная физкультура. Уже имеются данные, свидетельствующие, что преабилитация способствует сокращению сроков госпитализации при операциях по поводу рака толстой кишки, РЖ, а также при опухолях гепатобилиарной зоны, но без статистически значимого влияния на частоту осложнений и летальность [23]. Поскольку минимальным сроком, достаточным для проявления ее эффектов, является 3 нед, возникает вопрос, может ли проведение преабилитации быть достаточным основанием для отсрочки начала специфического лечения? Эти вопросы требуют дальнейшего изучения, но уже сейчас можно выделить категорию пациентов, имеющих «окно возможностей» для полноценной преабилитации, – это случаи хирургического лечения, предполагающие проведение неоадьювантной терапии. Например, при РЖ предоперационный этап схемы FLOT длится около 3 мес, и это время должно быть использовано с максимальной пользой для пациента.

В заключение мы хотим привести пример алгоритма НП при РЖ, используемый в нашем центре (рис. 3). Очевидно, что по-

сле гастрэктомии или субтотальной резекции желудка пациент не сможет адекватно питаться самостоятельно в течение 5–7 сут, что само по себе является фактором риска НН и показанием для начала НП пероральным доступом. Пациенту даются рекомендации по диетическому питанию, приему ДПП и дозированной физической нагрузке. При наличии признаков тяжелой НН операция откладывается и проводится курс предоперационной НП длительностью 7–14 дней. В раннем послеоперационном периоде пациенту разрешается пероральный прием жидкости и смеси для ДПП небольшими глотками, начиная с 200 мл в день, с постепенным расширением объема в зависимости от переносимости. При наличии тяжелой НН операция завершается установкой питательного зонда за дистальный анастомоз, и НП проводится с использованием ЭП и добавочного ПП. Если пациенту запланировано неоадьювантное лечение, то все время его проведения используется для осуществления преабилитационных мероприятий, в том числе НП. По завершении лечения пациенту даются дальнейшие рекомендации по питанию и образу жизни.

Таким образом, анализ опыта МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» и данных современной литературы свидетельствует, что НП является неотъемлемой частью ведения онкологических пациентов. Важна диагностика НН с акцентом на ранее выявление потери мышечной массы и пациентов с нарушениями тяжелой степени. Основными методами НП являются ДПП, ЭП, ПП, а также диетические рекомендации и поддержание физической активности. В отсутствие абсолютных противопоказаний во всех случаях следует стремиться к сохранению питания

пероральным доступом. Эффективность и место преабилитационных мероприятий требуют дальнейшего изучения, но уже сейчас можно выделить категорию пациентов, у которых они могут быть реализованы в полной мере – это случаи, предусматривающие проведение неоадьювантного 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.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. под ред. В.В. Власова. М.: ГЭОТАР-Медцина, 2022 [Greenhalgh T. *Osnovy dokazatelnoi meditsiny*. Per. s angl. VV Vlasova. Moscow: GEOTAR-Medicine, 2022 (in Russian)].
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 23 сентября 2020 г. №1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием». Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=372061>. Ссылка активна на 20.12.2022 [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1008n dated September 23, 2020 "On approval of the procedure for providing patients with medical nutrition". Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=372061>. Accessed: 20.12.2022 (in Russian)].
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48. DOI:10.1016/j.clnu.2016.07.015
- 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
- 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 M, et al. Practical Guideline on Nutrition Support in Cancer Patients. *Malignant Tumors*. 2022; 12(3S2-2):123–33 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3S2-123-133
- Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б. и др. Периперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;4:7–20 [Leyderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, et al. Perioperative nutritional support. Clinical practice recommendations of the national "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". *Annals of Critical Care*. 2021;4:7–20 (in Russian)]. DOI:10.21320/1818-474X-2021-4-7-20
- Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2021;40(7):4745–61. DOI:10.1016/j.clnu.2021.03.031
- Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38(1):48–79. DOI:10.1016/j.clnu.2018.08.037
- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49–64. DOI:10.1016/j.clnu.2016.09.004
- Дикова Т.С., Лядов В.К. Миостеатоз и его влияние на результаты лечения больных с опухолями желудочно-кишечного тракта. *Вопросы онкологии*. 2022;68(53):42–4 [Dikova TS, Lyadov VK. Myosteatosis and its effect on the results of treatment of patients with gastrointestinal tumors. *Voprosy onkologii*. 2022;68(53):42–4 (in Russian)].
- Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, et al. Clinical Impact of Sarcopenia on Gastric Cancer. *Anticancer Res*. 2019;39(5):2241–9. DOI:10.21873/anticancer.13340
- Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Ачкасов С.И., и др. Клинические рекомендации по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке. *Доктор.Ру*. 2016;12-1(129):8–21 [Zatevakhin II, Pasechnik IN, Achkasov SI, et al. Clinical recommendations on Fast Track introduction for patients having planned surgeries of segmented intestine. *Doktor.Ru*. 2016;12-1(129):8–21 (in Russian)].
- Mortensen K, Nilsson M, Slim K, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg*. 2014;101(10):1209–29. DOI:10.1002/bjs.9582
- Lassen K, Coolsen MM, Slim K, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *Clin Nutr*. 2012;31(6):817–30. DOI:10.1016/j.clnu.2012.08.011
- 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
- Heyland DK, Patel J, Compher C, et al. The effect of higher protein dosing in critically ill patients with high nutritional risk (EFFORT Protein): an international, multicentre, pragmatic, registry-based randomised trial. *Lancet*. 2023;401(10376):568–76. DOI:10.1016/S0140-6736(22)02469-2
- Потапов А.Л., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., и др. Дополнительное пероральное питание: прикладная классификация смесей и ключевые правила применения в онкологии. *Вопросы питания*. 2020;89(1):69–76 [Potapov AL, Khronenko VE, Gameeva EV, et al. Oral nutritional supplements: applied classification of formulas and basic rules of their prescribing in oncology. *Voprosy pitaniya*. 2020;89(1):69–76 (in Russian)]. DOI:10.24411/0042-8833-2020-10008
- Потапов А.Л., Сервитова М.А., Самарин С.А., и др. Влияние хемосенсорных нарушений на вкусовые предпочтения у онкологических пациентов, получающих дополнительное пероральное питание. *Вопросы питания*. 2021;90(4):122–8 [Potapov AL, Servitova MA, Samarin SA, et al. Influence of chemosensory disorders on taste preferences in cancer patients who are receiving oral nutritional supplements. *Voprosy pitaniya*. 2021;90(4):122–8 (in Russian)]. DOI:10.33029/0042-8833-2021-90-4-122-128
- Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б. и др. Периперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2018;3:5–21 [Leyderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, et al. Perioperative nutritional support. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care*. 2018;3:5–21 (in Russian)]. DOI:10.21320/1818-474X-2018-3-5-21
- Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2013;381(9864):385–93. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61351-8
- Xu B, Chen H, Zhang Q, Chen P. Supplemental parenteral nutrition improves patient outcomes after esophageal cancer surgery: A single-center randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(47):e31893. DOI:10.1097/MD.00000000000031893
- Гамеева Е.В., Степанова А.М., Ткаченко Г.А., и др. Комплексная реабилитация онкологических пациентов. *Современная онкология*. 2022;24(1):89–96 [Gameeva EV, Stepanova AM, Tkachenko GA, et al. Comprehensive rehabilitation of cancer patients: a review. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):89–96 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.1.201476
- Lambert JE, Hayes LD, Keegan TJ, et al. The Impact of Prehabilitation on Patient Outcomes in Hepatobiliary, Colorectal, and Upper Gastrointestinal Cancer Surgery: A PRISMA-Accordant Meta-analysis. *Ann Surg*. 2021;274(1):70–7. DOI:10.1097/SLA.0000000000004527

Статья поступила в редакцию /

The article received: 24.02.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Саркопения при раке толстой кишки: клиничко-рентгенологические корреляции

В.К. Лядов¹⁻³, Д.С. Федоринов^{1,2}, М.А. Лядова^{1,3}, Е.А. Христенко⁴, Т.С. Болдырева¹, В.Н. Галкин¹

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

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

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

⁴RNS Радиология и радиационная терапия, Бад-Зоден, Германия

Аннотация

Обоснование. Течение рака толстой кишки (РТК) отягощено у многих пациентов пожилым и старческим возрастом, наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, осложнениями опухолевого процесса. Комплексный характер лечения, проводимого при распространенных опухолях ТК, также требует поиска удобных для использования в рутинной клинической практике прогностических и предикторных факторов.

Цель. Изучить распространенность саркопении (СП) при РТК и оценить взаимосвязь данного феномена с непосредственными результатами лечения.

Материалы и методы. Выполнена ретро-проспективная оценка кахексии и СП по клиничко-рентгенологическим критериям у 679 пациентов и их связь с развитием послеоперационных осложнений. Средний возраст составил 65±10,7 года. Группа 1 включала 181 пациента, получавшего лекарственную терапию по поводу распространенных форм РТК. В группу 2 вошли 498 пациентов, перенесших плановые резекции ТК по поводу рака. Наличие СП определяли по пороговым значениям для площади скелетной мускулатуры на уровне L_{III}, усредненной к квадрату роста пациента. Для этого анализировали данные компьютерной томографии органов брюшной полости, выполненной в течение 1 мес и менее до начала противоопухолевого лечения. Сравнивали пороговые критерии Prado, Martin и Европейской рабочей группы по изучению СП у пожилых пациентов (EWGSOP2).

Результаты. Распространенность СП составила по критериям Prado 64% для I–II стадии, 66% – для III и 73,4% – для IV стадии, по критериям Martin 63,1, 62,3 и 68% соответственно, по критериям EWGSOP2 22,7, 26,9 и 32% соответственно. Всего СП отмечена по критериям Prado у 70,2% мужчин и 61,4% женщин, по критериям Martin – у 55,8% мужчин и 71,9% женщин, по критериям EWGSOP2 – у 27% мужчин и 22,9% женщин. СП-ожогение выявлено у 10,1% пациентов. В группе 1 отмечена статистически значимая корреляция ($p < 0,001$) между наличием СП и низкой общей выживаемостью пациентов, при этом критерии Martin демонстрировали наиболее значимую корреляцию. В группе 2 отмечена столь же сильная корреляция между наличием СП по критериям Prado и послеоперационной летальностью.

Заключение. При РТК СП выявляется более чем у 1/2 пациентов перед началом противоопухолевого лечения, при этом являясь неблагоприятным фактором прогноза по общей выживаемости, а также предиктором развития летального исхода после хирургического лечения. Своевременная диагностика и коррекция СП могут способствовать улучшению результатов лечения РТК.

Ключевые слова: колоректальный рак, саркопения, компьютерная томография

Для цитирования: Лядов В.К., Федоринов Д.С., Лядова М.А., Христенко Е.А., Болдырева Т.С., Галкин В.Н. Саркопения при раке толстой кишки: клиничко-рентгенологические корреляции. Современная Онкология. 2023;25(3):278–282. DOI:10.26442/18151434.2023.3.202447

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лядов Владимир Константинович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием онкологии №4 ГБУЗ «ГКОБ №1», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN-код: 5385-7889

Федоринов Денис Сергеевич – врач-онколог отд-ния химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКОБ №1», ст. лаб. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: deni_fe@mail.com; ORCID: 0000-0001-5516-7367; SPIN-код: 1079-8460

Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКОБ №1», НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579; SPIN-код: 8220-2854

Христенко Екатерина Александровна – канд. мед. наук, врач-радиолог RNS Радиология и радиационная терапия. E-mail: e.khristenko@rns-wiesbaden.de; ORCID: 0000-0003-2611-5204

Болдырева Татьяна Сергеевна – врач-онколог отд-ния онкологии №4 ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: dikovatatyanasergeevna@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4174-6637; SPIN-код: 7597-3600

Галкин Всеволод Николаевич – д-р мед. наук, проф., главный врач ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: vsgalkin@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6619-6179; SPIN-код: 3148-4843

✉ **Vladimir K. Lyadov** – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk State Institute for the Advanced Training of Doctors – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN code: 5385-7889

Denis S. Fedorinov – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: deni_fe@mail.com; ORCID: 0000-0001-5516-7367; SPIN code: 1079-8460

Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department", Novokuznetsk State Institute for the Advanced Training of Doctors – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579; SPIN code: 8220-2854

Ekaterina A. Khristenko – Cand. Sci. (Med.), RNS Radiology and Radiotherapy. E-mail: e.khristenko@rns-wiesbaden.de; ORCID: 0000-0003-2611-5204

Tatyana S. Boldyreva – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department". E-mail: dikovatatyanasergeevna@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4174-6637; SPIN code: 7597-3600

Vsevolod N. Galkin – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department". E-mail: vsgalkin@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6619-6179; SPIN code: 3148-4843

Colon cancer-induced sarcopenia: clinical and radiological correlations

Vladimir K. Lyadov^{✉1-3}, Denis S. Fedorinov^{1,2}, Marina A. Lyadova^{1,3}, Ekaterina A. Khristenko⁴, Tatyana S. Boldyreva¹, Vsevolod N. Galkin¹

¹Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department", Moscow, Russia;

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

³Novokuznetsk State Institute for the Advanced Training of Doctors – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

⁴RNS Radiology and Radiotherapy, Bad Soden, Germany

Abstract

Background. The course of colon cancer (CC) is burdened in many patients with elderly and senile age, the presence of severe comorbidities, and complications of the malignancy. The complex treatment for advanced colon tumors also requires the search for predictors appropriate for routine clinical practice.

Aim. To study the prevalence of sarcopenia (SP) in CC and assess the relationship of SP with the immediate treatment outcomes.

Materials and methods. A retro-prospective assessment of cachexia and SP according to clinical and radiological criteria and their relationship to postoperative complications was performed in 679 patients. The mean age was 65 ± 10.7 years. Group 1 included 181 patients who received drug therapy for common types of CC. Group 2 included 498 patients who underwent elective colon resections for cancer. The presence of SP was determined by threshold values for skeletal muscle area at the L₃ level, averaged to the patient's height squared. To do this, the data from abdominal computed tomography performed for 1 month or less before the start of antitumor treatment were analyzed. The threshold criteria of Prado, Martin, and the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) were compared.

Results. The SP prevalence was 64% according to the Prado criteria for stages I–II, 66% for stage III, and 73.4% for stage IV; according to the Martin criteria, 63.1%, 62.3%, and 68%, respectively, and according to the EWGSOP2 criteria 22.7%, 26.9%, and 32%, respectively. In general, SP was noted according to the Prado criteria in 70.2% of men and 61.4% of women, according to the Martin criteria in 55.8% of men and 71.9% of women, and according to the EWGSOP2 criteria in 27% of men and 22.9% of women. Sarcopenic obesity was identified in 10.1% of patients. In group 1, there was a statistically significant correlation ($p < 0.001$) between the presence of SP and poor overall survival of patients, with the Martin criteria showing the most significant correlation. In group 2, an equally strong correlation between the presence of SP according to the Prado criteria and postoperative mortality was found.

Conclusion. In CC, SP is detected in more than half of patients before the start of antitumor treatment, being an unfavorable prognostic factor for overall survival and a predictor of death after surgical treatment. Timely diagnosis and treatment of SP can improve the CC therapy outcome.

Keywords: colorectal cancer, sarcopenia, computed tomography

For citation: Lyadov VK, Fedorinov DS, Lyadova MA, Khristenko EA, Boldyreva TS, Galkin VN. Colon cancer-induced sarcopenia: clinical and radiological correlations. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):278–282. DOI:10.26442/18151434.2023.3.202447

Введение

Рак толстой кишки (РТК) занимает 3-е место по заболеваемости и 2-е – по смертности среди онкологических заболеваний в мире [1]. По данным российской статистики за 2021 г., рак ободочной и прямой кишки является ведущей локализацией в структуре онкологической заболеваемости (12,2%) и смертности (14%) [2], что определяет необходимость поиска модифицируемых факторов прогноза и предикторов эффективности лечения.

Саркопения (СП), или дефицит скелетной мускулатуры, – ведущий компонент синдрома раковой кахексии [3]. Показано, что наличие у пациента СП способствует снижению продолжительности жизни, росту числа послеоперационных осложнений, увеличению токсичности лекарственной терапии [4, 5]. Несмотря на то, что в геронтологии наряду с рентгенологическими методиками для выявления СП рекомендовано применять динамометрию и функциональные тесты, в онкологической практике наиболее широко распространена диагностика СП по данным оценки компьютерно-томографического (КТ) исследования [6, 7]. Методика подразумевает измерение площади скелетной мускулатуры пациента на уровне III поясничного позвонка: отношение полученного значения и квадрата роста пациента является так называемым скелетно-мышечным индексом (СМИ) L_{III} [8]. При этом предложен целый ряд различных критериев для диагностики СП по СМИ, что в значительной мере препятствует оценке корреляции с клиническими исходами.

Цель исследования – изучить распространенность СП при РТК и оценить взаимосвязь данного феномена с непосредственными результатами лечения.

Материалы и методы

В ретро-проспективное исследование включены 679 пациентов с верифицированной аденокарциномой ТК различных стадий по классификации TNM (Tumor, Node, Metastasis) 8-го пересмотра. Основные клинико-эпидемиологические характеристики исследуемой группы пациентов представлены в табл. 1.

Проспективная часть работы (группа 1) включала пациентов, проходивших лекарственное лечение на базе химиотерапевтического отделения №1 ГБУЗ «ГКОБ №1» с октября 2020 по декабрь 2022 г. в рамках observational клинического исследования (грант Российского научного фонда №20-75-10158 «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела»). В анализ включены результаты лечения РТК у 181 пациента из данной когорты, которые ранее не получали терапию. Отсутствие мутаций в генах семейства *ras* (дикого типа) отмечено у 54,4% пациентов, мутации в гене *BRAF* выявлены у 5,1% больных. Все пациенты получали лечение по схеме FOLFOX или XELOX. Степень нежелательных явлений оценивали согласно общим критериям токсичности Национального института рака США – NCI CTCAE v5.0 (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events).

Ретроспективная когорта (группа 2) включала 498 пациентов с различными стадиями РТК, проходивших оперативное лечение на базе отделения хирургической онкологии ФГАУ «НМИЦ "Лечебно-реабилитационный центр"» с сентября 2012 по апрель 2016 г. Клинические результаты лечения данной когорты представлены нами ранее [8, 9].

Таблица 1. Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов
Table 1. Clinical and epidemiological characteristics of patients

Показатель	Группа 1, n=181	Группа 2, n=498	Всего, n=679
Пол: муж./жен., %	54,1/45,9	51,3/48,7	52,1/47,9
Средний возраст, лет ± степень отклонения (min–max)	65±9,9 (34–83)	65±10,8 (28–88)	65±10,7 (28–88)
Средний ИМТ, кг/м² ± степень отклонения (min–max)	26,3±5,1 (16,2–43,4)	26,0±4,8 (16,9–42)	(16,2–43,4)
Ожирение, %	21,5	20,5	20,8
Ободочная/прямая кишка, %	75/25	63,5/36,5	66,3/33,7
Стадия опухоли, %			
I–II	8,3	42,2	33,1
III	35,9	29,5	31,2
IV	55,8	28,3	35,7
Степень дифференцировки, %			
G1	13,9	9	10,4
G2	75,2	84,4	81,9
G3	10,9	6,6	7,7

Тяжесть осложнений классифицировали по системе Dindo–Clavien [10].

В целях настоящего исследования оценивали наличие кахексии и СП по клинико-рентгенологическим критериям и их связь с развитием осложнений лечения.

Наличие СП оценивали по результатам КТ, полученной в течение 1 мес и менее до начала лечения. Площадь скелетной мускулатуры оценивали по плотности мышц в единицах Хаунсфилда полуавтоматическим методом с ручной коррекцией, используя пакет приложений Slice-O-matic (Tomovision, Канада) [8]. Отношение показателя площади скелетной мускулатуры на уровне позвонка L_{III} к квадрату роста пациента определяет СМИ. Показатели СМИ ниже 52,4 см²/м² для мужчин и 38,5 см²/м² для женщин расценивались как наличие СП по критериям С. Prado и соавт. [11]. С целью сравнения прогностической значимости различных пороговых показателей также выполнен расчет СМИ по адаптированным для различного индекса массы тела (ИМТ) критериям L. Martin и соавт. (43 см²/м² – для мужчин, 41 см²/м² – для женщин при ИМТ <25 кг/м² и <53 для мужчин при ИМТ ≥25 кг/м²) [12], а также Европейской рабочей группы по изучению СП у пожилых пациентов (European Working Group on Sarcopenia in

Таблица 2. Распространенность СП
Table 2. Prevalence of sarcopenia (SP)

Показатель	Группа 1, n=181	Группа 2, n=498	Всего, n=679
СП (критерии Prado), муж./жен., %	81,3/53,8	67,2/65,7	70,2/61,4
СП (критерии Martin), муж./жен., %	74,7/61,3	50,1/77,3	55,8/71,9
СП (критерии EWGSOP2), муж./жен., %	49,3/20,1	21,9/24	27,0/22,9
СП-ожирение, муж./жен., %	11,6	5,9/10,7	10,1

Older People version 2 – EWGSOP2) (41,6 см²/м² – для мужчин и 32 см²/м² – для женщин) [13].

Анализ статистических данных проводился в программе IBM SPSS 26.0. Для оценки различия между выборками использовался Хи-квадрат или точный критерий Фишера. Уровень значимости *p* равнялся 0,05.

Результаты

Результаты анализа состава тела представлены в табл. 2. Обращает на себя внимание то, что стадия опухолевого процесса практически не оказывала влияние на наличие у пациента СП. Так, распространенность СП составила по критериям Prado 64% для I–II стадии, 66% – для III и 73,4% – для IV стадии, по критериям Martin – 63,1, 62,3 и 68% соответственно, по критериям EWGSOP2 – 22,7, 26,9 и 32% соответственно.

Отмечена выраженная гетерогенность группы пациентов, получавших химиотерапию. Неoadъювантная терапия проведена у 8,8% больных, адъювантное лечение – 34,8%, 1-я линия терапии – 56,4% пациентов. Таргетную анти-EGFR-терапию получили 12,7%, анти-VEGF-препараты – 20,4% больных. Пациенты получили от 1 до 49 курсов, медиана равна 9±8. Медиана времени наблюдения составила 15,9±8,4 мес. За этот период летальный исход наступил у 28,7% человек: у 38 пациентов из 52 причиной стало прогрессирование опухолевого процесса, 7 пациентов погибли в связи с развитием сердечно-сосудистых катастроф, у 3 причиной стала новая коронавирусная инфекция, 3 пациента погибли на фоне развития осложнений опухолевого процесса и 1 пациентка, получавшая неoadъювантное лечение, погибла в послеоперационный период от хирургического осложнения. Учитывая сложность анализа на фоне различной продолжительности лечения, в табл. 3 мы приводим данные по токсичности после 1-го курса терапии, а также общей выживаемости (ОВ) пациентов. Результаты поданализа груп-

Таблица 3. Результаты лечения группы 1 в зависимости от наличия СП
Table 3. Treatment outcomes of group 1, depending on the presence of SP

Показатель	Число больных, абс.	Редукция дозы, %	Гематологическая токсичность, %	Нейтропения, %	Токсичность 3–5-й степени, %	ОВ, сут
СП (Prado) +	128	43,8	33,6	12,5	14,8	454,4±244,6
СП (Prado) –	53	54,7	35,8	15,1	15,1	632,7±236,4*
СП (Martin) +	124	46,8	34,7	12,9	15,3	452,7±255,8
СП (Martin) –	57	40,4	33,3	14	14	624±244,6*
СП (EWGSOP2) +	68	44,1	35,3	10,3	16,2	432±248,3
СП (EWGSOP2) –	113	45,1	33,6	15	14,2	551,5±249,2**
СП-ожирение +	16	68,8	50	12,5	50	390,2±221,4
СП-ожирение –	165	42,4	32,7	13,3	15,8	516,6±255,9***
Снижение массы тела >5% +	131	45	32,8	13	19,8	497,9±260,7
Снижение массы тела >5% –	50	44	38	14	16	529,5±239,9
Ожирение +	39	48,7	41	17,9	10,3	543,2±280,1
Ожирение –	142	43,7	32,4	11	21,1	496,5±247,6

p*<0,001, *p*=0,002, ****p*=0,03

Таблица 4. Результаты лечения группы 2 в зависимости от наличия СП
Table 4. Treatment outcomes of group 2, depending on the presence of SP

Показатель	Число больных, абс.	Осложнения, всего, %	Осложнения 3–5-й степени, %	Несостоятельность анастомоза, %	Летальность, %
СП (Prado) +	331	41,1	26,3	12,7	3,32
СП (Prado) -	167	43,1	22,2	9,0	0,6*
СП (Martin) +	316	41,8	24,7	11,4	3,5
СП (Martin) -	182	41,8	25,3	11,5	0,6**
СП (EWGSOP2) +	114	36,8	21,9	12,3	6,1
СП (EWGSOP2) -	384	43,2	23,2	11,2	1,3***
СП-ожирение +	41	36,6	19,5	7,3	0,0
СП-ожирение -	457	42,2	23,2	11,8	2,6
Ожирение +	102	35,3	21,6	6,9	0,0
Ожирение -	396	43,4	23,2	12,6	3

* $p < 0,001$, ** $p = 0,023$, *** $p = 0,008$

пы пациентов ($n=100$), получавших паллиативную терапию 1-й линии IV стадии процесса, не приводятся в связи с их совпадением с общей выборкой больных.

В группе 2 лапароскопические и видеоассистированные вмешательства выполнены у 40% пациентов. Симультанные или комбинированные операции проведены у 19,9% больных, в том числе у 19 пациентов (3,8%) выполнены одномоментные резекции ТК и печени. Средняя продолжительность операций составила 207 ± 84 мин, средний объем кровопотери – 130 ± 297 мл. Показатель госпитальной послеоперационной летальности был 2,4%. Осложнения развились у 41,8% пациентов, включая осложнения 3–5-й степени (требовавшие инвазивных манипуляций или поддержки органов функций) у 22,3% больных. В табл. 4 мы приводим результаты лечения данной группы пациентов в зависимости от наличия СП.

Обсуждение

В настоящее время в России отмечается быстрый рост заболеваемости колоректальным раком при высоких показателях запущенности и среднего возраста заболевших, которые приближаются к показателям 1970-х годов [2]. Для онкологических пациентов пожилого и старческого возраста характерны выраженная коморбидность, высокая частота развития тяжелой анемии, проявлений кахексии и старческой астении [14]. Вместе с тем все реже сочетание указанных факторов служит противопоказанием к плановому оперативному и лекарственному противоопухолевому лечению, что часто может приводить к росту числа осложнений терапии и летальных исходов.

Учитывая высокую распространенность злокачественных опухолей ТК и неблагоприятный прогноз для жизни многих страдающих ими пациентов, представляется актуальным поиск удобных для применения в клинической практике прогностических и предикторных факторов. Оценка СП (истощения скелетной мускулатуры) не требует трудоемкого и дорогостоящего анализа, данный феномен может быть выявлен при анализе КТ, которая рутинно применяется для стадирования рака.

В настоящее время в большинстве исследований используются критерии С. Prado и соавт., валидированные на «западной» популяции пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта и легких в отношении показателя ОВ [11]. Между тем при расчете данных пороговых показателей авторы изучали результаты лечения 250 пациентов с ожирением ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$), получавших лекарственное лечение. В 2013 г. L. Martin и соавт. проанализировали показатели ОВ 1473 пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта или легких и уточнили пороговые значения для ИСМ как для пациентов с ожирением, так и без него [12]. Полученные нами данные также свидетельствуют о высокой прогности-

ческой значимости пороговых значений L. Martin и соавт. в отношении ОВ пациентов.

В последующем в Европе A. van der Werf и соавт. предложили существенно более строгие пороговые значения ИСМ на основании анализа состава тела 420 потенциальных доноров почки [13]. Авторы предложили диагностировать СП у лиц с показателем ИСМ ниже 5-го перцентиля в проведенном ими исследовании. Такой подход далее валидирован Европейской рабочей группой по изучению СП у пожилых людей, однако наши результаты не подтверждают более высокую прогностическую значимость данных пороговых значений по сравнению с традиционными критериями Prado и Martin.

Несмотря на наличие методологических трудностей в отношении диагностики СП, в целом ряде исследований показано наличие статистически значимой связи между истощением скелетных мышц и развитием послеоперационных осложнений, а также низкой ОВ пациентов с опухолями ТК [15, 16].

Нами установлена четкая корреляционная зависимость между наличием у пациента СП и вероятностью летального исхода после операции. В то же время нам не удалось подтвердить результаты крупного исследования G. Malietzis и соавт., которые в 2016 г. выявили СП и СП-ожирение соответственно у 60,2 и 9,9% из 805 плановых резекций ТК и обнаружили значимую корреляционную связь между наличием у пациента СП-ожирения и летальным исходом [5]. По всей видимости, только детальный анализ еще более крупных массивов данных позволит окончательно установить прогностическое и предиктивное значение СП и СП-ожирения при РТК.

Заключение

При РТК СП выявляется более чем у 1/2 пациентов перед началом противоопухолевого лечения, являясь неблагоприятным фактором прогноза по ОВ и предиктором развития летального исхода после хирургического лечения. Своевременная диагностика и коррекция СП с помощью мультимодальной реабилитации могут способствовать улучшению результатов лечения РТК и требуют дальнейшего изучения.

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

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

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

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

Источник финансирования. Исследование проводилось в рамках гранта Российского научного фонда №20-75-10158 «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела».

Funding source. The study was partly supported by Russian Research Fund Grant №20-75-10158 “Body composition based pharmacokinetic and pharmacogenetic approach to the chemotherapy of gastrointestinal tumours”.

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 локальным этическим комитетом ФГБОУ ВПО РМАНПО (протокол №9 от 07.07.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol №9 dated 07.07.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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. DOI:10.3322/caac.21660
- 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 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2021 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489-95. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70218-7
- Trejo-Avila M, Bozada-Gutiérrez K, Valenzuela-Salazar C, et al. Sarcopenia predicts worse postoperative outcomes and decreased survival rates in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(6):1077-96. DOI:10.1007/s00384-021-03839-4. PMID:33481108
- Malietzis G, Currie AC, Athanasios T, et al. Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2016;103(5):572-80. DOI:10.1002/bjs.10075
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169
- Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33(5):997-1006. DOI:10.1139/H08-075
- Лядов В.К., Егиев В.Н., Серяков А.П., и др. Саркопения и распределение жировой ткани у пациентов с колоректальным раком. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012;3:33-7 [Lyadov VK, Yegiyev VN, Seryakov AP, et al. Sarcopenia and fat tissue distribution in patients with colorectal cancer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2012;3:33-7 (in Russian)].
- Лядов В.К., Кочатков А.В., Негардинов А.З. Влияние стандартизированного протокола ускоренного выздоровления на результаты радикальных резекций толстой кишки у больных старческого возраста. *Колопроктология.* 2017;(3):40-4 [Lyadov VK, Kochatkov AV, Negardinov AZ. Standardized enhanced recovery protocol improves outcomes after colorectal resections in elderly patients. *Koloproktologia.* 2017;(3):40-4 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2017-0-3-40-44
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13. DOI:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
- Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: A population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):629-35. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70153-0
- Martin L, Birdsall L, Macdonald N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol.* 2013;31(12):1539-47. DOI:10.1200/JCO.2012.45.2722
- van der Werf A, Langius JAE, de van der Schueren MAE, et al. Percentiles for skeletal muscle index, area and radiation attenuation based on computed tomography imaging in a healthy Caucasian population. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(2):288-96. DOI:10.1038/s41430-017-0034-5
- Itatani Y, Kawada K, Sakai Y. Treatment of elderly patients with colorectal cancer. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2176056. DOI:10.1155/2018/2176056
- van Vugt JL, Braam HJ, van Oudheusden TR, et al. Skeletal muscle depletion is associated with severe post-operative complications in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(11):3625-31. DOI:10.1245/s10434-015-4429-z
- Reisinger KW, van Vugt JLA, Tegels JJW, et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2015;261(2):345-52. DOI:10.1097/SLA.0000000000000628

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Роль КТ-саркометрии в прогнозировании послеоперационных осложнений у больных раком желудка

Т.А. Агабабян¹, В.А. Кукарская¹, Н.К. Силантьева¹, А.Л. Потапов¹, В.Ю. Скоропад¹, Е.В. Шеберова¹, А.Д. Дорожкин¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Аннотация

Цель. Компьютерно-томографическая оценка саркопении у больных раком желудка на предоперационном этапе комбинированного лечения и изучение взаимосвязи между саркопенией и послеоперационными осложнениями.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 65 больных с морфологически верифицированным диагнозом рака желудка IIА–IIIC стадии. Все больные на I этапе комбинированного лечения получили неоадьювантную химиотерапию (НХТ) по схеме FLOT, а далее выполнялась гастрэктомия с лимфодиссекцией D2. Компьютерную томографию (КТ) выполняли до начала НХТ и через 3,5–5 нед после ее завершения с целью дооперационного стадирования и оценки ответа опухоли на проводимое лечение. По полученным КТ-данным проводили КТ-саркометрию путем расчета площади поперечного сечения скелетных мышц на уровне L_{III} позвонка и вычисления «скелетно-мышечного индекса». Степень послеоперационных осложнений оценивали согласно классификации Clavien–Dindo. Для оценки достоверности различий между группами и подгруппами использовали непараметрические методы сравнения (Т-критерий Вилкоксона, критерий χ^2 Пирсона). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Мы проанализировали частоту встречаемости саркопении у обследованных больных до проведения НХТ и непосредственно перед операцией. Саркопения отмечена у 41 (63,1%) из 65 больных до НХТ и у 50 (76,9%) больных после НХТ, что свидетельствует о достаточной распространенности этого состояния среди пациентов с раком желудка и о негативном влиянии НХТ на мышечный статус больных (76,9% против 63,1%). Послеоперационные осложнения диагностированы у 12 (18,5%) из 65 больных. Частоты возникновения послеоперационных осложнений в группе больных с саркопенией и без нее статистически значимо не отличались ($p = 0,392$), однако осложнения $\geq$ IIIb степени по классификации Clavien–Dindo встречались только в группе больных с саркопенией ($p < 0,001$).

Заключение. По нашим данным, НХТ при раке желудка усугубляет нутритивные нарушения на предоперационном этапе. КТ как стандартный метод стадирования и оценки ответа опухоли на НХТ рака желудка позволяет оценить состояние мышечной массы у больных до и после проведенной НХТ. Выявленная на КТ предоперационная саркопения является фактором риска развития тяжелых послеоперационных осложнений у больных раком желудка, перенесших гастрэктомию.

Ключевые слова: компьютерная томография, саркопения, рак желудка, послеоперационные осложнения, неоадьювантная химиотерапия

Для цитирования: Агабабян Т.А., Кукарская В.А., Силантьева Н.К., Потапов А.Л., Скоропад В.Ю., Шеберова Е.В., Дорожкин А.Д., Иванов С.А., Каприн А.Д. Роль КТ-саркометрии в прогнозировании послеоперационных осложнений у больных раком желудка. Современная Онкология. 2023;25(3):284–288. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202260

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Агабабян Татев Артаковна** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием лучевой диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: tatevik.05@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9971-3451; SPIN-код: 5752-3393

Кукарская Валерия Андреевна – клин. ординатор отд.-ния лучевой диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kukalery@mail.ru

Силантьева Наталья Константиновна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд.-ния лучевой диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: nks07@mail.ru; SPIN-код: 3312-4117

Потапов Александр Леонидович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. анестезиологии и реанимации МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: ALP8@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3752-3107; SPIN-код: 9189-4126

Скоропад Виталий Юрьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., зав. отд. торакоабдоминальной онкологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru; SPIN-код: 2283-1111

Шеберова Елизавета Викторовна – врач-рентгенолог отд.-ния лучевой диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: lisa_iroshnikova@mail.ru

Дорожкин Артем Дмитриевич – врач анестезиолог-реаниматолог отд.-ния анестезиологии и реанимации МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: tropinckinus@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9565-301X; SPIN-код: 3189-4950

✉ **Tatev A. Agababyan** – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: tatevik.05@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9971-3451; SPIN code: 5752-3393

Valeria A. Kukarskaya – Clinical Resident, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: kukalery@mail.ru

Natalya K. Silanteva – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: nks07@mail.ru; SPIN code: 3312-4117

Aleksandr L. Potapov – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: ALP8@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3752-3107; SPIN code: 9189-4126

Vitaliy Yu. Skoropad – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru; SPIN code: 2283-1111

Elisaveta V. Sheberova – radiologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: lisa_iroshnikova@mail.ru

Artem D. Dorozhkin – anesthesiologist-rheumatologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: tropinckinus@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9565-301X; SPIN code: 3189-4950

CT sarcometry in the prediction of postoperative complications in patients with gastric cancer: Retrospective cohort study

Tatev A. Agababyan^{✉1}, Valeria A. Kukarskaya¹, Natalya K. Silanteva¹, Aleksandr L. Potapov¹, Vitaliy Yu. Skoropad¹, Elisaveta V. Sheberova¹, Artem D. Dorozhkin¹, Sergei A. Ivanov^{1,2}, Andrey D. Kaprin^{2,3}

¹Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

³National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

Abstract

Aim. Computed tomographic preoperative assessment of sarcopenia in patients with gastric cancer as a part of combined treatment and the study of the relationship between sarcopenia and postoperative complications.

Materials and methods. We analyzed retrospectively the data of 65 patients with morphologically verified diagnosis of stage IIA–IIIC gastric cancer. All patients at stage I of the combined treatment received neoadjuvant chemotherapy (NCT) according to the FLOT regimen, and then a gastrectomy with D2 lymph node dissection was performed. Computed tomography (CT) scans were performed before NCT initiation and 3.5 to 5 weeks after NCT completion for preoperative staging and assessment of tumor response. Using the obtained CT data, CT sarcometry was performed by calculating the cross-sectional area of skeletal muscles at the L_{III} vertebra level and the “skeletal-muscular index”. Postoperative complications were assessed using the Clavien–Dindo classification. Non-parametric comparison methods were used to assess the significance of differences between groups and subgroups (Wilcoxon T-test, Pearson χ^2 test). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. We analyzed the incidence of sarcopenia in the examined patients before the NCT and immediately before the surgery. Sarcopenia was noted in 41 (63.1%) of 65 patients before NCT and in 50 (76.9%) patients after NCT, which indicates its high prevalence in patients with stomach cancer and the adverse effect of NCT on the muscular status of patients (76.9% versus 63.1%). Postoperative complications were diagnosed in 12 of 65 patients (18.5%). The rate of postoperative complications in patients with and without sarcopenia was not statistically significantly different ($p = 0.392$); however, complications of Clavien–Dindo grade $\geq$ IIb occurred only in patients with sarcopenia ($p < 0.001$).

Conclusion. According to our data, NCT in gastric cancer aggravates preoperative nutritional disorders. CT, as a standard method of staging and assessing the tumor response to NCT for gastric cancer, provides a tool to assess the state of muscle mass in patients before and after NCT. Preoperative sarcopenia is a risk factor for severe postoperative complications in patients with gastric cancer after gastrectomy.

Keywords: computed tomography, sarcopenia, gastric cancer, postoperative complications, neoadjuvant chemotherapy

For citation: Agababyan TA, Kukarskaya VA, Silanteva NK, Potapov AL, Skoropad VYu, Sheberova EV, Dorozhkin AD, Ivanov SA, Kaprin AD. CT sarcometry in the prediction of postoperative complications in patients with gastric cancer: Retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):284–288. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202260

Введение

Согласно определению Европейского консенсуса саркопении – это уменьшение мышечной массы тела и снижение мышечных функций, обусловленные возрастными, нейро-гуморальными изменениями, нарушениями питания или мышечным катаболизмом [1]. С 2010 г., когда Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей впервые предложила диагностические критерии саркопении, основанные на оценке мышечной массы, мышечной силы и физической работоспособности, это состояние признано важным фактором риска не только у пожилых людей, но и у онкологических больных [2, 3].

Одним из наиболее простых и распространенных методов диагностики саркопении является определение скелетного мышечного индекса (СМИ) при компьютерной томографии (КТ) – вычисление площади поперечного сечения поясничной мышцы с поправкой на квадрат роста на уровне L_{III} позвонка [4]. КТ-саркометрия играет ведущую роль при оценке мышечной массы тела человека, особенно у онкологических больных. Большое значение имеет то, что на сегодняшний день КТ – не только точный и удобный с практической точки зрения метод оценки структуры тела, но и обязательная составная часть плановых исследований для диагностики, стадирования, наблюдения и оценки ответа на терапию у

больных с опухолями. Данные КТ можно использовать для оценки структуры тела, не проводя при этом дополнительных исследований и не увеличивая лучевую нагрузку [5].

Несмотря на тенденцию в последние десятилетия к снижению заболеваемости, рак желудка (РЖ) остается одним из самых распространенных в структуре онкологических заболеваний [6]. Нарушение питания при РЖ связано как с развитием раковой кахексии, так и с затруднением прохождения пищи [7]. Саркопения в настоящее время все больше привлекает внимание как неблагоприятный прогностический фактор при раке, однако у больных РЖ с наиболее высоким риском развития нутритивной недостаточности она имеет особое значение [8].

Данные литературы свидетельствуют, что саркопения связана с повышенным риском как неблагоприятных хирургических исходов, так и неблагоприятного прогноза опухолевого процесса различной локализации [9–11].

Цель исследования – КТ-оценка саркопении у больных РЖ на предоперационном этапе комбинированного лечения и изучение взаимосвязи между саркопенией и послеоперационными осложнениями.

Материалы и методы

Проанализированы данные 65 больных (женщины – 25, мужчины – 40) с морфологически верифицирован-

Информация об авторах / Information about the authors

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко ФГАУ ВО РUDN. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032; SPIN-код: 4264-5167

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко ФГАУ ВО РUDN, ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: contact@nmicr.ru; ORCID: 0000-0001-8784-8415; SPIN-код: 1759-8101

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Prof. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032; SPIN code: 4264-5167

Andrey D. Kaprin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University), National Medical Research Radiological Centre. E-mail: contact@nmicr.ru; ORCID: 0000-0001-8784-8415; SPIN code: 1759-8101

ным диагнозом РЖ IIA–IIIC стадии (UICC 8-е издание, 2017) в возрасте от 33 до 80 лет (средний возраст 62 года), которые получили комбинированное лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» в период с марта 2019 по январь 2023 г. и у которых оказались доступны адекватные изображения КТ, полученные до операции. Опухоли локализовались в верхней трети желудка у 12, в средней трети – у 46, в нижней трети – у 3 из 65 больных; субтотальное и тотальное поражение выявлено в 4 случаях.

Все больные на I этапе комбинированного лечения получили неoadъювантную химиотерапию (НХТ) по схеме FLOT, а далее выполнялась гастрэктомия с лимфодиссекцией D2. КТ выполняли до начала НХТ и через 3,5–5 нед после ее завершения с целью дооперационного стадирования и оценки ответа опухоли на проводимое лечение, а в послеоперационном периоде – при наличии клинических показаний для диагностики ранних послеоперационных осложнений.

Согласно пересмотренному консенсусу (EWGSOP2) Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей 2 параметрами для постановки диагноза саркопении служат мышечная сила, количество или качество мышц и физическая работоспособность [1]. Поскольку наше исследование являлось ретроспективным, информация о мышечной функции (мышечной силе или физической работоспособности) оказалась недоступной. Поэтому для выявления пациентов с саркопенией мы оценивали количество мышц методом КТ.

Методика КТ-обследования больных и выявления у них саркопении включала следующие этапы:

1. **КТ-исследование брюшной полости** выполняли на мультиспиральных компьютерных томографах с целью стадирования и оценки эффектов опухолевого процесса. Подготовка больного включала в себя прием перед исследованием обычной теплой воды ($t^{\circ}\sim 31\text{--}33^{\circ}\text{C}$) в объеме 800–1000 мл. КТ-сканирование выполняли в положении больного лежа на спине с вытянутыми над головой руками. КТ-изображения анализировали по аксиальным срезам и реконструированным мультипланарным и трехмерным изображениям.

2. **Постпроцессорная обработка** КТ-данных на рабочей станции Advantage Workstation 4.6 (GE Medical Systems, США), которая включала в себя:

- выбор среза. Из 4–5 КТ-срезов, полученных на уровне L_{III} позвонка, выбирали наиболее подходящий, ориентируясь на более четкие границы периметра мышц живота и тела позвонка;
- выделение мышечной ткани параспинальных, поясничных мышц, а также прямых, косых и поперечных мышц живота на выбранном срезе КТ на уровне III поясничного позвонка (L_{III}) проводится вручную на рабочей станции;
- расчет площади поперечного сечения выделенных скелетных мышц мышечной массы проводится автоматически на рабочей станции.

Измерения площади должны быть нормализованы к квадрату роста, чтобы быть репрезентативными для оценки мышечной массы человека в целом. Поэтому следующим шагом при КТ-саркометрии является:

3. **Вычисление СМИ**, равного отношению полученного показателя площади скелетной мускулатуры на уровне тела L_{III} позвонка к квадрату показателя роста пациента.

Вычисление СМИ проводили по формуле:

$$SMI = s/h^2,$$

где SMI – СМИ на уровне L_{III} позвонка ($\text{см}^2/\text{м}^2$); S – площадь всех групп мышц, попавших в срез (см^2); h – рост человека (м) [4].

За пороговое значение СМИ, ниже которого состояние мышечной ткани расценивали как саркопению, принимали $55 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $39 \text{ см}^2/\text{м}^2$ – для женщин [12].

Степень послеоперационных осложнений оценивали согласно классификации Clavien–Dindo [13] (рис. 1).

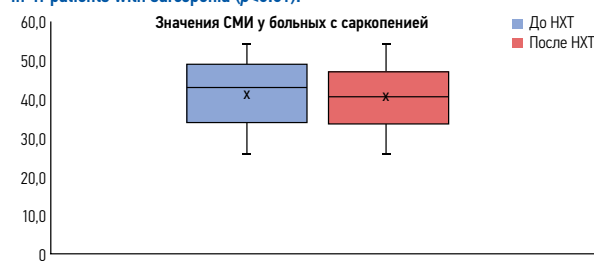
Статистическая обработка данных производилась с помощью программы SPSS.v.20. Для установления достоверности различий между группами и подгруппами ис-

Рис. 1. Пациент Л. Случай единственного летального исхода.

КТ-саркометрия на уровне L_{III} позвонка до операции. Площадь выделенной зоны – $129,77 \text{ см}^2$, СМИ – $31,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$. Саркопения. Fig. 1. Patient L. The only fatal case. Computed tomography sarcometry at the L_{III} level of the vertebra before surgery. The area of the marked zone is $129,77 \text{ cm}^2$, and the skeletal-muscular index is $31.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Sarcopenia.



Рис. 2. Значения СМИ до и после НХТ у 41 пациента с саркопенией ($p \leq 0,01$). Fig. 2. Skeletal-muscular index before and after neoadjuvant chemotherapy (NCT) in 41 patients with sarcopenia ($p \leq 0.01$).



пользовали непараметрические (Т-критерий Вилкоксона, критерий χ^2 Пирсона) методы сравнения. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

На I этапе исследования мы проанализировали частоту встречаемости саркопении у обследованных больных до начала лечения (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у 41 (63,1%) из 65 больных отмечена саркопения, что говорит о достаточно высокой распространенности саркопении у больных РЖ, поступивших в клинику.

Далее мы проанализировали частоту распространенности саркопении у этой же группы больных после 4 циклов химиотерапии по схеме FLOT в сравнении с исходными данными (табл. 2).

Как видно из табл. 2, после НХТ саркопения отмечена у 50 (76,9%) больных, что может свидетельствовать о негативном влиянии проведенного лечения на мышечный статус больных (76,9% против 63,1%).

Анализ СМИ у 41 больного с саркопенией до начала НХТ показал, что в 31 (75,6%) случае СМИ уменьшился; у 10 (24,4%) – увеличился, но при этом оставался ниже нормы (рис. 2).

В то же время у 9 (37,5%) из 24 больных с отсутствием саркопении до лечения после НХТ отмечалось ее появление.

Таким образом, по нашим данным, проводимая НХТ усугубляет состояние саркопении у больных РЖ.

Послеоперационные осложнения диагностированы у 29 (44,6%) из 65 больных. Степень этих осложнений по классификации Clavien–Dindo представлена в табл. 3.

Мы проанализировали частоту развития послеоперационных осложнений в зависимости от наличия или отсутствия у больного саркопении (табл. 4).

Отдельно проанализировали частоту развития тяжелых послеоперационных осложнений $\geq \text{IIIb}$ по классификации Clavien–Dindo, таких как несостоятельность швов анастомоза, панкреонекрозы в этих же группах (табл. 5).

Таблица 1. Частота встречаемости саркопении у больных до начала лечения Table 1. Pre-treatment rate of sarcopenia			
Саркопения	Число пациентов, абс. (%)		Всего пациентов, абс. (%)
	мужчин	женщин	
Есть	27 (67,5)	14 (56,0)	41 (63,1)
Нет	13 (32,5)	11 (44,0)	24 (36,9)
Всего	40 (100,0)	25 (100,0)	65 (100,0)

Таблица 2. Частота встречаемости саркопении у обследованных больных после НХТ Table 2. The rate of sarcopenia in the examined patients after NCT			
Саркопения	До НХТ, абс. (%)	После НХТ, абс. (%)	<i>p</i>
Есть	41 (63,1)	50 (76,9)	0,085
Нет	24 (36,9)	15 (23,1)	
Всего	65 (100,0)	65 (100,0)	

Таблица 3. Частота встречаемости послеоперационных осложнений у исследованных больных по классификации Clavien–Dindo Table 3. The rate of postoperative complications in the studied patients according to the Clavien–Dindo classification	
Степень осложнения по классификации Clavien–Dindo	Частота встречаемости, абс. (%)
I	13 (45)
II	5 (17)
IIIa	2 (7)
IIIb	6 (21)
IV	2 (7)
V	1 (3)
Всего больных с осложнениями	29 (100)

Как видно из табл. 5, тяжелые осложнения встречались только в группе больных с саркопенией у 9 (31%) из 29 пациентов.

Таким образом, частоты возникновения послеоперационных осложнений в группе больных с саркопенией и без нее статистически значимо не отличались, однако тяжелые осложнения встречались только в группе больных с саркопенией.

Обсуждение

Термин «саркопения» впервые предложил Ирвин Розенберг в 1989 г. Саркопения – это возрастное прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, которое включает ускоренную потерю мышечной массы и функции и связано с неблагоприятными последствиями для здоровья, такими как падения, снижение функциональных возможностей, слабость и смерть [1]. Саркопения представляет собой сложный синдром, связанный со старением, хотя рак также является одной из ее причин.

В своем исследовании K. Fearon и соавт. [10] обнаружили, что уменьшение скелетных мышц и/или потеря жира являются основными проявлениями связанного с опухолью недоедания, которое ассоциируется с послеоперационными осложнениями и смертностью. В частности, высокий уровень распада и метаболизма скелетной мускулатуры может свидетельствовать об усиленном катаболизме, связанном с опухолью, и снижении функции органов, что серьезно влияет на качество жизни пациента, физиологию организма и толерантность к лечению [10].

Частота встречаемости саркопении у онкологических пациентов зависит от локализации и распространенности опухолевого процесса. Нарушения питания наблюдаются у 1/2 онкологических пациентов, чаще всего при опухолях органов пищеварения (60–85%), дыхания (45–60%), реже – при раке молочной железы, матки и яичников (30–40%) [14]. По результатам нашего исследования, частота саркопении

Таблица 4. Частота развития послеоперационных осложнений у исследованных больных в зависимости от наличия или отсутствия саркопении Table 4. The rate of postoperative complications in the studied patients, depending on the presence or absence of sarcopenia				
Осложнения	Саркопения		Всего пациентов, %	<i>p</i>
	есть	нет		
Есть	23	6	29	0,392
Нет	27	9	36	
Всего	50	15	65	–

Таблица 5. Частота развития тяжелых послеоперационных осложнений у исследованных больных в зависимости от наличия или отсутствия саркопении Table 5. The rate of severe postoperative complications in the studied patients, depending on the presence or absence of sarcopenia				
Осложнения	Саркопения		Всего пациентов, %	<i>p</i>
	есть	нет		
Несостоятельность швов анастомоза	6	0	6	<0,001
Панкреатит	2	0	2	
Смерть	1	0	1	
Всего	9	0	9	–

среди пациентов с РЖ составила 63,1%, что соответствует данным литературы. Полученные нами данные об увеличении частоты саркопении после НХТ до 76,9% свидетельствуют о том, что проведение неoadъювантного лекарственного лечения негативно влияет на состояние мышечной массы. Полученные результаты в целом соответствуют литературным данным [15, 16].

Учитывая роль саркопении как одного из факторов риска неблагоприятного прогноза, необходим поиск точных методов ее диагностики. Одним из наиболее распространенных сечений скелетных мышц при КТ брюшной полости на уровне L_{III} позвонка. Измеренная при КТ площадь мышечной и жировой ткани на уровне поясничных позвонков надежно коррелирует с объемом скелетной мускулатуры и жировой клетчатки всего тела у здоровых людей [4]. Международный консенсус экспертов по раковой кахексии в качестве пороговых значений саркопении определил СМИ 39 см²/м² для женщин и 55 см²/м² для мужчин, что и использовано в нашем исследовании [12].

Имеющиеся в мировой литературе данные позволяют предположить, что предоперационная саркопения может быть предиктором неблагоприятного послеоперационного исхода у онкологических больных [7–9]. Однако существуют противоречивые выводы относительно влияния предоперационной саркопении на послеоперационные исходы у больных РЖ. Некоторые исследователи отмечают, что предоперационная саркопения является предиктором общих послеоперационных осложнений, легочных осложнений и общей выживаемости у пациентов с РЖ, другие исследования показали отсутствие связи между предоперационной саркопенией и тяжелыми осложнениями у пациентов с РЖ [7, 17, 18].

Так, D. Huang и соавт. [17] и C. Zhou и соавт. [19] не обнаружили существенной разницы при рассмотрении послеоперационных осложнений III степени и выше по Clavien–Dindo. Однако наши данные соответствуют данным H. Otsuji и соавт. [20] и Y. Fukuda и соавт. [18], которые при анализе частоты развития осложнений обнаружили достоверные различия только в случаях осложнений III степени и выше по классификации Clavien–Dindo.

Заключение

РЖ часто сопровождается развитием кахексии и саркопении. По нашим данным, НХТ при РЖ усугубляет нутри-

тивные нарушения. КТ как стандартный метод стадирования и оценки ответа опухоли позволяет оценить состояние мышечной массы до и после проведенной НХТ. Выявленная при КТ предоперационная саркопения является фактором риска развития тяжелых послеоперационных осложнений у больных РЖ, перенесших гастрэктомию. Полученные нами данные о негативном влиянии НХТ на состояние мышечной массы пациента и взаимосвязи саркопии и развития послеоперационных осложнений свидетельствуют о необходимости проведения сопроводительной терапии, направленной на коррекцию нутритивного статуса с учетом индивидуальных особенностей онкологического больного.

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. DOI:10.1093/ageing/afy169
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23. DOI:10.1093/ageing/afq034
- Дмитриев В.Н., Лядов В.К., Лядова М.А., Шаманов А.В. Конституциональные особенности онкологических пациентов как предиктор эффективности иммунотерапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(3):57–64 [Dmitriev VN, Lyadov VK, Lyadova MA, Shamanov AV. Cancer patients' constitutional features as a predictor of the efficiency of immunotherapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(3):57–64 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog20221103157
- Tagliafico AS, Bignotti B, Torri L, et al. Sarcopenia: how to measure, when and why. *Radiol Med*. 2022;127:228–37. DOI:10.1007/s11547-022-01450-3
- Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997–1006. DOI:10.1139/H08-075
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMIITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Chen K, Mou YP, Xu XW, et al. Short-term surgical and long-term survival outcomes after laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:41. DOI:10.1186/1471-230X-14-41
- Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, et al. Clinical Impact of Sarcopenia on Gastric Cancer. *Anticancer Res*. 2019;39(5):2241–9. DOI:10.21873/anticancer.13340
- Дикова Т.С., Зацепина А.Ю., Федоринов Д.С., Лядов В.К. Саркопения, саркопеническое ожирение, миостеатоз как факторы неблагоприятного прогноза при опухолях желудочно-кишечного тракта: обзор литературы. *Современная Онкология*. 2021;2(1):141–7 [Dikova TS, Zatssepina AYU, Fedorinov DS, Lyadov VK. Sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteosis as factors of poor prognosis in gastrointestinal tract tumors: review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;2(1):141–7 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200715
- Fearon KC, Jenkins JT, Carli F, Lassen K. Patient optimization for gastrointestinal cancer surgery. *Br J Surg*. 2013;100(1):15–27. DOI:10.1002/bjs.8988
- Shi B, Liu S, Chen J, et al. Sarcopenia is Associated with Perioperative Outcomes in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy. *Ann Nutr Metab*. 2019;75(4):213–22. DOI:10.1159/000504283
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489–95. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70218-7
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205–13. DOI:10.1097/01.sla.0000133083.54934
- Хорошилов И.Е. Кахексия и саркопения у онкологических пациентов: диагностика и лечебная тактика. *Клиническое питание и метаболизм*. 2020;1(1):36–46 [Khoroshilov IE. Cachexia and Sarcopenia at Oncological Patients: Diagnostics and Treatment Tactics. *Clinical Nutrition and Metabolism*. 2020;1(1):36–46 (in Russian)]. DOI:10.36425/clinnutrit20650
- Бриш Н.А., Семиглазова Т.Ю., Карачун А.М., и др. Влияние коррекции нутритивной недостаточности на эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных местно-распространенным раком желудка. *Современная Онкология*. 2021;23(3):519–24 [Brish NA, Semiglazova TYU, Karachun AM, et al. Influence of correction of nutritive deficiency on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(3):519–24 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.3.201075
- Mirkin KA, Luke FE, Gangi A, et al. Sarcopenia related to neoadjuvant chemotherapy and perioperative outcomes in resected gastric cancer: A multi-institutional analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(3):589–95. DOI:10.21037/jgo.2017.03.02
- Huang DD, Zhou CJ, Wang SL, et al. Impact of different sarcopenia stages on the postoperative outcomes after radical gastrectomy for gastric cancer. *Surgery*. 2017;161(3):680–93. DOI:10.1016/j.surg.2016.08.030
- Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, et al. Sarcopenia is associated with severe postoperative complications in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2016;19(3):986–93. DOI:10.1007/s10120-015-0546-4
- Zhou CJ, Zhang FM, Zhang FY, et al. Sarcopenia: a new predictor of postoperative complications for elderly gastric cancer patients who underwent radical gastrectomy. *J Surg Res*. 2017;211:137–46. DOI:10.1016/j.jss.2016.12.014
- Otsuji H, Yokoyama Y, Ebata T, et al. Preoperative sarcopenia negatively impacts postoperative outcomes following major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection. *World J Surg*. 2015;39(6):1494–500. DOI:10.1007/s00268-015-2988-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



Дистанционная преабилитация при наличии кахексии и резектабельного рака желудка: серия наблюдений

Т.С. Болдырева^{✉1}, В.К. Лядов¹⁻³, Г.В. Деревяшкина⁴, В.А. Шестакова⁵, А.Ю. Горшков⁶, Е.В. Зятенкова^{6,7}, Е.В. Проценко¹

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

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

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

⁴АО ГК «Медси», Москва, Россия;

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

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Высокая частота развития функциональных нарушений и нутритивного дефицита у больных с локализованными и местно-распространенными опухолями желудка привела к развитию концепции «преабилитации». Мультиmodalная преабилитация подразумевает сочетание лечебной физкультуры, нутритивной поддержки и психологической помощи на этапе подготовки пациентов к проведению противоопухолевого лечения.

Цель. Представить результаты лечения пациентов, проходивших программу дистанционной мультиmodalной преабилитации перед хирургическим лечением рака желудка на фоне кахексии.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 10 пациентов с резектабельным раком желудка, страдавших раковой кахексией. Пациенты проходили комплексную предоперационную подготовку, включавшую нутритивную поддержку, лечебную физкультуру, консультации психолога на дистанционной основе.

Результаты. Отмечено улучшение функциональных показателей: повышение скорости ходьбы – у 8, увеличение силы захвата руки по данным динамометрии – у 7 пациентов, а также рост толерантности к физической нагрузке – у 2 больных. Ранний и поздний послеоперационный период протекал без осложнений.

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

Ключевые слова: преабилитация, рак желудка, кахексия, саркопения

Для цитирования: Болдырева Т.С., Лядов В.К., Деревяшкина Г.В., Шестакова В.А., Горшков А.Ю., Зятенкова Е.В., Проценко Е.В. Дистанционная преабилитация при наличии кахексии и резектабельного рака желудка: серия наблюдений. Современная Онкология. 2023;25(3):290–294. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202259

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

В России в 2021 г. рак желудка выявлен более чем у 32 тыс. человек (5,5% в структуре онкологической заболеваемости) и привел к смерти почти 26 тыс. пациентов (9% в структуре смертности) [1]. Оперативный этап лечения является ключевым у больных с локализованными и местно-распространенными формами заболевания. Однако, несмотря на современные достижения хирургии и анестезиологии, операции

при раке желудка сопровождаются высоким риском развития ранних и поздних послеоперационных осложнений [2].

Важным фактором, влияющим на результаты лечения онкологических больных, является синдром кахексии, который широко распространен среди больных раком желудка [3]. В 2011 г. Европейская группа по изучению паллиативной помощи сформулировала определение раковой кахексии как «многофакторного синдрома, характеризующегося прогрессирующей потерей массы скелетной мускулатуры (вне за-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Болдырева Татьяна Сергеевна** – врач-онколог отд-ния онкологии №4 ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: dikovatatyanasergeevna@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4174-6637; SPIN-код: 7597-3600

Лядов Владимир Константинович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием онкологии №4 ГБУЗ «ГКОБ №1», зав. каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN-код: 5385-7889

Деревяшкина Галина Викторовна – ассистент каф. восстановительной медицины и медицинской реабилитации «Медицинская академия», врач ЛФК Центра медицинской реабилитации Клинической больницы 1 АО ГК «Медси». ORCID: 0000-0001-8295-8607; SPIN-код: 4877-4077

[✉]**Tatyana S. Boldyreva** – oncologist, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: dikovatatyanasergeevna@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4174-6637; SPIN code: 7597-3600

Vladimir K. Lyadov – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Oncology Hospital №1, Novokuznetsk State Institute for the Advanced Training of Doctors – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN code: 5385-7889

Galina V. Derevyashkina – Assistant of Professor, Medsi Group of Companies. ORCID: 0000-0001-8295-8607; SPIN code: 4877-4077

Remote pre-habilitation in patients with cachexia and resectable gastric cancer: a case series

Tatyana S. Boldyreva^{✉1}, Vladimir K. Lyadov¹⁻³, Galina V. Derevyashkina⁴, Valeriia A. Shestakova⁵, Alexander Yu. Gorshkov⁶, Elena V. Zyatenkova^{6,7}, Elena V. Procenko¹

¹Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department", Moscow, Russia;

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

³Novokuznetsk State Institute for the Advanced Training of Doctors – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

⁴Medsi Group of Companies, Moscow, Russia;

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

⁶National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

⁷Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Background. The high rate of functional impairment and nutritional deficiency in patients with localized and locally advanced gastric tumors led to the concept of "pre-habilitation". Multimodal pre-habilitation refers to a combination of physical therapy, nutritional support, and psychological counseling during the preparation of patients for antitumor treatment.

Aim. To present the outcomes of patients with cachexia after the program of remote multimodal pre-habilitation before surgical treatment of gastric cancer.

Materials and methods. The outcomes of 10 patients with resectable gastric cancer and cancer cachexia were analyzed. Patients underwent comprehensive preoperative preparation, including nutritional support, physical therapy, and remote psychological counseling.

Results. There was an improvement in functional parameters: an increase in walking speed in 8 patients, an increase in hand grip strength measured by dynamometry in 7 patients, and an increase in exercise tolerance in 2 patients. No early or late postoperative complications were reported.

Conclusion. Multimodal remote pre-habilitation is a promising option for preparing patients with cachexia for surgical treatment of gastric cancer.

Keywords: pre-habilitation, gastric cancer, cachexia, sarcopenia

For citation: Boldyreva TS, Lyadov VK, Derevyashkina GV, Shestakova VA, Gorshkov AY, Zyatenkova EV, Procenko EV. Remote pre-habilitation in patients with cachexia and resectable gastric cancer: a case series. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):290–294.

DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202259

висимости от наличия или отсутствия потери массы жировой ткани) и невозможностью полноценной коррекции с помощью нутритивной поддержки, а также ведущего к нарастающим функциональным нарушениям» [4]. Выработаны диагностические критерии раковой кахексии: потеря более 5% массы тела за последние 6 мес (при отсутствии голодания), либо снижение индекса массы тела (ИМТ) ниже 20 кг/м² и потеря более 2% массы тела, либо наличие саркопении с потерей массы тела более 2% от исходного. В определении кахексии подчеркивается, что истощение скелетной мускулатуры, или саркопении, является одним из ведущих компонентов данного синдрома. F. Chen и соавт. провели метаанализ 22 исследований, включающих более 7,6 тыс. пациентов со злокачественными опухолями желудка, и показали наличие устойчивой ассоциации между наличием саркопении и повышенным риском развития тяжелых послеоперационных осложнений (относительный риск 3,1; 95% доверительный интервал 1,73–5,25; $p < 0,00001$), а также снижением показателя общей выживаемости (относительный риск 1,71; 95% доверительный интервал 1,52–1,91; $p < 0,00001$) [5].

Старческий возраст пациентов, наличие тяжелой коморбидности и проявлений кахексии при раке желудка привели к развитию концепции «преабилитации», которая подразумевает активную структурированную подготовку пациентов к проведению лечения (хирургического или комбинированного) с помощью трех компонентов: лечебной физкультуры (ЛФК), нутритивной и психологической поддержки [6]. На сегодняшний день опубликован ряд исследований, оценивающих безопасность и эффективность преабилитации у больных раком желудка [7, 8]. Так, E. Minella и соавт. в 2018 г. провели первое рандомизированное клиническое исследование по оценке влияния предоперационной персонализированной ЛФК и нутритивной поддержки на результаты лечения больных, готовящихся к оперативным вмешательствам по поводу рака желудка [9]. При анализе результатов оказалось, что у пациентов в группе преабилитации ($n=26$) увеличилась толерантность к физической нагрузке как в предоперационном ($p < 0,001$), так и в послеоперационном периоде ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой ($n=25$). В то же время недостаточный раз-

Информация об авторах / Information about the authors

Шестакова Валерия Андреевна – ординатор каф. спортивной реабилитации и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Горшков Александр Юрьевич – канд. мед. наук, рук. лаб. микроциркуляции и регионарного кровообращения ФГБУ НМИЦ ТПМ. E-mail: Aygorshkov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1423-214X; SPIN-код: 6786-8438

Зытенкова Елена Витальевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, зав. отд.-нием предиктивной и интегративной медицины ФГБУ НМИЦ ТПМ, доц. каф. терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-7775-1393; SPIN-код: 4837-3152

Проценко Елена Владимировна – онкопсихолог, клин. психолог ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: elena-procenko@mail.ru

Valeriia A. Shestakova – Department Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Alexander Yu. Gorshkov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: Aygorshkov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1423-214X; SPIN code: 6786-8438

Elena V. Zyatenkova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-7775-1393; SPIN code: 4837-3152

Elena V. Procenko – oncopychologist, City Clinical Oncology Hospital №1. E-mail: elena-procenko@mail.ru

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

№	Возраст, лет	Пол (0 – ж, 1 – м)	ИМТ, кг/м ²	Нб, г/л	Альбумин, г/л	Лимфоциты, клеток/мкл	NRS-2002, балл	Сила захвата кисти (доминантная/недоминантная), кг	Время ходьбы 400 м, мин	СМИ, см ² /м ²	Толерантность к физической нагрузке, MET
1	74	0	20,5	127	49	2060	5	31/28,5	05,51	38,3	Низкая (2,2)
2	80	0	25,4	123	41	2010	3	27,5/27	05,06	36,9	Очень высокая (5,1)
3	85	1	26	93	44	2150	3	31,5/29	05,33	50,3	Низкая (1,7)
4	63	1	26	141	44	2310	1	30,5/30,5	05,48	54,3	Низкая (3,7)
5	76	0	20	122	36	1400	5	28/23,5	05,18	37,1	Высокая (5,7)
6	51	0	21,6	107	30	4760	4	12,5/12,5	07,05	31,7	Низкая (2,4)
7	63	1	21,1	106	29	4580	2	34/35	05,50	36,4	Низкая (3,9)
8	68	1	24,5	128	н.д.	2420	2	41/41	04,53	62,9	Высокая (4,8)
9	67	0	22,2	125	41	3450	4	25/22	06,10	42	Средняя (4,3)
10	84	0	26	138	н.д. общий белок 42,89	2910	5	30,5/26	05,13	65,9	Низкая (1,7)

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели, соответствующие определению саркопении; Нб – гемоглобин.

Таблица 2. Результаты преабилитации
Table 2. Pre-habilitation outcomes

№	Динамика массы тела, кг	Нб, г/л	Альбумин, г/л	Лимфоциты, клеток/мкл	Динамика силы кисти (доминантная/недоминантная), кг	Время ходьбы 400 м, мин (прирост)	Толерантность к физической нагрузке, MET
1	0	134 (+7)	51 (+2)	1910 (-150)	+0,5/+0,5	-0,17,70	Средняя (+2,2)
2	+2	123 (0)	41 (0)	2320 (+310)	+0,5/+1	-0,06,70	Очень высокая (+0,1)
3	+2	89 (-4)	44 (0)	1060 (+1090)	-0,5/+1,5	+0,33,26	Низкая (+0,1)
4	0	146 (-5)	38 (-6)	1830 (-480)	+5/+2	-0,31,60	Низкая
5	0	95 (-27)	36 (0)	490 (-910)	-2/-0,5	-0,40,24	Высокая
6	0	85 (-22)	31 (+1)	2120 (-2640)	+1,5/0	-0,05,03	Низкая
7	+0,5	99 (-7)	35 (+6)	1700 (+2880)	0/-2	-0,14,34	Низкая
8	0	119 (+9)	н.д.	2030 (-390)	-4/-5,5	-0,36,41	Высокая
9	+2	124 (-1)	40 (-1)	1440 (-2010)	+0,5/+0,2	-0,07,33	Средняя
10	+2	146 (0)	н.д.	1720 (+1190)	+0,5/+1	+0,22,04	Средняя (+1,5)

мер выборки во всех проведенных на сегодняшний день исследованиях пока не позволяет уточнить, в какой мере проведение преабилитации влияет на клинические результаты.

В рамках клинического исследования «Преабилитация пациентов с резектабельными опухолями органов пищеварения при наличии саркопении», Грант №2021-01 Фонда поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд), нами проводится изучение эффективности дистанционной преабилитации у пациентов, страдающих кахексией на фоне рака желудка. Получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №6 от 30 мая 2022 г.).

Материалы и методы

С июня 2022 по февраль 2023 г. 10 пациентов (средний возраст 71,5±10,1 года; мужчин – 4, женщин – 6) перенесли хирургическое лечение по поводу рака желудка I–III стадий на базе отделения онкологии №4 ГБУЗ «ГКОБ №1» после дистанционной преабилитации. После подписания добровольного информированного согласия проводилось дополнительное обследование пациентов: сила захвата руки с помощью кистевой динамометрии, скорость ходьбы на 400 м, толерантность к физической нагрузке в метаболических единицах (MET) при помощи нагрузочного кардио-пульсометрического тестирования с использованием велоэргометра (модифицированный протокол Брюса), скелетно-мышечный индекс (СМИ) с помощью компьютерной томографии на уровне III поясничного позвонка (табл. 1). Характеристика пациентов представлена в табл. 1. У 7 из 10 пациен-

тов преабилитация проводилась после 4-го курса предоперационной химиотерапии. Процент потери массы тела от исходного до преабилитации составил от 2 до 18,4% за последние 6 мес.

Программа ЛФК включала подготовительный блок – от 5 до 10 мин (комплекс упражнений стоя), аэробную нагрузку (с использованием скандинавской ходьбы) – от 20 до 35 мин, заминку с растяжкой – от 5 до 10 мин. Объем и интенсивность нагрузки определяли совместно со специалистом ЛФК. Также до начала преабилитации пациентов консультировал клинический психолог, оценивая исходное состояние по госпитальной шкале депрессии и тревоги HADS и шкале Спилберга-Ханина. Повторные консультации с целью коррекции психологического состояния проводились во время преабилитации и непосредственно перед операцией.

Пациенты ежедневно вели дневник питания и получали дополнительное лечебное питание согласно потребностям (Суппортан Напиток 200 мл) из расчета общей калорийности (30 ккал на 1 кг массы тела в сутки) и суточной потребности в белке (1,5 г на кг). По окончании преабилитации проводилась повторная оценка функционального состояния пациента, и далее пациент направлялся на оперативное лечение. Длительность преабилитации составила от 12 до 15 сут (медиана – 13).

Результаты

В предоперационном периоде 7 пациентов получили неoadъювантную лекарственную противоопухолевую терапию. У этих пациентов преабилитация проводилась по окончании химиотерапии до начала оперативного лечения.

Таблица 3. Результаты операции
Table 3. Surgery outcomes

№	Тип операции	Длительность, мин	Кровопотеря, мл	Гистология	Осложнения	Койко-день, сут	Повторные госпитализации
1	Дистальная резекция	195	100	pT1bN0M0 R0	0	9	0
2	Гастрэктомия	215	50	pT2N1 (2/21) M0R0	0	9	1
3	Гастрэктомия	225	50	pT3N2 (3/15) M0R0	II (панкреатит)	10	0
4	Гастрэктомия	300	100	pT3N1 (1/15) M0R0	0	7	0
5	Гастрэктомия	260	100	pT4bN3a (13/19) M0R0	0	7	0
6	Гастропанкреатодуоденальная резекция	350	100	pT4aN3b (19/44) R0M0	0	12	0
7	Дистальная резекция	225	100	pT3N0 (0/16) R0M0	0	7	0
8	Дистальная резекция	285	100	pT1N0 (0/20) R0M0	II (гастростаз)	14	0
9	Гастрэктомия	215	100	pT3N0 (0/19) R0M0	0	8	0
10	Дистальная резекция	200	100	pT1bN0 (0/20) R0M0	II (делирий)	7	0

Длительность преабилитации составила от 12 до 15 дней. Функциональные результаты представлены в табл. 2. После преабилитации у 7 пациентов наблюдалось увеличение силы захвата руки по данным кистевой динамометрии, у 8 пациентов – улучшение времени ходьбы на 400 м, у 2 пациентов увеличилась толерантность к физической нагрузке в MET. Пять пациентов набрали массу тела от 0,5 до 2 кг, ни один из включенных пациентов не потерял массу тела за время преабилитации.

По окончании преабилитации все больные оперированы в плановом порядке (5 – гастрэктомия, 4 – лапароскопическая дистальная субтотальная резекция желудка, 1 – гастропанкреатодуоденальная резекция в связи с распространением опухоли на поджелудочную железу). Послеоперационной летальности, в том числе в течение 90 дней после вмешательства, не отмечено. У 4 пациентов выявлены послеоперационные осложнения (grade 2 по Клавье–Диндо). Также у пациентки №2 возникла стриктура эзофагоюноанастомоза, потребовавшая дилатации зоны стеноза через 3 мес после операции. Послеоперационный койко-день составил от 7 до 14 сут (табл. 3).

Обсуждение

Влияние структурированной предоперационной подготовки на результаты хирургического лечения у пациентов с раком желудка изучается на протяжении длительного времени. В 2023 г. авторы обобщили данные 8 исследований, посвященных влиянию предоперационной мультимодальной подготовки перед плановыми онкологическими вмешательствами на желудке и пищеводно-желудочном переходе [10]. К сожалению, авторы отметили чрезвычайную гетерогенность проведенных исследований, в большинстве из которых отдельно оценивался эффект программ ЛФК, нутритивной или психологической поддержки, что не позволило провести метаанализ исследований. Из-за малой выборки пациентов в работах определить корреляцию между преабилитацией и клиническими результатами являлось невозможным.

Особый интерес к мультимодальным программам преабилитации при раке желудка обусловлен сочетанием факторов. Для онкологических пациентов пожилого и старческого возраста характерны выраженная коморбидность, высокая частота развития кахексии, саркопении и старческой астении, негативно влияющих на лечение таких больных. Между тем все реже сочетание указанных факторов служит противопоказанием к плановому оперативному лечению, что зачастую может приводить к росту числа послеоперационных осложнений и летальных исходов.

Представленная нами серия наблюдений демонстрирует, что сочетание ЛФК, нутритивной и психологической поддержки способно улучшить функциональное состояние па-

циентов даже при наличии признаков кахексии, в частности саркопении. Нам представляется, что подобные комплексные программы предоперационной подготовки имеют большой потенциал в отношении улучшения результатов лечения больных раком желудка при наличии кахексии. Однако важными и нерешенными вопросами остаются оптимальная продолжительность подобных программ, их содержание, возможность и показания к дистанционной реализации преабилитации, наличие противопоказаний.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №6 от 30 мая 2022 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol №6 dated 30.05.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках Гранта №2021-01 Фонда поддержки научных исследований в онкологии «Преабилитация пациентов с резектабельными опухолями органов пищеварения при наличии саркопении».

Funding source. The study was carried out within the framework of Grant №2021-01 of the Foundation for Support of Scientific Research in Oncology, "Prehabilitation of patients with resectable tumors of the digestive tract and sarcopenia".

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaiemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIOT im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
2. Pasquer A, Renaud F, Hec F, et al. Is Centralization Needed for Esophageal and Gastric Cancer Patients With Low Operative Risk?: A Nationwide Study. *Ann Surg*. 2016;264(5):823-30. DOI:10.1097/SLA.0000000000001768
3. Fox KM, Brooks JM, Gandra SR, et al. Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. *J Oncol*. 2009;2009:693458. DOI:10.1155/2009/693458
4. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70218-7
5. Chen F, Chi J, Liu Y, et al. Impact of preoperative sarcopenia on postoperative complications and prognosis of gastric cancer resection: A meta-analysis of cohort studies. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022;98:104534. DOI:10.1016/j.archger.2021.104534
6. Minnella EM, Carli F. Prehabilitation and functional recovery for colorectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(7):919-26.
7. Yamamoto K, Nagatsuma Y, Fukuda Y, et al. Effectiveness of a preoperative exercise and nutritional support program for elderly sarcopenic patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2017;20(5):913-8.
8. Allen SK, Brown V, White D, et al. Multimodal Prehabilitation During Neoadjuvant Therapy Prior to Esophagogastric Cancer Resection: Effect on Cardiopulmonary Exercise Test Performance, Muscle Mass and Quality of Life – A Pilot Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(3):1839-50. DOI:10.1245/s10434-021-11002-0
9. Minnella EM, Awasthi R, Loiselle SE, et al. Effect of Exercise and Nutrition Prehabilitation on Functional Capacity in Esophagogastric Cancer Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2018;153(12):1081-9. DOI:10.1001/jamasurg.2018.1645
10. Лядов В.К., Болдырева Т.С. Преабилитация как компонент предоперационной подготовки при раке желудка и пищеводно-желудочного перехода: обзор литературы. *Московский хирургический журнал*. 2023;1:102-9 [Lyadov VK, Boldyreva TS. Prehabilitation as a component of preparation for gastric and gastroesophageal junction cancer surgery: a review of literature. *Moscow Surgical Journal*. 2023;(1):102-9 (in Russian)]. DOI:10.17238/2072-3180-2023-1-102-109

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Резолюция экспертного совета по теме: «Место энтректиниба в лекарственной терапии взрослых пациентов с *NTRK*-перестроенными солидными опухолями»

В.В. Бредер^{✉1}, Л.Г. Жукова², Л.В. Болотина³, И.А. Демидова⁴, Я.А. Жуликов¹, Е.В. Лубенникова¹,
Д.Р. Насхлеташвили¹, С.В. Орлов⁵, Р.В. Орлова^{6,7}, И.С. Романов¹, Н.А. Савелов⁴, К.А. Саранцева¹, А.С. Тюляндина¹,
М.Ю. Федянин^{1,8,9}

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

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

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁷СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

⁸ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

NTRK-перестроенные опухоли являются редкой находкой, при которой таргетная терапия энтректинибом демонстрирует стойкие и длительные системные и интракраниальные ответы. В рамках настоящей резолюции рассмотрены алгоритмы диагностики транслокаций *NTRK* при различных солидных опухолях и клинические данные по эффективности и безопасности препарата энтректиб.

Ключевые слова: транслокации генов *NTRK*, энтректиб, ингибиторы TRK, молекулярно-генетические исследования при солидных опухолях, секреторные карциномы

Для цитирования: Бредер В.В., Жукова Л.Г., Болотина Л.В., Демидова И.А., Жуликов Я.А., Лубенникова Е.В., Насхлеташвили Д.Р., Орлов С.В., Орлова Р.В., Романов И.С., Савелов Н.А., Саранцева К.А., Тюляндина А.С., Федянин М.Ю. Резолюция экспертного совета по теме: «Место энтректиниба в лекарственной терапии взрослых пациентов с *NTRK*-перестроенными солидными опухолями». Современная Онкология. 2023;25(3):295–300. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202441

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Бредер Валерий Владимирович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. химиотерапевтического отделения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: vbredner@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6244-4294; SPIN-код: 9846-4360

Жукова Людмила Григорьевна – проф. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4848-6938; SPIN-код: 2177-6476

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, рук. отд-ния химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-4879-2687; SPIN-код: 2787-5414

Демидова Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярной биологии ГБУЗ «МГОБ №62». ORCID: 0000-0002-8143-7604; SPIN-код: 6946-2190

Жуликов Ярослав Андреевич – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-4108-439X; SPIN-код: 4878-0062

Лубенникова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог химиотерапевтического отделения №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-5289-7866; SPIN-код: 8714-6324

Насхлеташвили Давид Романович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. нейрохирургического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-4218-9652; SPIN-код: 3038-5710

Орлов Сергей Владимирович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., врач-онколог ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-6080-8042; SPIN-код: 7517-4104

[✉]**Valeriy V. Breder** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: vbredner@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6244-4294; SPIN code: 9846-4360

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938; SPIN code: 2177-6476

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-4879-2687; SPIN code: 2787-5414

Irina A. Demidova – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital №62. ORCID: 0000-0002-8143-7604; SPIN code: 6946-2190

Yaroslav A. Zhulikov – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4108-439X; SPIN code: 4878-0062

Elena V. Lubennikova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-5289-7866; SPIN code: 8714-6324

David R. Naskhletashvili – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4218-9652; SPIN code: 3038-5710

Sergey V. Orlov – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-6080-8042; SPIN code: 7517-4104

Resolution of the advisory board on the topic: “The place of entrectinib in the treatment of adult patients with *NTRK*-fusion positive solid tumors”

Valeriy V. Breder^{✉1}, Liudmila G. Zhukova², Larisa V. Bolotina³, Irina A. Demidova⁴, Yaroslav A. Zhulikov¹, Elena V. Lubennikova¹, David R. Naskhletashvili¹, Sergey V. Orlov⁵, Rashida V. Orlova^{6,7}, Ilya S. Romanov¹, Nikita A. Savelov⁴, Ksenia A. Sarantseva¹, Alexandra S. Tyulyandina¹, Mikhail Yu. Fedyanin^{1,8,9}

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

²Leginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁴Moscow City Oncology Hospital №62, Moscow, Russia;

⁵Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁶Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁷City Oncology Center, Saint Petersburg, Russia;

⁸Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, Russia;

⁹Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

Abstract

NTRK-fusion positive tumors are a rare finding, but targeted therapy demonstrates persistent and sustained systemic and intracranial responses to entrectinib. This resolution proposes algorithms for diagnosing *NTRK* translocations in various solid tumors and discusses clinical data on the efficacy and safety of entrectinib.

Keywords: *NTRK* gene fusions, entrectinib, TRK inhibitors, molecular testing in solid tumors, secretory carcinoma

For citation: Breder VV, Zhukova LG, Bolotina LV, Demidova IA, Zhulikov YaA, Lubennikova EV, Naskhletashvili DR, Orlov SV, Orlova RV, Romanov IS, Savelov NA, Sarantseva KA, Tyulyandina AS, Fedyanin MYu. Resolution of the advisory board on the topic: “The place of entrectinib in the treatment of adult patients with *NTRK*-fusion positive solid tumors”. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):295–300. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202441

Введение

В рамках экспертного совета, проведенного в декабре 2022 г. под председательством В.В. Бредера и Л.Г. Жуковой, специалисты обсудили накопленный опыт применения TRK-ингибитора энтректиниба, его эффективность и безопасность по результатам клинических исследований, потенциальное место данного препарата в клинической практике. Экспертный совет проведен при поддержке АО «Рош-Москва».

Энтректиниб

Энтректиниб – ингибитор тирозинкиназ TRK и ROS1, активированных при наличии транслокаций соответствующих генов *NTRK1/2/3* или *ROS1*¹. Наличие данных альтераций в геноме лежит в основе прогрессирования заболевания.

Наряду с непосредственной высокой противоопухолевой активностью при опухолях, ассоциированных с транслокациями генов *NTRK*, энтректиниб обладает высокой противоопухолевой активностью в отношении метастазов в головном мозге [1], что определяется проникновением препарата через гематоэнцефалический барьер и созданием высокой концентрации в центральной нервной системе (ЦНС) [2].

Энтректиниб зарегистрирован на территории Российской Федерации с 10.11.2022 для применения у пациентов с солидными опухолями с выявленными онкогенными перестройками генов *NTRK* и пациентов с ROS1-положительным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Полная информация представлена в общей характеристике лекарственного препарата¹.

Информация об авторах / Information about the authors

Орлова Рашида Вахидовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, гл. специалист по клинической онкологии СПб ГБУЗ ГКОД. ORCID: 0000-0003-4447-9458; SPIN-код: 9932-6170

Романов Илья Станиславович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. химиотерапевтического отделения №10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-5421-5985; SPIN-код: 5722-9902

Савелов Никита Александрович – зав. патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории ГБУЗ «МГОБ №62». ORCID: 0000-0002-4164-2240

Саранцева Ксения Андреевна – канд. мед. наук, врач-онколог, науч. сотр. химиотерапевтического отделения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-7817-8429; SPIN-код: 5275-1127

Тюляндина Александра Сергеевна – д-р мед. наук, зав. отделением, врач-онколог химиотерапевтического отделения №4 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-6104-7473; SPIN-код: 4848-7126

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММЦ «Коммунарка», науч. консультант ФГБУ «НМХЦ им Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5615-7806; SPIN-код: 4381-5628

Rashida V. Orlova – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University, City Oncology Center. ORCID: 0000-0003-4447-9458; SPIN code: 9932-6170

Ilya S. Romanov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-5421-5985; SPIN code: 5722-9902

Nikita A. Savelov – pathologist, Moscow City Oncology Hospital №62. ORCID: 0000-0002-4164-2240

Ksenia A. Sarantseva – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7817-8429; SPIN code: 5275-1127

Alexandra S. Tyulyandina – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-6104-7473; SPIN code: 4848-7126

Mikhail Yu. Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0001-5615-7806; SPIN code: 4381-5628

¹Общая характеристика лекарственного препарата «РОЗЛИТРЕК». Режим доступа: <https://www.roche.ru/resheniya/katalog/rozlytrek>. Ссылка активна на 19.09.2023.

Эффективность

Эффективность энтректиниба у взрослых пациентов при опухолях с транслокациями генов *NTRK* показана в исследованиях ALKA-372-001, STARTRK-1 и STARTRK-2. Это однорукавные корзинные исследования, в которые включались пациенты на основании наличия перестройки генов *NTRK1/2/3* независимо от гистологического типа опухоли.

В объединенный анализ, представленный на конференции ASCO в 2022 г., включены 150 пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями, из которых 21% пациентов имели метастазы в ЦНС на момент начала исследования. Включены пациенты с 17 различными типами опухолей, наиболее частыми являлись саркомы – 21%, НМРЛ – 21%, секреторная карцинома слюнных желез – 17%, рак щитовидной железы – 11%, колоректальный рак – 7%, рак молочной железы – 6%.

Частота объективного ответа (ЧОО) в общей группе составила 61,3%, из которых 16,7% – полные ответы. Стабилизация отмечена у 10% пациентов, неизмеримые очаги – 4,7%, прогрессирование – 12%, сошли с наблюдения или недоступны для оценки – 12% пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 13,8 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) – 37,1 мес [3].

В подгруппе пациентов с метастазами в ЦНС (n=31) ЧОО также составила 61,3%; медиана ВБП в данной подгруппе составила 11,7 мес, медиана ОВ – 20 мес [3].

Энтректиниб – единственный одобренный TRK-ингибитор, у которого изучены показатели интракраниального ответа. Интракраниальная ЧОО составила 69%, из них 23% полных ответов в ЦНС, медиана интракраниальной ВБП – 18 мес. В течение 12 мес не отмечено ни одного случая симптомного прогрессирования в ЦНС на фоне терапии энтректинибом у пациентов без метастазов в ЦНС на начало исследования [3].

Однако стоит отметить, что однорукавные корзинные исследования имеют очень существенные ограничения при интерпретации данных.

1. Отсутствие контрольной группы. В связи с редкостью и гетерогенностью изучаемой популяции невозможно набрать проспективно контрольную группу пациентов [4]. Для того чтобы сравнить эффективность TRK-ингибиторов со стандартной терапией, могут использоваться другие способы, такие как сравнение эффективности с предшествующей линией терапии [5] или ретроспективное сравнение с когортой сопоставимых по клиническим характеристикам пациентов из доступных регистров [6].

Опубликовано сравнение с предшествующей линией терапии у пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями, получавших энтректиниб. Из общей когорты отобраны больные, которые, во-первых, получали предшествующую линию терапии и, во-вторых, имели доказанное прогрессирование на предшествующей линии (n=38). ЧОО составила 60,5% (23/38) при применении энтректиниба и 15,8% (6/38) – на предшествующей стандартной терапии. Медиана ВБП на энтректинибе в данной выборке составила 11,2 мес [95% доверительный интервал (ДИ) 6,7 – не оцениваемая (НО)], время до прекращения терапии – 9,9 мес (95% ДИ 7,3–14,8). При этом медиана времени до прекращения терапии на предшествующей линии лечения составила всего 2,9 мес (95% ДИ 2,0–4,9). Этот анализ помогает продемонстрировать клиническое преимущество таргетной терапии энтректинибом по сравнению со стандартной терапией в редкой и гетерогенной группе взрослых пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями [7].

Для оценки соотношения эффективности новых препаратов, которые изучались в однорукавных исследованиях, по сравнению со стандартной терапией используется индекс модуляции роста (grow modulation index – GMI), который рассчитывается как соотношение ВБП на исследуемой терапии к времени до отмены предшествующей терапии. При индексе GMI выше 1,33 различие в эффективности препаратов определяется как клинически значимое. У 65,8% пациентов, получавших энтректиниб, индекс GMI оказался выше 1,33 [5].

Таблица 1. Данные по эффективности энтректиниба в различных выборках пациентов
Table 1. Data on the efficacy of entrectinib in different patient populations

Параметры	Krzakowski, 2022 [3]	Murakami, 2022 [13]	Lu, 2022 [12]
Число пациентов, n	150	10	21
ЧОО, % (95% ДИ)	61,3 (53,1–69,2)	70,0 (34,8–93,3)	81,0 (58,1–94,6)
ПО, %	16,7	20,0	4,8
ЧО, %	44,7	50,0	76,2
СЗ, %	10,0	10,0	4,8
ПЗ, %	12,0	10,0	4,8
Не ПО/ПЗ, %	4,7	0	4,8
Сошел с наблюдения или недоступен для оценки, %	12,0	10,0	4,8
Медиана ДО, мес (95% ДИ)	20,0 (13,2–31,1)	НО (29,4–НО)	НО (29,4–НО)
Медиана ВБП, мес (95% ДИ)	13,8 (10,1–20,0)	33,0 (8,2–НО)	30,3 (30,3–НО)
Медиана ОВ, мес (95% ДИ)	37,1 (27,2–НО)	НО (33,0–НО)	НО (НО)

Примечание. ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессирование заболевания, ДО – длительность ответа.

2. Гетерогенность выборки. Разные локализации и разные гистологические типы опухолей имеют различный прогноз. Кроме того, на исходы лечения могут влиять множество других параметров, таких как возраст и раса пациентов, количество предшествующих линий лечения, общее состояние по шкале ECOG, локализация метастазов, метастатическое поражение ЦНС, коморбидность, геномный контекст опухоли и др. [8].

Обобщенные данные однорукавных корзинных исследований очень зависимы от состава выборки. Опубликованы субанализы по группам опухолей, однако и они не решают проблемы, связанные с гетерогенностью выборки [9, 10]. Так, например, группы «Рак щитовидной железы» и «Саркомы» включают различные гистологические варианты, отличающиеся по течению и стандартам лечения, а дальнейшее деление приводит к тому, что некоторые подгруппы распадутся до единичных наблюдений, на основании которых невозможно сделать статистические выводы.

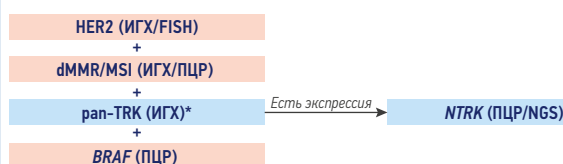
Трудно предсказуемо влияние демографических и клинических характеристик выборки на результаты, например, количество линий предшествующей терапии может отражать как более тяжелые, предлеженные случаи, так и наоборот – медленно текущие заболевания с низкой агрессивностью, при которых больные проходят через множество сменяющих друг друга линий терапии без значительного ухудшения общего состояния [11].

Гетерогенность выборок в корзинных исследованиях приводит к большому разбросу показателей эффективности даже в пределах одного изучаемого препарата, как мы видим это в представленных на конгрессе ESMO-Asia 2022 данных по эффективности энтректиниба в Японии и Китае (табл. 1) [12, 13].

Искажения, связанные с гетерогенностью выборки, усугубляются при попытке сравнения данных исследований различных агностических препаратов между собой, так как невозможно добиться полного соответствия характеристик выборок. Из-за большого количества различных типов опухолей сравнение обязательно потребует сильных допущений относительно прогностической ценности параметров для разных типов опухолей [14]. Кроме того, небольшие размеры выборки, обычно наблюдаемые в испытаниях фазы II, не могут предоставить репрезентативное отражение наблюдаемых тенденций. Таким образом, значительная гетерогенность и малый объем выборок в агностических исследова-

Рис. 1. Рак желчевыводящей системы.
Fig. 1. Biliary cancer.

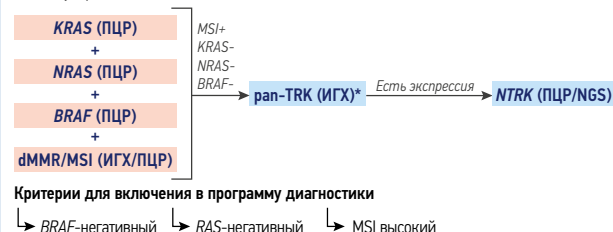
- Рекомендуется тестирование пан-TRK в составе панели тестов для всех пациентов с раком желчевыводящей системы, нуждающихся в системной терапии [16]
- Тестирование данных 4 маркеров выполняется одновременно [16]
- При выявлении экспрессии пан-TRK рекомендуется подтверждение доступным молекулярно-генетическим методом (ПЦП или RNA-NGS) [17]
- Если доступно выполнение широкой панели NGS-исследования, целесообразно провести NGS [16]



*Здесь и далее на рис. 2–6: при доступности теста в учреждении/субъекте.

Рис. 2. Колоректальный рак.
Fig. 2. Colorectal cancer.

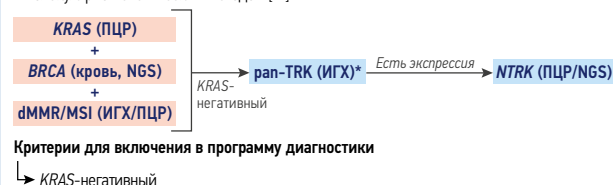
- Рекомендуется тестирование пан-TRK только для пациентов с колоректальным раком с микросателлитной нестабильностью (MSI), у которых отсутствуют мутации *BRAF*, *KRAS*, *NRAS* [18]
- При выявлении экспрессии пан-TRK рекомендуется подтверждение доступным молекулярно-генетическим методом [17]



Критерии для включения в программу диагностики
↳ *BRAF*-негативный ↳ *RAS*-негативный ↳ MSI высокий

Рис. 3. Рак поджелудочной железы.
Fig. 3. Pancreatic cancer.

- Рекомендуется тестирование пан-TRK только для пациентов, у которых отсутствуют мутации *KRAS* [19]
- При выявлении экспрессии пан-TRK рекомендуется подтверждение доступным молекулярно-генетическим методом [17]



Критерии для включения в программу диагностики
↳ *KRAS*-негативный

Рис. 4. Немелкоклеточный рак легкого.
Fig. 4. Non-small cell lung cancer.

- Если доступно выполнение широкой панели NGS-исследования, целесообразно провести NGS [20]



Критерии для включения в программу диагностики
↳ *EGFR*-отрицательный ↳ *ALK*-отрицательный ↳ *ROS1*-отрицательный

Рис. 5. Рак щитовидной железы.
Fig. 5. Thyroid cancer.

- Тестирование пан-TRK рекомендуется для пациентов:
 - с папиллярным и низкодифференцированным раком щитовидной железы и рефрактерных к терапии радиоактивным йодом
 - с недифференцированным раком щитовидной железы [21]
- При выявлении экспрессии пан-TRK рекомендуется подтверждение доступным молекулярно-генетическим методом [17]



Критерии для включения в программу диагностики
↳ *BRAF*- или неизвестный

Рис. 6. Гастроинтестинальные стромальные опухоли.
Fig. 6. Gastrointestinal stromal tumor.

- Рекомендуется тестирование *NTRK* для пациентов, у которых отсутствуют мутации *c-KIT* и *PDGFRA* [25]
- Тестирование должно быть выполнено молекулярно-генетическим методом (ПЦП/NGS), ИГХ в случае ГИСО не применимо, так как опухоли имеют физиологическую экспрессию TRK [23]



Критерии для включения в программу диагностики
↳ Без мутаций *c-KIT* ↳ Без мутаций *PDGFRA*

ниях ограничивают возможности не прямых сравнений и увеличивают вероятность ошибок и получения нерепрезентативных результатов [14]. Необходимы дальнейшие клинические исследования, накопление опыта и данных реальной клинической практики.

Профиль безопасности энтректиниба

Опубликованы данные по безопасности в общей выборке пациентов (n=626 пациентов; 583 взрослых, 43 ребенка). Почти у всех пациентов (99,2%) отмечено одно или более нежелательное явление (НЯ) любой степени, у 92% – одно и более связанное с лечением НЯ (СЛНЯ). СЛНЯ – в основном 1–3-й степени тяжести; наиболее часто встречались диспепсия (35,9%), диарея (25,9%), утомляемость (28,8%) и набор массы тела (27,3%). СЛНЯ ≥3-й степени зарегистрированы у 38% пациентов.

Серьезные СЛНЯ зарегистрированы у 11,5% пациентов. Наиболее частыми оказались НЯ со стороны нервной системы (включая головокружение и когнитивные расстройства), о которых сообщалось у 9 пациентов (4,7%; 9/193) из выборки больных с *NTRK*-перестроенными опухолями.

Большинство СЛНЯ являлись обратимыми и купировались после перерыва в терапии или снижения дозы энтректиниба.

В выборке пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями СЛНЯ, приведшие к снижению дозы, отмечены у 25,4% пациентов, а медиана интенсивности дозы на протяжении всего времени лечения составила 91,3% (интерквартильный размах – 65,9–99,6). Наиболее частыми СЛНЯ, приводящими к снижению дозы, стали головокружение (4,1%), анемия (2,6%), утомляемость, повышение уровня креатинина в крови (по 2,1%). Шестнадцать пациентов (8,3%) из выборки пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями прекратили прием энтректиниба из-за СЛНЯ [1].

Опыт применения энтректиниба в РФ

В рамках программы дорегистрационного доступа AG40858 в РФ энтректиниб получали 7 взрослых пациентов: 1 пациентка с *ROS1*+ *HMP1* и 6 пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями (2 пациента с секреторным раком слюнной железы и по 1 пациенту со следующими типами опухолей: *HMP1*, глиома, рак щитовидной железы, рак молочной железы).

В рамках экспертного совета представлен клинический случай применения энтректиниба у пациентки 64 лет с секреторным раком молочной железы с перестройкой генов *ETV6-NTRK3*. Пациентка имела множественные метаста-

Рис. 7. Секреторный рак молочной железы.
Fig. 7. Secretory breast cancer.

- Рекомендуется тестирование *NTRK* [22]
- При доступности в учреждении рап-TRK ИГХ-тест может быть использован в качестве диагностического [23]

Рис. 8. Секреторный рак слюнных желез.
Fig. 8. Secretory cancer of the salivary glands.

- Рекомендуется тестирование *NTRK* [22]
- При доступности в учреждении рап-TRK ИГХ-тест может быть использован в качестве диагностического [23]

NTRK (ПЦР)

Критерии для включения в программу диагностики

- Секреторная карцинома (MASC – mammary analogue secretory carcinoma)
- Мукозипидермоидная карцинома
- Низкодифференцированная карцинома
- Ацинарно-клеточная карцинома

Критерии исключения из программы диагностики

- Протоковый рак
- Аденокистозный рак

Рис. 9. Саркома.
Fig. 9. Sarcoma.

- Тестирование *NTRK* рекомендуется для пациентов с саркомой матки и саркомой мягких тканей:
 - веретенноклеточные опухоли, включая лейомиосаркомы
 - опухоли неуточненного типа, с неясной дифференцировкой [24]
- При доступности рап-TRK в учреждении ИГХ-тест может быть сделан в качестве диагностического (кроме лейомиосарком, для которых характерна нативная экспрессия TRK) [24]

Рис. 10. Глиомы низкой степени злокачественности.
Fig. 10. Low-grade gliomas.

- Рекомендуется тестирование *NTRK* для пациентов с глиомами низкой степени злокачественности, у которых нет известных драйверных мутаций [17]
- Тестирование должно быть выполнено молекулярно-генетическим методом (ПЦП/NGS), ИГХ в случае опухолей ЦНС не применимо, так как опухоли имеют физиологическую экспрессию TRK [23]

NTRK (ПЦП/NGS)

Критерии для включения в программу диагностики

- Без мутаций *BRAF*

зы в легких, наибольшие очаги диаметром 11 и 6 мм, а также очаг в левой височной доле диаметром 1 см. Пациентка с мая 2022 г. принимает энтректиниб в дозировке 600 мг/сут (3 капсулы по 200 мг 1 раз в день). На контрольном обследовании через 3 мес после начала лечения отмечено уменьшение таргетного очага в легком до 4 мм и полный ответ в ЦНС. Через 6 мес после начала лечения достигнут полный ответ по RECIST 1.1, сохраняющийся на данный момент (11+ мес). Из НЯ отмечены макулопапулезная сыпь 3-й степени, повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы 1-й степени, нейтропения 2-й степени, дисгевзия 1-й степени, синдром задержки жидкости 1 ст. (номер сообщения о НЯ FU1 RU22676). На момент написания данной резолюции описанные НЯ купированы, пациентка продолжает прием энтректиниба в полной дозировке.

Диагностика *NTRK*

Тестирование *NTRK* целесообразно для определенных групп пациентов, так как поможет обеспечить врача необходимой информацией для выбора терапии для конкретного пациента.

Тестирование рекомендовано для пациентов, удовлетворяющих следующим критериям:

1. Пациенты с местно-распространенными, метастатическими или неоперабельными солидными опухолями, которым требуется системная терапия.
2. Без драйверных мутаций. Перестройки генов *NTRK* являются взаимоисключающими с большинством других драйверных генетических нарушений, таких как мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, *EGFR*, *c-KIT*, *HER2*. Если выявлены драйверные мутации, тестирование *NTRK* не целесообразно.

3. ECOG 0-2. Допускается состояние средней тяжести (или ECOG-3) в случае, когда тяжесть состояния обусловлена потенциально устранимой причиной (например, болевым синдромом или неврологической симптоматикой, связанной с метастазами в ЦНС, или переломами костных структур и т.д.).

Описана группа опухолей, для которых транслокация гена *NTRK* является патогномоничной и встречается более чем в 90% случаев, у взрослых к ним относят секреторную карциному молочной железы/слюнных желез. Пациентов с данными гистологическими подтипами следует направлять на тестирование на наличие транслокаций в генах *NTRK* в первую очередь.

Иммуногистохимический (ИГХ) скрининг необходим для всех опухолей, для которых данное тестирование при-

менимо. Реагенты VENTANA рап-TRK зарегистрированы на территории РФ².

Исключения: опухоли нейrogenной дифференцировки (первичные опухоли ЦНС, карциномы, мелкоклеточный рак, карцинома Меркеля, феохромоцитомы, аденокортикальный рак, ГИСО и т.д.), лейомиосаркома, аденокистозный рак. Данные типы опухолей имеют физиологическую экспрессию TRK, поэтому ИГХ-исследование не применимо [15].

Обязательно применение молекулярно-генетических методов для выявления перестроек генов *NTRK*. Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦП) и NGS-исследование являются предпочтительными. Тестирование может быть выполнено в рамках программы при поддержке АО «Рош-Москва».

Дополнительные критерии по нозологиям представлены на рис. 1–10.

Заключение

NTRK-перестроенные опухоли являются редкой находкой, при которой таргетная терапия энтректинибом демонстрирует стойкие и длительные системные и интракраниальные ответы. Линия терапии, в которой целесообразно назначение энтректиниба в лечении конкретного пациента с *NTRK*-перестроенной опухолью, должна определяться в рамках врачебного консилиума с учетом возможностей и потенциальной эффективности стандартной терапии. Назначение TRK-ингибитора сразу после выявления мутации может быть рассмотрено для типов опухолей, для которых ограничены варианты эффективных стандартных опций лечения, таких как рак поджелудочной железы, рак слюнной железы, саркомы матки и мягких тканей. Тестирование *NTRK* целесообразно для определенных групп пациентов и должно шире применяться в клинической практике.

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.

²Реагент VENTANA рап-TRK (EP17341) Assay для качественного иммуногистохимического выявления С-концевой области протеинов А, В и С тропомин-рецепторного киназы для диагностики in vitro на иммуногистохимических срезах BenchMark. №РЗН 2021/14900 от 27.07.2021.

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.

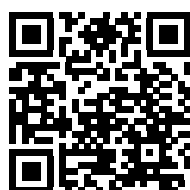
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Demetri GD. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2022;28(7):1302-12.
- Fischer H. Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. *Neuro-Oncology.* 2020;22(6):819-29.
- Krzakowski M. Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl.):3099.
- Lozano-Ortega G. Tumour-specific randomized controlled trials in rare oncogene-driven cancers: asking for the impossible. *Personalized & Precision Medicine – Methodological & Statistical Research.* 2019;22(3):838-9.
- Krebs MG. Intrapatient comparisons of efficacy in a single-arm trial of entrectinib in tumour-agnostic indications. *ESMO Open.* 2021;6(2):1-9.
- Doebele RC. Comparative effectiveness analysis between entrectinib clinical trial and crizotinib real-world data in ROS1+ NSCLC. *J Comp Eff Res.* 2021;10(17):1271-82.
- Krebs MG, Blay JY, Le Tourneau C, et al. Intrapatient comparisons of efficacy in a single-arm trial of entrectinib in tumour-agnostic indications. *ESMO Open.* 2021;6(2):1-9.
- Brogaart N. Health technology assessment challenges associated with tumour-agnostic therapies: learnings from the assessments of entrectinib and larotrectinib. OHE Consulting Report, London: Office of Health Economics, 2021.
- Bowles D. Entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) thyroid cancer: Updated data from startkr-2. Endocrine Abstracts, 2022.
- Goto K. An updated analysis of the clinical efficacy and safety of entrectinib in NTRK fusion-positive (NTRK-fp) sarcoma. Japanese Orthopaedic Association – 54th Annual Musculoskeletal Tumor Meeting, 2021.
- Ogale S, Zerbin CEH, Antoniou M, Freund R. A response to "The potential long-term comparative effectiveness of larotrectinib and entrectinib for second-line treatment of trk fusionpositive metastatic lung cancer. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(12):1616-7.
- Lu S. Updated analysis of entrectinib in a subset of Chinese (mainland China, Hong Kong, Taiwan) patients with NTRK fusion-positive (fp) solid tumours and ROS1-fp non-small cell lung cancer (NSCLC). *ESMO-Asia.* 2022:264P.
- Murakami H. Entrectinib in Japanese patients with locally advanced/metastatic ROS1 fusion-positive (fp) NSCLC and NTRK-fp solid tumours. *ESMO-ASIA.* 2022:390P.
- Murphy P. Modelling approaches for histology-independent cancer drugs to inform NICE appraisals: a systematic review and decision-framework. *Health Technol Assess.* 2021;25(76).
- Hechtman JF. NTRK insights: best practices for pathologists. *Modern Pathol.* 2022;35:298-305.
- Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(2):127-40.
- Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2019;30(9):1417-27.
- Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32.
- Sohal D, Kennedy EB, Cinar P, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3217-30.
- Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1491-505.
- Haddad RD, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(8):925-51.
- Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol.* 2020;31(7):861-72.
- Conde E, Hernandez S, Sanchez E, et al. Pan-TRK Immunohistochemistry: An Example-Based Practical Approach to Efficiently Identify Patients With NTRK Fusion Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(8):1031-40.
- Siozopoulou V, Smits E, De Winne K, et al. NTRK Fusions in Sarcomas: Diagnostic Challenges and Clinical Aspects. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(3):478.
- Klug LR, Khosroyani HM, Kent JD, Heinrich MC. New treatment strategies for advanced-stage gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(5):328-41.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Мембранные (CD8⁺PD-1⁺ и CD4⁺PD-1⁺) и растворимые (sPD-1 и sPD-L1) формы контрольных точек иммунитета у больных меланомой, раком молочной железы и раком слизистой оболочки полости рта

Т.Н. Заботина[✉], А.И. Черткова, А.А. Борунова, Н.Е. Кушлинский, Е.С. Герштейн, Е.Н. Захарова, Э.К. Шоуа, В.Т. Циклаури, И.В. Самойленко, М.В. Хорошилов, З.Г. Кадагидзе

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

Аннотация

Обоснование. PD-1-/PD-L1-путь занимает важное место в ускользании опухоли от иммунологического надзора. Помимо мембранных форм PD-1 и PD-L1 существуют растворимые варианты (soluble) – sPD-1 и sPD-L1. Как мембранные, так и растворимые формы обладают иммунорегуляторными свойствами и могут воздействовать на функцию и количество различных популяций иммунных клеток.

Цель. Изучить взаимосвязь процентного содержания мембранных (CD8⁺PD-1⁺ и CD4⁺PD-1⁺ лимфоцитов) и растворимых форм (sPD-1 и sPD-L1) с уровнем основных эффекторных и регуляторных популяций лимфоцитов периферической крови (ПК) и лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TILs), до лечения.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с меланомой, раком молочной железы и раком слизистой оболочки полости рта. Методом проточной цитофлуориметрии определяли процентное содержание клеток основных популяций лимфоцитов ПК и TILs. Концентрации белков sPD-1 и sPD-L1 исследовали в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. В ПК и опухолевой ткани уровень CD8⁺PD-1⁺ клеток был взаимосвязан с определенными популяциями CD8 лимфоцитов, в ПК у больных меланомой – с популяциями CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ и регуляторных CD8⁺CD11b⁺CD28⁻ Т-клеток, у больных раком молочной железы – с популяцией CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ лимфоцитов, в опухолевой ткани у всех исследованных больных – с популяцией регуляторных CD8⁺CD11b⁺CD28⁻ Т-клеток. Подтверждены иммунорегуляторные свойства растворимых форм sPD-1 и sPD-L1: показана положительная взаимосвязь уровня данных маркеров с процентным содержанием супрессорных CD8⁺CD11b⁺CD28⁻ Т-клеток и отрицательная – с процентным содержанием CD8 лимфоцитов и CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ цитотоксических/памяти Т-клеток, В-клеток и активированных CD25 лимфоцитов.

Заключение. Результаты проведенного исследования могут внести определенный вклад в изучение прогностической значимости мембранных и растворимых форм PD-1 и PD-L1 с учетом особенностей их взаимосвязи с супрессорными и эффекторными популяциями лимфоцитов системного и локального иммунитета.

Ключевые слова: меланома, рак молочной железы, рак слизистой оболочки полости рта, лимфоциты периферической крови, инфильтрирующие опухоль лимфоциты, CD8⁺PD-1⁺, CD4⁺PD-1⁺, sPD-1, sPD-L1

Для цитирования: Заботина Т.Н., Черткова А.И., Борунова А.А., Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Захарова Е.Н., Шоуа Э.К., Циклаури В.Т., Самойленко И.В., Хорошилов М.В., Кадагидзе З.Г. Мембранные (CD8⁺PD-1⁺ и CD4⁺PD-1⁺) и растворимые (sPD-1 и sPD-L1) формы контрольных точек иммунитета у больных меланомой, раком молочной железы и раком слизистой оболочки полости рта. Современная Онкология. 2023;25(3):301–307. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202443

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Заботина Татьяна Николаевна** – д-р биол. наук, зав. отд. клинико-лабораторной диагностики, и.о. зав. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: tatzabotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7631-5699; SPIN-код: 8628-9705

Черткова Антонина Ивановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: antcher@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9146-5986; SPIN-код: 6083-2870

Борунова Анна Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: borunova-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1854-3455; SPIN-код: 1865-1417

Кушлинский Николай Евгеньевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: biochimia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3898-4127; SPIN-код: 6225-1487

Герштейн Елена Сергеевна – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: esgershtein@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3321-801X; SPIN-код: 5317-1433

Захарова Елена Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: zakharovaen@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2790-6673; SPIN-код: 9334-0459

Шоуа Эсма Константиновна – врач-онколог лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: essfi res@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3937-474X; SPIN-код: 5928-1121

[✉]**Tatiana N. Zabotina** – D. Sci. (Biol.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: tatzabotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7631-5699; SPIN code: 8628-9705

Antonina I. Chertkova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: antcher@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9146-5986; SPIN code: 6083-2870

Anna A. Borunova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: borunova-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1854-3455; SPIN code: 1865-1417

Nikolay E. Kushlinskii – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: biochimia@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3898-4127; SPIN code: 6225-1487

Elena S. Gershtein – D. Sci. (Biol.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: esgershtein@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3321-801X; SPIN code: 5317-1433

Elena N. Zakharova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: zakharovaen@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2790-6673; SPIN code: 9334-0459

Esma K. Shoua – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: essfi res@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3937-474X; SPIN code: 5928-1121

Membrane (CD8⁺PD-1⁺ and CD4⁺PD-1⁺) and soluble (sPD-1 and sPD-L1) forms of immune checkpoints in melanoma, breast cancer, and oral mucosal cancer patients: A observational study

Tatiana N. Zabolina✉, Antonina I. Chertkova, Anna A. Borunova, Nikolay E. Kushlinskii, Elena S. Gershtein, Elena N. Zakharova, Esma K. Shoua, Vasily T. Tsiklauri, Igor V. Samoylenko, Maxim V. Khoroshilov, Zaira G. Kadagidze

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Background. The PD-1/PD-L1 pathway plays an important role in tumor evasion from immunological surveillance. In addition to the membrane forms of PD-1 and PD-L1, there are soluble variants: sPD-1 and sPD-L1. Both membrane and soluble forms have immunoregulatory properties and can affect the function and number of different immune cell populations.

Aim. To study the relationship between the initial level of CD8⁺PD-1⁺ and CD4⁺PD-1⁺ lymphocytes and soluble forms of sPD-1 and sPD-L1 with the percentage of the main effector and regulatory populations of peripheral blood (PB) lymphocytes and tumor-infiltrating lymphocytes.

Materials and methods. The study included melanoma, breast cancer and the oral mucosa cancer patients. The percentage of cell populations of PB lymphocytes and tumor-infiltrating lymphocytes was determined by flow cytometry before treatment. The concentrations of sPD-1 and sPD-L1 proteins were studied in blood serum using enzyme immunoassay.

Results. The relationship of the level of CD8⁺PD-1⁺ cells with certain populations of CD8-lymphocytes in PB and tumor tissue was found. In the PB of melanoma patients with CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ and CD8⁺CD11b⁺CD28⁻ T cells, in breast cancer patients with a population of CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ lymphocytes. In the tumor tissue of all patients there was a positive correlation with a population of regulatory CD8⁺CD11b⁺CD28⁻ T cells. The immunoregulatory properties of sPD-1 and sPD-L1 were confirmed. Both sPD-1 and sPD-L1 levels were positively correlated with the number of suppressor CD8⁺CD11b⁺CD28⁻ T cells and negatively with the level of CD8 lymphocytes, CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ cytotoxic/memory T cells, B cells and activated CD25 lymphocytes.

Conclusion. The results of the study can make a certain contribution to the study of the prognostic significance of membrane and soluble forms of PD-1 and PD-L1, taking into account the peculiarities of their relationship with suppressor and effector populations of lymphocytes of systemic and local immunity.

Keywords: melanoma, breast cancer, cancer of the oral mucosa, peripheral blood lymphocytes, tumor-infiltrating lymphocytes, CD8⁺PD-1⁺, CD4⁺PD-1⁺, sPD-1, sPD-L1

For citation: Zabolina TN, Chertkova AI, Borunova AA, Kushlinskii NE, Gershtein ES, Zakharova EN, Shoua EK, Tsiklauri VT, Samoylenko IV, Khoroshilov MV, Kadagidze ZG. Membrane (CD8⁺PD-1⁺ and CD4⁺PD-1⁺) and soluble (sPD-1 and sPD-L1) forms of immune checkpoints in melanoma, breast cancer, and oral mucosal cancer patients: A observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):301–307. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202443

Введение

Опухолевый рост сопровождается как развитием системного иммунного ответа, так и формированием опухолевого микроокружения (локального иммунного ответа), который с помощью различных иммуносупрессивных факторов дезорганизует иммунную систему и обеспечивает ускользание опухоли от иммунологического надзора. Рецептор PD-1 и его лиганд PD-L1 занимают важное место в этом процессе. Взаимодействие PD-1/PD-L1 приводит к подавлению активации и пролиферации антигенспецифических Т-лимфоцитов, нарушению продукции цитокинов, подавлению иммунных ответов и в конечном итоге – к гибели активированных Т-клеток. PD-1 экспрессируется на активированных

Т-, В-клетках, моноцитах, дендритных клетках, регуляторных Т-клетках и естественных Т-киллерах, а PD-L1 – на опухолевых клетках, покоящихся Т-, В-клетках, дендритных клетках и макрофагах [1, 2]. Использование блокаторов контрольных точек иммунитета PD-1/PD-L1 в настоящее время – один из наиболее эффективных иммунотерапевтических методов лечения опухолей. Блокада PD-1/PD-L1-пути повышает противоопухолевую активность эффекторных Т-клеток и увеличивает выживаемость пациентов [1–3]. Показано, что ответ на анти-PD-1/PD-L1-терапию зависит не только от свойств опухолевых клеток, но в значительной степени – от микроокружения опухоли, жизненно важным компонентом которого являются лимфоциты, инфильтрую-

Информация об авторах / Information about the authors

Циклаури Василий Тамазиевич – врач-онколог хирургического отделения №10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: Tvtsiklauri@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3090-695X; SPIN-код: 7693-1163

Самойленко Игорь Вячеславович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: i.samoylenko@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-7150-5071; SPIN-код: 3691-8923

Хорошилов Максим Викторович – врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №1) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: maximkhoroshilov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3770-5173

Кадагидзе Заира Григорьевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: kad-zaira@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0058-0987; SPIN-код: 5799-8977

Vasily T. Tsiklauri – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: Tvtsiklauri@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3090-695X; SPIN code: 7693-1163

Igor V. Samoylenko – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: i.samoylenko@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-7150-5071; SPIN code: 3691-8923

Maxim V. Khoroshilov – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: maximkhoroshilov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3770-5173

Zaira G. Kadagidze – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kad-zaira@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0058-0987; SPIN code: 5799-8977

Таблица 1. Корреляционная взаимосвязь уровня некоторых популяций лимфоцитов ПК больных меланомой, РМЖ и РСОР с CD8 ⁺ CD279 ⁺ и CD4 ⁺ CD279 ⁺ Т-клетками			
Table 1. Correlation between the level of some populations of peripheral blood lymphocytes (PBL) in patients with melanoma, breast cancer (BC), and cancer of the oral mucosa with CD8 ⁺ CD279 ⁺ and CD4 ⁺ CD279 ⁺ T cells			
Показатель, %	n	ρ (95% ДИ)*	p**
Меланома			
<i>С CD8⁺CD279⁺</i>			
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	10	0,842 (0,403; 1,000)	0,002
CD8 ⁺ CD11b ⁺ CD28 ⁺	10	0,867 (0,263; 1,000)	0,002
CD8 ⁺ CD11b ⁺ CD28 ⁻	10	0,883 (0,526; 1,000)	0,002
РМЖ			
<i>С CD8⁺CD279⁺</i>			
CD8 ⁺ CD11b ⁺ CD28 ⁺	69	0,320 (0,082; 0,538)	0,007
CD4 ⁺ CD25 ⁺	69	0,403 (0,185; 0,560)	0,001
CD4 ⁺ CD279 ⁺	69	0,606 (0,398; 0,765)	0,000
sPD-L1	69	-0,361 (-0,536; -0,143)	0,002
РСОР			
<i>С CD8⁺CD279⁺</i>			
CD4 ⁺ CD279 ⁺	18	0,744 (0,407; 0,895)	0,000

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 и 5: *коэффициент корреляции Спирмена, **статистическая значимость.

шие опухоль (TILs) [4–6]. Наиболее значимая роль в непосредственном уничтожении опухолевых клеток отводится CD8 TILs, высокое содержание которых при ряде опухолей связано с увеличением продолжительности жизни пациентов [7]. Недавние исследования продемонстрировали то, что, помимо мембранных форм, существуют растворимые варианты (soluble) – sPD-1 и sPD-L1. Они могут образовываться в результате 2 процессов: гидролитического отщепления внеклеточного домена мембраносвязанной молекулы или альтернативного сплайсинга мРНК этой нативной мембранной формы [8]. Показано, что при различных новообразованиях уровень растворимых маркеров в периферической крови (ПК) может иметь важное прогностическое значение [9, 10]. Повышение уровня sPD-1 после лечения по сравнению с исходными значениями может указывать на благоприятное течение заболевания [11, 12]. В то же время высокие уровни sPD-1 и sPD-L1 до лечения предсказывают снижение выживаемости пациентов при многих вариантах солидных опухолей [10, 13]. Растворимые варианты, как и мембранные формы PD-1 и PD-L1, обладают иммунорегуляторными свойствами и могут воздействовать как на функцию, так и на количество различных популяций иммунных клеток [14, 15]. В связи с этим исследование взаимосвязи уровня CD8 и CD4 лимфоцитов, экспрессирующих PD-1, и растворимых форм sPD-1 и sPD-L1 с эффекторными и регуляторными популяциями лимфоцитов представляется актуальным.

Цель исследования – изучение взаимосвязи исходного (до лечения) уровня CD8⁺PD-1⁺, CD4⁺PD-1⁺ лимфоцитов и растворимых форм sPD-1 и sPD-L1 с процентным содержанием основных эффекторных и регуляторных популяций лимфоцитов ПК и TILs.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование включены пациенты с диссеминированной меланомой (III–IV стадия; Ме возраста – 64,5 года; n=10), раком молочной железы (РМЖ, все подтипы опухоли; I–III стадия; Ме возраста – 48 лет; n=69) и

Таблица 2. Корреляционная взаимосвязь уровня некоторых популяций TILs больных меланомой, РМЖ и РСОР с CD8 ⁺ CD279 ⁺ и CD4 ⁺ CD279 ⁺ Т-клетками			
Table 2. Correlation of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma, BC, and oral mucosal cancer patients with CD8 ⁺ CD279 ⁺ and CD4 ⁺ CD279 ⁺ lymphocytes			
Показатель, %	n	ρ (95% ДИ)*	p**
Меланома			
<i>С CD8⁺CD279⁺</i>			
CD8 ⁺ CD11b ⁺ CD28 ⁻	10	0,845 (0,393; 1,000)	0,002
<i>С CD4⁺CD279⁺</i>			
CD4 ⁺ CD25 ⁺	10	0,857 (0,346; 1,000)	0,002
РМЖ			
<i>С CD8⁺CD279⁺</i>			
CD3 ⁺ CD8 ⁺	44	0,436 (0,056; 0,722)	0,003
CD8 ⁺ CD11b ⁺ CD28 ⁻	41	0,497 (0,183; 0,713)	0,001
CD4 ⁺ CD279 ⁺	48	0,606 (0,373; 0,757)	0,000
<i>С CD4⁺CD279⁺</i>			
CD4 ⁺ CD25 ⁺	40	0,507 (0,228; 0,710)	0,001
РСОР			
<i>С CD8⁺CD279⁺</i>			
CD8 ⁺ CD11b ⁺ CD28 ⁻	11	0,782 (0,408; 0,923)	0,004

раком слизистой оболочки полости рта (РСОР, I–IV стадия; Ме возраста – 58 лет; n=19). Все больные проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Больные меланомой получали иммунотерапию, больные РСОР – хирургическое лечение с последующей радио-/химиотерапией, больные РМЖ – неоадьювантную терапию в стандартном режиме в соответствии с подтипом опухоли с последующим хирургическим лечением.

Иммунологические исследования. До начала лечения у больных определяли субпопуляционный состав лимфоцитов ПК и опухолевой ткани (Core-биопсия или операционный материал). У пациентов с меланомой материал получен из образования в мягких тканях (n=4) и метастатических лимфоузлов (n=6). Поскольку статистически значимых различий в субпопуляционном составе лимфоцитов между этими пациентами не было, их объединили в одну группу. Из ПК и клеточной суспензии, полученной из опухолевой ткани, выделяли лимфоциты по параметрам светорассеяния и экспрессии CD45. Проводили 2-, 3- и 4-цветное окрашивание клеток с использованием моноклональных антител (BD Biosciences, Becton Coulter) к поверхностным [CD3, CD4, CD8, CD28, CD11b, HLA-DR, CD25, CD16, CD56, CD19, CD127, PD-1 (CD279)] и внутриклеточному (Perforin) маркерам лимфоцитов. Процентное содержание лимфоцитов ПК и TILs определяли методом проточной цитофлуориметрии на 5-параметровом проточном цитофлуориметре аналитического типа (FACSCalibur, Becton Dickinson, США) [16]. В составе CD45⁺CD8⁺ лимфоцитов исследовали различия в процентном содержании CD8⁺CD11b⁺CD28⁻ (эффекторы), CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ (наивные), CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ (цитотоксические/памяти) и CD8⁺CD11b⁺CD28⁻ (регуляторные) Т-клеток в ПК и опухоли и влияние на уровень этих популяций растворимых форм sPD-1 и sPD-L1. Концентрации белков sPD-1 и sPD-L1 исследовали в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа Human PD-L1 Platinum ELISA, Human PD-1 ELISA kit (Affimetrix, eBioscience, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000Advance (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия). Содержание маркеров выражали в пикограммах (пг) на 1 мл сыворотки крови [8, 9].

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 7.0. Для установления характера распределения показателей при $p < 0.05$ использовали критерий Шапиро–Уилка, при $p \geq 0.05$ – Колмогорова–Смирнова. В связи с тем, что сравниваемые группы различались по виду распределения показателей, для характеристики каждой выборки использовали медиану (Me) и квартили (25 и 75-й процентиля), а для определения статистической значимости различий между группами – непараметрические критерии: для независимых групп двусторонний U-критерий Манна–Уитни (U); для зависимых групп (ПК и опухоль; до и после лечения) – критерий знаковых рангов Вилкоксона. Взаимосвязь между показателями определяли с помощью корреляционного анализа Спирмена [коэффициент корреляции r и 95% доверительный интервал r (95% ДИ)]. Значение вероятности $p = 0,05$.

Результаты

Проведенное исследование показало, что у больных меланомой в ПК уровень $CD8^+CD279^+$ Т-лимфоцитов положительно коррелировал с процентным содержанием $CD3^+HLA-DR^+$, $CD8^+CD11b^+CD28^+$ и $CD8^+CD11b^+CD28^-$ Т-клеток. У больных РМЖ эти клетки положительно коррелировали с активированными $CD4^+CD25^+$ лимфоцитами и с $CD8^+CD11b^+CD28^+$ популяцией (табл. 1). При РМЖ в ПК и опухоли и при РСОПР в ПК наблюдалась положительная взаимосвязь $CD8^+CD279^+$ и $CD4^+CD279^+$ друг с другом (табл. 1 и 2).

В опухолевой ткани отмечалась положительная взаимосвязь между повышением уровня $CD8^+CD279^+$ лимфоцитов у больных меланомой, РМЖ и РСОПР и увеличением процентного содержания $CD8^+CD11b^+CD28^-$ Т-клеток. Наблюдалась корреляция $CD4^+CD279^+$ лимфоцитов с активированными $CD4^+CD25^+$ Т-клетками (см. табл. 2).

Влияние уровня растворимых форм sPD-L1 и sPD-1 в сыворотке крови больных на популяции лимфоцитов обнаружено только при РМЖ и РСОПР (табл. 3 и 4).

При РМЖ на фоне более высокой концентрации ($\geq Me$) sPD-L1 отмечалось увеличение процентного содержания $CD8^+CD11b^+CD28^-$ лимфоцитов и снижение уровня $CD8^+CD11b^+CD28^+$ Т-клеток в составе CD8 лимфоцитов (см. табл. 3). У больных РСОПР повышенный уровень sPD-L1 ($\geq Me$), как и при РМЖ, сочетался с повышенным процентом $CD8^+CD28^+CD11b^-$ Т-клеток в ПК и снижением общего числа CD8 клеток (см. табл. 4). При РМЖ и РСОПР отмечена отрицательная взаимосвязь концентрации растворимой формы sPD-1 с процентным содержанием лимфоцитов ПК, экспрессирующих эту молекулу ($CD8^+CD279^+$ и $CD4^+CD279^+$); см. табл. 3 и 4.

Исследование функционального потенциала CD8 популяций лимфоцитов показало, что в ПК $CD8^+Perforin^+$ клетки статистически значимо положительно коррелировали с $CD8^+CD11b^+CD28^-$ Т-лимфоцитами только при РМЖ и РСОПР (табл. 5, а), а в опухолевой ткани – только при меланоме (см. табл. 5, б). Взаимосвязь $CD8^+CD11b^+CD28^+$ лимфоцитов с $CD8^+Perforin^+$ популяцией во всех случаях отсутствовала (см. табл. 5).

Процентное содержание эффекторных $CD8^+CD11b^+CD28^-$ Т-клеток у всех исследованных больных в составе TILs было снижено, а регуляторных $CD8^+CD11b^+CD28^+$ Т-лимфоцитов – повышено по сравнению с ПК. В составе TILs процентное содержание $CD8^+PD-1^+$ лимфоцитов также было значительно выше, чем в ПК (табл. 6).

У 7 пациентов с меланомой и 8 пациентов с РМЖ исследовали уровень растворимых форм sPD-L1 и sPD-1 до и после лечения (табл. 7).

У больных меланомой после лечения отмечалось повышение уровня sPD-L1 и sPD-1 по сравнению с исходными показателями (см. табл. 7). Наиболее значительным было повышение уровня sPD-1: медиана возросла в 4 раза. У пациентов с РМЖ изменения этих маркеров после лечения не наблюдалось. У больных РСОПР растворимые формы исследовали только до лечения.

Таблица 3. Процентное содержание популяций лимфоцитов ПК в зависимости от уровня sPD-L1 и sPD-1 в сыворотке крови больных РМЖ
Table 3. Percentage of PBL populations depending on the level of sPD-L1 and sPD-1 in the blood serum of BC patients

Лимфоциты ПК, %	РМЖ		
	Me (квартили), пг/мл*		p***
	sPD-L1<Me**, n=35	sPD-L1≥Me**, n=35	
CD19	5,3 (1,1–7,3)	1,3 (0,6–5,0)	0,006
CD25	22,7 (15,4–29,8)	17,0 (14,2–21,1)	0,016
CD8*CD11b-CD28-	5,9 (3,4–8,3)****	9,1 (5,7–15,6)****	0,015
CD8*CD11b+CD28+	10,3 (6,7–14,0)****	7,1 (5,2–10,1)****	0,030
CD8*CD279+	3,3 (1,0–5,4)	1,6 (0,7–3,0)	0,028
sPD-1, пг/мл	44,3 (32,5–54,7)	54,2 (49,2–99,7)	0,000
Показатель	sPD-1<Me** n=35	sPD-1≥Me** n=35	p
CD19	5,7 (1,2–8,4)	1,2 (0,6–3,8)	0,000
CD25	22,5 (16,2–29,8)	17,5 (14,3–21,2)	0,027
CD8*CD11b-CD28-	5,9 (3,3–8,1)****	9,8 (5,7–15,2)****	0,005
sPD-L1, пг/мл	6,1 (4,8–7,3)	8,4 (6,7–11,0)	0,000

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: *медиана (25 и 75-й процентиля), **Me sPD-L1=7,0 пг/мл, Me sPD-1=49,7 пг/мл, ***статистическая значимость, ****данные представлены в виде процентного содержания популяции в составе CD8 лимфоцитов.

Таблица 4. Процентное содержание популяций лимфоцитов ПК в зависимости от уровня sPD-L1 и sPD-1 в сыворотке крови больных РСОПР
Table 4. Percentage of PBL populations depending on the level of sPD-L1 and sPD-1 in the blood serum of oral mucosal cancer patients

PCOPP			
Лимфоциты ПК, %	Me (квартили), пг/мл*		
	sPD-L1<Me**, n=9	sPD-L1≥Me**, n=10	p***
CD8	33,4 (30,0–36,5)	26,7 (22,8–28,4)	0,010
CD8*CD28-CD11b-	5,3 (4,0–7,1)****	7,9 (7,0–10,3)****	0,035
sPD-1, пг/мл	49,7 (44,8–61,4)	67,1 (38,5–90,3)	0,000
	sPD-1<Me**, n=9	sPD-1≥Me**, n=10	
CD8*CD279+	4,6 (3,2–6,3)	0,85 (0,5–2,7)	0,015
CD4*CD279+	7,1 (5,9–9,1)	4,1 (2,3–4,4)	0,015
sPD-L1, пг/мл	6,8 (6,3–8,4)	8,9 (5,8–13,4)	0,000

Обсуждение

Проведенное исследование посвящено изучению взаимосвязи исходного уровня $CD8^+PD-1^+$, $CD4^+PD-1^+$ лимфоцитов и растворимых форм sPD-1 и sPD-L1 с процентным содержанием основных эффекторных и регуляторных популяций лимфоцитов ПК и TILs у больных меланомой, РМЖ и РСОПР.

Обнаружено, что в ПК и в опухолевой ткани уровень $CD8^+PD-1^+$ клеток положительно взаимосвязан с определенными популяциями CD8 лимфоцитов, в ПК у больных меланомой – с $CD8^+CD11b^+CD28^+$ и $CD8^+CD11b^+CD28^-$ популяциями, а при РМЖ – с $CD8^+CD11b^+CD28^+$ популяцией лимфоцитов. Популяция $CD8^+CD11b^+CD28^+$ Т-клеток, по данным S. Fiorentini и соавт. [17], в норме обладает всеми функциями эффекторных клеток: продуцирует интерферон γ , экспрессирует гранулы перфорина *in vivo* и проявляет мощную цитолитическую активность. Однако в настоящем исследовании мы не выявили статистически значимой взаимосвязи этих клеток с $CD8^+Perforin^+$ лимфоцитами при всех вариантах опухолей ни в ПК, ни в составе TILs, что, возможно, указывает на нарушение их функциональной активности.

В опухолевой ткани отмечалась положительная корреляция $CD8^+PD-1^+$ лимфоцитов с популяцией $CD8^+CD11b^+CD28^-$ Т-клеток при всех включенных в исследование нозологиче-

Таблица 5. Корреляция CD8*Perforin* лимфоцитов с CD8*CD11b*CD28- и CD8*CD11b*CD28+ Т-лимфоцитами в ПК (а) и в опухолевой ткани (b) Table 5. Correlation of CD8*Perforin* lymphocytes with CD8*CD11b*CD28- and CD8*CD11b*CD28+ T-lymphocytes in PB (a) and in tumor tissue (b)						
	Меланома		РМЖ		РСОПР	
а) Корреляция CD8*Perforin* лимфоцитов ПК						
	<i>p</i> (95% ДИ)* n=10	<i>p</i> **	<i>p</i> (95% ДИ)* n=69	<i>p</i> **	<i>p</i> (95% ДИ)* n=19	<i>p</i> **
C CD8*CD11b*CD28-	0,389 (-0,097; 0,862)	0,144	0,578 (0,391; 0,730)	0,000	0,654 (0,228; 0,860)	0,002
C CD8*CD11b*CD28+	0,167 (-0,455; 0,758)	0,532	0,125 (-0,146; 0,366)	0,308	-0,111 (-0,569; 0,377)	0,652
б) Корреляция CD8*Perforin* TILs						
	<i>p</i> (95% ДИ)* n=9	<i>p</i> **	<i>p</i> (95% ДИ)* n=16	<i>p</i> **	<i>p</i> (95% ДИ)* n=9	<i>p</i> **
C CD8*CD11b*CD28-	0,556 (0,097; 0,935)	0,037	0,278 (-0,284; 0,723)	0,297	-0,427 (-0,947; 0,351)	0,252
C CD8*CD11b*CD28+	0,222 (-0,354; 0,714)	0,404	-0,187 (-0,653; 0,358)	0,488	-0,268 (-0,852; 0,403)	0,486

Таблица 6. Уровень CD8*CD11b*CD28 ⁻ , CD8*CD11b*CD28 ⁺ , CD8*CD11b*CD28* ⁺ , CD8*CD11b*CD28* и CD8*CD279* лимфоцитов в ПК и опухолевой ткани Table 6. Level of CD8*CD11b*CD28 ⁻ , CD8*CD11b*CD28 ⁺ , CD8*CD11b*CD28* ⁺ , CD8*CD11b*CD28* and CD8*CD279* PBL and tumor tissue			
Популяции лимфоцитов в составе CD45*CD8* клеток, %	Лимфоциты ПК	TILs	p
	Ме (квартили), %		
Меланома, n=10			
CD8*CD11b*CD28 ⁻	51,4 (36,2–69,6)	15,2 (4,9–24,0)	0,000
CD8*CD11b*CD28 ⁺	10,1 (7,3–13,2)	38,0 (26,7–45,1)	0,002
CD8*CD11b*CD28*	28,2 (16,6–32,2)	34,1 (29,3–54,7)	0,000
CD8*CD11b*CD28*	5,6 (2,8–8,3)	10,5 (8,3–11,4)	0,029
CD8*CD279*	2,0 (1,3–3,7)	10,7 (6,0–25,1)	0,004
РМЖ, n=43			
CD8*CD11b*CD28 ⁻	44,9 (35,0–51,3)	18,3 (12,5–27,3)	0,000
CD8*CD11b*CD28 ⁺	7,0 (3,9–11,3)	44,4 (30,4–53,2)	0,000
CD8*CD11b*CD28*	37,2 (26,2–49,1)	24,0 (15,7–30,0)	0,000
CD8*CD11b*CD28*	8,9 (6,3–12,4)	11,9 (7,2–15,8)	0,016
CD8*CD279*	1,6 (0,8–3,9)	13,1 (6,1–23,2)	0,000
РСОРР, n=13			
CD8*CD11b*CD28 ⁻	52,3 (43,6–62,6)	11,5 (8,9–18,5)	0,001
CD8*CD11b*CD28 ⁺	7,1 (4,2–7,5)	40,9 (31,3–52,8)	0,001
CD8*CD11b*CD28*	30,2 (23,8–38,4)	37,9 (18,6–52,4)	0,753
CD8*CD11b*CD28*	8,8 (6,5–10,7)	8,2 (6,4–19,2)	0,600
CD8*CD279*	2,9 (0,7–4,6)	12,5 (6,1–22,5)	0,004

Таблица 7. Изменение уровня sPD-L1 и sPD-1 у больных меланомой и РМЖ после лечения Table 7. Changes in the level of sPD-L1 and sPD-1 in melanoma and BC patients after treatment			
Показатель	Ме (квартили), пг/мл		p
Меланома			
	до лечения, n=7	после лечения, n=7	
sPD-L1	8,77 (8,0–9,7)	10,3 (8,8–14,3)	0,018
sPD-1	70,7 (62,3–93,0)	294,0 (238,0–462,6)	0,018
РМЖ			
	до лечения, n=8	после лечения, n=8	
sPD-L1	7,9 (6,3–11,1)	7,7 (6,1–12,1)	0,779
sPD-1	57,9 (49,7–74,6)	36,0 (19,4–87,3)	0,575

ских формах опухолей. CD8⁺CD11b⁺CD28⁻ Т-лимфоциты, по-видимому, представляют собой терминальную дифференцированную популяцию CD8⁺ Т-клеток с нарушенными цитотоксическими свойствами, и, по данным М. Freedman и соавт., способными проявлять супрессорную активность [18, 19]. Показано, что экспрессия PD-1 на Т-лимфоцитах – один из признаков истощения и неблагоприятного изменения их функциональных характеристик [20]. Обнаруженная в работе положительная ассоциация CD8⁺CD279⁺ и CD4⁺CD279⁺ Т-лимфоцитов с Т-клетками, экспрессирующими активационные маркеры HLA-DR и CD25, вполне закономерна: CD279 является активационным маркером и отсутствует на наивных или находящихся в покое Т-клетках.

Растворимые варианты sPD-1 и sPD-L1, как и мембранные формы, обладают иммунорегуляторными свойствами [14, 15]. Показано, что sPD-1 и sPD-L1 могут обеспечивать негативные сигналы и эффективно подавлять функцию и

пролиферацию Т- и В-клеток, снижать их количество, подавлять секрецию цитокинов: интерлейкина-2, интерлейкина-10 и интерферона γ – и связываться с растворимыми рецепторами или лигандами, предотвращая их связывание с молекулами мембранного типа [14–16, 21]. Полученные результаты показали, что повышенный уровень растворимых форм sPD-1 или sPD-L1 при РМЖ и РСОПР сочетался с повышенным количеством супрессорных CD8⁺CD11b⁺CD28⁻ Т-лимфоцитов в составе CD8⁺ клеток. Повышение процентного содержания клеток этой популяции на фоне высокого уровня растворимой формы sPD-L1 сочеталось со снижением общего числа CD8⁺ лимфоцитов (за счет несупрессорных популяций) при РСОПР и процента CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-клеток в составе CD8⁺ лимфоцитов при РМЖ. Кроме того, при РМЖ уровень обеих растворимых форм был отрицательно взаимосвязан также с процентом CD19 В-клеток. Значительное число исследований продемонстрировало благоприятное значение В-клеток для прогноза заболевания при различных типах злокачественных опухолей, и снижение их числа может являться негативным фактором [22–24]. Снижение количества CD8⁺ Т-клеток и В-лимфоцитов при высоком уровне sPD-L1 продемонстрировано Y. Xing и соавт. у больных раком легкого [14]. При высоких исходных уровнях sPD-1 и sPD-L1 при РМЖ наблюдалось также снижение процентного содержания активированных CD25 лимфоцитов. Ранее мы обнаружили, что снижение количества лимфоцитов ПК, экспрессирующих маркер ранней активации CD25⁺, до начала химиотерапии являлось неблагоприятным фактором и сочеталось со статистически значимым уменьшением безрецидивной и общей выживаемости пациенток с трижды негативным РМЖ [25].

Наиболее значимая роль в непосредственном уничтожении опухолевых клеток отводится CD8⁺ Т-клеткам. При этом значение имеет не только их уровень в ПК, и особенно в опу-

холевой ткани, но и их функциональная активность [7]. Мы исследовали функциональный потенциал CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-клеток: определялась корреляция CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-клеток с CD8⁺Perforin⁺ лимфоцитами. По данным различных авторов, CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-лимфоциты, экспрессирующие маркер CD11b, обладают высокой цитотоксической активностью [17, 26, 27]. В ПК у больных РМЖ и РСОРП отмечалась статистически значимая положительная корреляция CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-клеток с CD8⁺Perforin⁺ популяцией, однако в опухоли эта взаимосвязь исчезала. Таким образом, при РМЖ и РСОРП CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-клетки, по-видимому, теряют свою эффективность в опухолевом микроокружении, которое при различных опухолях в значительном числе случаев является иммуносупрессивным. В то же время при меланоме взаимосвязь CD8⁺Perforin⁺ лимфоцитов с CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-клетками в ПК отсутствовала, но обнаружена в опухолевой ткани. Злокачественная меланома – высокоиммуногенная опухоль из-за невероятно высокой геномной мутационной нагрузки, которая обладает наивысшим потенциалом вызывать специфические адаптивные противоопухолевые иммунные ответы [28]. Возможно, с этим в определенной степени связано то, что только при меланоме в опухолевой ткани наблюдалась положительная корреляция CD8⁺Perforin⁺ лимфоцитов с CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-клетками. Между тем число пациентов с меланомой было небольшим, и для подтверждения полученного результата требуется большее число наблюдений. Следует отметить, что у всех обследованных больных в опухолевой ткани менялся состав CD8 лимфоцитов в сторону значительного снижения процента цитотоксических CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-клеток и повышения числа регуляторных CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-лимфоцитов по сравнению с ПК. Отмечалось также повышение при меланоме и РМЖ процента функционально неактивных CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-клеток. Важно подчеркнуть, что в составе TILs процентное содержание CD8⁺PD-1⁺ лимфоцитов значительно выше, чем в ПК, что указывает на преимущественно дисфункциональное состояние этих клеток.

У 7 пациентов с меланомой и пациентов с РМЖ исследовали уровень растворимых форм sPD-L1 и sPD-1 до и после лечения. У больных с меланомой после лечения отмечалось повышение уровня sPD-L1 и sPD-1 по сравнению с исходными значениями. Наиболее значительным было повышение уровня sPD-1: медиана возросла в 4 раза. У пациентов с РМЖ изменения этих маркеров после лечения не наблюдалось. В нашу задачу не входило определение значения изменений уровня этих факторов для эффекта терапии. В то же время полученные результаты согласуются с данными литературы о возможном влиянии противоопухолевой терапии на уровень растворимых форм sPD-L1 и sPD-1. По данным авторов [11, 12], высокий уровень sPD-1 после лечения является благоприятным прогностическим фактором.

Заключение

Экспрессия PD-1 на Т-лимфоцитах является одним из признаков истощения и снижения их функциональных свойств. Обнаружены различия во взаимосвязи CD8⁺PD-1⁺ клеток с популяциями CD8 лимфоцитов у больных с разными нозологическими формами в ПК. У пациентов с меланомой CD8⁺PD-1⁺ клетки положительно коррелировали с популяциями CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ и CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-лимфоцитов, а при РМЖ – с CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ лимфоцитами. В опухолевой ткани при всех нозологических формах отмечалась положительная

корреляция CD8⁺PD-1⁺ клеток с регуляторными терминально дифференцированными CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-клетками. Полученные данные подтверждают также наличие у растворимых форм sPD-1 и sPD-L1 иммуnoreгуляторных свойств: положительная взаимосвязь уровня данных маркеров с процентным содержанием супрессорных CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-клеток и отрицательная – с уровнем CD8 лимфоцитов, CD8⁺CD11b⁺CD28⁺ Т-клеток цитотоксических/памяти, В-клеток и активированных CD25 лимфоцитов. Результаты проведенного исследования могут внести определенный вклад в изучение прогностической значимости мембранных и растворимых форм sPD-1 и sPD-L1 с учетом особенностей их взаимосвязи с супрессорными и эффекторными популяциями лимфоцитов системного и локального иммунитета.

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 внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы. Т.Н. Заботина – разработка плана исследования, работа над текстом статьи; утверждение текста статьи; А.И. Черткова – анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; А.А. Борунова, Е.Н. Захарова, Э.К. Шоуа – статистическая обработка результатов, редактирование текста статьи; Н.Е. Кушлинский, Е.С. Герштейн – анализ полученных данных; В.Т. Циклаури, И.В. Самойленко, М.В. Хорошилов – сбор клинических данных для анализа; З.Г. Кадагидзе – работа с литературой; научное редактирование рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors contributed substantially to the study and preparation of the paper, approved the final version of the paper prior to publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the study. T.N. Zaborina – development of a research plan, work on the text of the article; approval of the text of the article; A.I. Chertkova – analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript; A.A. Borunova, E.N. Zakharova, E.K. Shoua – statistical processing of the results, editing the text of the article; N.E. Kushlinskii, E.S. Gershtein – analysis of the obtained data; V.T. Tsiklauri, I.V. Samoylenko, M.V. Khoroshilov – collection of clinical data for analysis; Z.G. Kadagidze – work with literature; scientific editing of the manuscript.

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

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

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. Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Морозов А.А., и др. PD-1-путь: биологическая значимость, клиническое применение и существующие проблемы. *Молекулярная медицина*. 2019;(1) [Kushlinskii NE, Fridman MV, Morozov AA, et al. PD-1-path: biological significance, clinical application, and existing problems. *Molecular Medicine*. 2019;(1) (in Russian)]. DOI:10.29296/24999490-2019-01-01
2. Ai L, Xu A, Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: Signaling, cancer, and beyond. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1248:33-59. DOI:10.1007/978-981-15-3266-53
3. Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: Clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1111-22. DOI:10.1080/21645515.2019.1571892
4. Li HY, McSharry M, Bullock B, et al. The tumor microenvironment regulates sensitivity of murine lung tumors to PD-1/PD-L1 antibody blockade. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(9):767-77. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-16-0365
5. Smyth MJ, Ngiew SF, Ribas A, Teng MW. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(3):143-58. DOI:10.1038/nrclinonc.2015.209
6. Pajens ST, Vledder A, de Bruyn M, Nijman HW. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(4):842-59. DOI:10.1038/s41423-020-00565-9
7. Solomon B, Young RJ, Bressel M, et al. Prognostic significance of PD-L1(+) and CD8(+) immune cells in HPV(+) oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(3):295-304. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-17-0299
8. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Горячева И.О., и др. Растворимый лиганд рецептора контрольной точки иммунитета (sPD-L1) в сыворотке крови при почечно-клеточном раке. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;166(9):325-9 [Kushlinskii NE, Gershtein ES, Goryacheva IO, et al. Soluble ligand of the immune checkpoint receptor (sPD-L1) in blood serum of patients with renal cell carcinoma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;166(9):325-9 (in Russian)].
9. Ковалева О.В., Грачев А.Н., Макарова Э.И., и др. Прогностическая значимость sPD-1/sPD-L1 при раке почки в зависимости от фенотипа опухолевых и стромальных клеток. *Онкоурология*. 2022;18(2):17-28 [Kovaleva OV, Gratchev AN, Makarova EI, et al. Prognostic significance of sPD-1/sPD-L1 in renal cancer depending on the phenotype of tumor and stromal cells. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2022;18(2):17-28 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9776-2022-18-2-17-28
10. Li X, Zheng Y, Yue F. Prognostic value of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in various cancers: A meta-analysis. *Target Oncol*. 2021;16(1):13-26. DOI:10.1007/s11523-020-00763-5
11. Ruan Y, Hu W, Li W, et al. Analysis of plasma EBV-DNA and soluble checkpoint proteins in nasopharyngeal carcinoma patients after definitive intensity-modulated radiotherapy. *BioMed Res Int*. 2019;2019:3939720. DOI:10.1155/2019/3939720
12. Sorensen SF, Demuth C, Weber B, et al. Increase in soluble PD-1 is associated with prolonged survival in patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Lung Cancer*. 2016;100:77-84. DOI:10.1016/j.lungcan.2016.08.001
13. Bian B, Fanale D, Dusetti N, et al. Prognostic significance of circulating PD-1, PD-L1, pan-BTN3As, BTN3A1 and BTLA in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Oncoimmunology*. 2019;8(4):e1561120. DOI:10.1080/2162402x.2018.1561120
14. Xing YF, Zhang ZL, Shi MH, et al. The level of soluble programmed death-1 in peripheral blood of patients with lung cancer and its clinical implications. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2012;35(2):102-6 (in Chinese). PMID:22455965
15. Shi MH, Xing YF, Zhang ZL, et al. Effect of soluble PD-L1 released by lung cancer cells in regulating the function of T lymphocytes. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2013;35(2):85-8 (in Chinese). DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.02.002
16. Заботина Т.Н., Чертова А.И., Борунова А.А., и др. Взаимосвязь субпопуляций лимфоцитов больных раком молочной железы с результатами лечения. *Российский биотерапевтический журнал*. 2021;20(3):25-33 [Zabotina TN, Chertkova AI, Borunova AA, et al. Relationship of lymphocyte subpopulations in breast cancer patients with treatment results. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy*. 2021;20(3):25-33 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9784-2021-20-3-25-33
17. Fiorentini S, Licenziati S, Alessandri G, et al. CD11b expression identifies CD8+CD28+ T lymphocytes with phenotype and function of both naive/memory and effector cells. *J Immunol*. 2001;166(2):900-7. DOI:10.4049/jimmunol.166.2.900
18. Caruso A, Fiorentini S, Licenziati S, et al. Expansion of rare CD8+ CD28- CD11b- T cells with impaired effector functions in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24(5):465-74. DOI:10.1097/00126334-200008150-00012
19. Freedman MS, Ruijs TC, Blain M, Antel JP. Phenotypic and functional characteristics of activated CD8+ cells: a CD11b-CD28- subset mediates noncytolytic functional suppression. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991;60(2):254-67. DOI:10.1016/0090-1229(91)90068-1
20. Beltra JC, Manne S, Abdel-Hakeem MS, et al. Developmental relationships of four exhausted CD8+ T cell subsets reveals underlying transcriptional and epigenetic landscape control mechanisms. *EJ Immunity*. 2020;52(5):825-41. DOI:10.1016/j.immuni.2020.04.014
21. Schnell A, Schmid C, Herr W, Siska PJ. The peripheral and intratumoral immune cell landscape in cancer patients: a proxy for biology and a tool for outcome prediction. *Biomedicine*. 2018;6(1):25. DOI:10.3390/biomedicine6010025
22. Cillo AR, Kürten CHL, Tabib T, et al. Immune landscape of viral- and carcinogen-driven head and neck cancer. *Immunity*. 2020;52(1):183-99.e9. DOI:10.1016/j.immuni.2019.11.014
23. Garaud S, Buisseret L, Solinas C, et al. Tumor infiltrating B-cells signal functional humoral immune responses in breast cancer. *JCI Insight*. 2019;5(18):e129641. DOI:10.1172/jci.insight.129641
24. Helmink BA, Reddy SM, Gao J, et al. B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response. *Nature*. 2020;577(7791):549-55. DOI:10.1038/s41586-019-1922-8
25. Кадагидзе З.Г., Чертова А.И., Заботина Т.Н., и др. Взаимосвязь маркеров ранней и поздней активации лимфоцитов с эффективностью неoadъювантной химиотерапии больных трижды негативным раком молочной железы. *Иммунология*. 2021;42(2):112-24 [Kadagidze ZG, Chertkova AI, Zabotina TN, et al. The relationship of markers of early and late lymphocytes activation with the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with triple negative breast cancer with the efficiency of neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer patients. *Immunologiya = Immunology*. 2021;42(2):112-24 (in Russian)]. DOI:10.33029/0206-4952-2021-42-2-112-124
26. McFarland HI, Nahill SR, Maciaszek JW, Welsh RM. CD11b (Mac-1): A marker for CD8+ cytotoxic T cell activation and memory in virus infection. *J Immunol*. 1992;149(4):1326-3310. PMID:1500720
27. Christensen JE, Andreassen SO, Christensen JP, Thomsen AR. CD11b expression as a marker to distinguish between recently activated effector CD8(+) T cells and memory cells. *Int Immunol*. 2001;13(4):593-600. DOI:10.1093/intimm/13.4.593
28. Marzagalli M, Ebelt ND, Manuel ER. Unraveling the crosstalk between melanoma and immune cells in the tumor microenvironment. *Semin Cancer Biol*. 2019;59:236-50. DOI:10.1016/j.semcancer.2019.08.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023

Молекулярно-генетические маркеры опухолевых клеток рака яичника и их микроокружения, методы изучения и клиническая ценность

М.А. Кальфа, И.О. Головкин✉, А.Э. Лазарев, Е.П. Голубинская, О.Ю. Грицкевич, Е.Ю. Зяблицкая
ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Аннотация

Одним из распространенных злокачественных новообразований женской репродуктивной системы является рак яичников (РЯ). У большинства больных РЯ диагностируется на поздних стадиях, а это делает прогноз заболевания крайне неблагоприятным. Стандартное лечение РЯ – хирургическое вмешательство и химиотерапия, однако часто происходит рецидив после лечения, особенно у пациенток с поздней стадией заболевания. Для улучшения результатов лечения необходимы новые варианты терапевтических средств, разрабатываемые на основании достижений в понимании генетики и молекулярной биологии опухолей. Воздействие на гены и экспрессируемые ими белки, которые влияют на онкогенез и резистентность к лечению, может стать перспективным, а выявленные молекулярными методами белки и фрагменты генов становятся ценными маркерами в сопроводительной фармакодиагностике и персонализации комплексной терапии. В данной статье описываются достижения в изучении генетических маркеров при РЯ.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, микроокружение опухоли, яичник, молекулярная биология

Для цитирования: Кальфа М.А., Головкин И.О., Лазарев А.Э., Голубинская Е.П., Грицкевич О.Ю., Зяблицкая Е.Ю. Молекулярно-генетические маркеры опухолевых клеток рака яичника и их микроокружения, методы изучения и клиническая ценность. Современная Онкология. 2023;25(3):308–312. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202422

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Molecular genetic markers of ovarian cancer tumor cells and their microenvironment, study methods, and clinical value: A review

Margarita A. Kalfa, Ilya O. Golovkin✉, Artem E. Lazarev, Lena P. Golubinskaya, Olga Yu. Gritskevich, Eugenia Yu. Zyablitskaya
Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Abstract

Ovarian cancer (OC) is a common malignancy of the female reproductive system. In most patients, OC is diagnosed in the later stages, leading to an abysmal prognosis. The standard treatment for OC is surgery and chemotherapy; however, relapse often occurs after treatment, especially in patients with advanced disease. New therapeutic options based on advances in tumor genetics and molecular biology are needed to improve treatment outcomes. Manipulations with genes and the proteins they express, affecting oncogenesis and treatment resistance, seem promising, and proteins and gene fragments identified using molecular methods become valuable markers in the supportive pharmacodiagnosis and tailoring of complex therapy. This article describes the research achievements in genetic markers in OC.

Keywords: malignancy, tumor microenvironment, ovary, molecular biology

For citation: Kalfa MA, Golovkin IO, Lazarev AE, Golubinskaya LP, Gritskevich OYu, Zyablitskaya EYu. Molecular genetic markers of ovarian cancer tumor cells and their microenvironment, study methods, and clinical value: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(3):308–312. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202422

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Головкин Илья Олегович** – мл. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаб. Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: golovkin.io.1996@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3578-5130; SPIN-код: 4623-9104; SCOPUS ID: 57212007931; Researcher ID: ABA-5305-2020

Кальфа Маргарита Алексеевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. биомедицинских технологий инжинирингового центра «Генетические и клеточные биотехнологии» ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: rita.kalfa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7179-3402; SPIN-код: 2360-0775

Лазарев Артем Эдуардович – ассистент каф. патологической анатомии с секционным курсом Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: artik.lazarev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2684-3834

✉ **Ilya O. Golovkin** – Res. Assist., Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: golovkin.io.1996@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3578-5130; SPIN code: 4623-9104; SCOPUS ID: 57212007931; Researcher ID: ABA-5305-2020

Margarita A. Kalfa – Cand. Sci. (Med.), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: rita.kalfa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7179-3402; SPIN code: 2360-0775

Artem E. Lazarev – Assistant, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: artik.lazarev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2684-3834

Введение

Рак яичников (РЯ) является одной из ведущих причин смерти у пациенток с гинекологическими онкологическими заболеваниями в большинстве развитых стран. Согласно классификации опухоли яичников по происхождению они делятся на эпителиальные, мезенхимальные, стромальные, герминогенные, опухолеподобные образования и прочие опухоли, не относящиеся к другим перечисленным группам. На эпителиальный рак приходится до 90% всех злокачественных опухолей, остальные 10% – на другие типы, которые относятся к опухолям низкой степени злокачественности. Эпителиальный рак, в свою очередь, делится на несколько морфологических категорий: серозные карциномы, муцинозные карциномы, эндометриоидные карциномы, светлоклеточные карциномы, переходо-клеточные опухоли Бреннера, а также смешанный и недифференцированный типы [1]. Данные подтипы различаются по этиологии, морфологии, молекулярной биологии и прогнозу выживаемости пациенток, но рассматриваются как единая группа, однако существует довольно мало данных относительно дифференцировки опухолей по генетическим маркерам. Выделяют ряд биомолекул, которые могут служить критериями дифференциальной диагностики, например FOXL2 для гранулезоклеточной опухоли взрослого типа [2], DICER1 – для опухоли Сертоли–Лейдига [3], CTNNB1 – для микрокистозной стромальной опухоли [4] и SMARCA4 – для мелкоклеточной карциномы гиперкальцемического типа [5]. При своевременном лечении успешность терапии 1-й линии достигает 80–90%, при этом у большинства пациенток возникает рецидив и развивается резистентность к химиотерапии, а 5-летняя выживаемость по мировым данным составляет меньше 35% [6, 7]. Очевидно, что необходимо дальнейшее изучение как генетических факторов риска РЯ, так и резистентности к терапии для создания более совершенных тактик лечения. Стандартным лечением является циторедуктивная хирургия и комбинированная химиотерапия.

В настоящее время широко известны гены и мутации, которые могут оказывать влияние на предрасположенность к РЯ. Гены репарации ДНК – важное звено в онкогенезе; мутации, происходящие в них, могут провоцировать или поддерживать нестабильность генома, характерную для злокачественных новообразований. Важную роль в этом играют гены *BRCA1* и *BRCA2*, а также *TP53*. Тем не менее существует большое количество генов, которые могут быть потенциально ассоциированы с РЯ, но для выявления роли большинства из них требуются крупномасштабные исследования. К ним относятся *RAD51*, *HER2*, система репарации неспаренных оснований (mismatch repair system – MMR) и др.

BRCA1 и BRCA2

Это основные гены, кодирующие белки-ферменты репарации ДНК. Несмотря на наличие альтернативных путей восстановления разрывов, клинически значимые мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* вызывают геномную нестабильность вследствие накопления повреждений, что способствует трансформации нормальной клетки в опухолевую. Эти гены и их эффекты хорошо изучены, и разработана таргетная терапия (ТТ) ингибиторами PARP (блокаторы репаративной

АДФ-рибоза-полимеразы), которая усугубляет эффект мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* для накопления мутаций и инициации гибели опухолевой клетки (убивает опухолевую клетку ее собственным инструментом трансформации). Исследование этих мутаций у женщин, заболевших РЯ, актуально в клетках здоровой ткани (крови) и во фрагментах ткани опухоли в связи с ценностью результата как для подбора терапии, так и для семейного консультирования [8–10].

RAD51

Этот белок играет главную роль в гомологичной рекомбинации во время двухцепочечных разрывов, катализируя процесс для повторного синтеза поврежденной области. Во многих исследованиях сообщается о сверхэкспрессии *RAD51* при различных видах рака [11]. Вероятно, это может отражать компенсаторный механизм, для того чтобы обеспечивать повышение активности данного механизма репарации и частично справляться с избыточными повреждениями ДНК, так как в опухолевых клетках часто наблюдается дефицит различных генов репарации ДНК. Недостаточная экспрессия *RAD51* сама по себе может приводить к росту числа мутаций из-за недостаточного восстановления поврежденной ДНК в процессе гомологичной рекомбинации. Ряд белков необходим для перемещения или стабилизации белка *RAD51* в местах повреждения ДНК. Так, паралоги образуют 2 комплекса: *BCDX2 (RAD51B–RAD51C–RAD51D–XRCC2)* и *CX3 (RAD51C–XRCC3)*; эти 2 комплекса действуют на разных стадиях при репарации ДНК. *BCDX2* отвечает за привлечение и стабилизацию *RAD51* в местах повреждения, а комплекс *CX3* действует уже после рекрутирования *RAD51* [12]. Комплекс *BRCA1–PALB2–BRCA2* обладает медиаторной активностью для загрузки белка *RAD51* на одноцепочечный участок ДНК, покрытый репликационным белком А (RPA), и таким образом комплекс рекрутирует *RAD51* к месту репарации (рис. 1) [13, 14]. Описание рисунка дано по E. Orhan и соавт. (2021 г.) [15] с изменениями.

Известно, что прямые мутации *RAD51* ассоциируются со многими типами рака, в то время как мутации в паралогах *RAD51* ассоциируются уже только с раком молочной железы (ПМЖ) и РЯ [16]. При этом сверхэкспрессия *RAD51* связана с ранним рецидивом эпителиального РЯ и резистентностью к лечению препаратами платины, а также препятствует инфильтрации цитотоксических Т-лимфоцитов опухолевой ткани. Сверхэкспрессия *RAD51* связана с ранним рецидивом эпителиального РЯ и резистентностью к лечению препаратами платины, таксанами и ингибиторами PARP [17]. Сверхэкспрессия *RAD51* также препятствует инфильтрации цитотоксических Т-лимфоцитов в опухолевые ткани [18]. Базальный уровень экспрессии *RAD51* можно считать кандидатом на роль прогностического маркера ответа на ингибиторы PARP, поскольку его можно легко интерпретировать в клинических условиях [19].

Паралоги RAD51C и RAD51D гена RAD51

Исследование мутаций гена *RAD51C* показало, что связанные с неполной или полной потерей функциональности *RAD51C* мутации ассоциированы с риском РЯ и являются потенциальными генами предрасположенности к семейному или спорадическому РЯ. Согласно метаанализу ряд мута-

Информация об авторах / Information about the authors

Голубинская Елена Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаб. Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: missive@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3917-924X; SPIN-код: 8896-7481

Грицкевич Ольга Юрьевна – ассистент ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID: 0000-0002-3556-1399

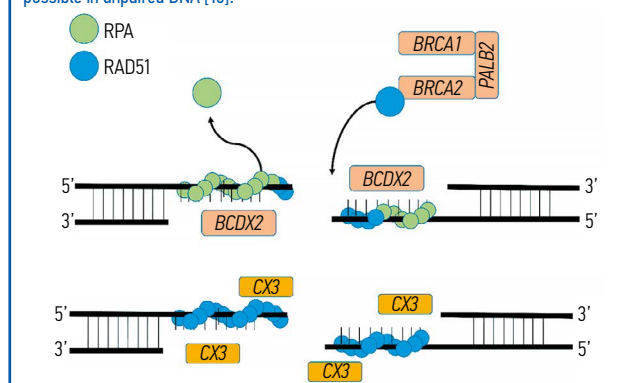
Зяблицкая Евгения Юрьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаб. Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: evgu79@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8216-4196; SPIN-код: 2267-3643

Lena P. Golubinskaya – D. Sci. (Med.), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: missive@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3917-924X; SPIN code: 8896-7481

Olga Yu. Gritskovich – Assistant, Vernadsky Crimean Federal University. ORCID: 0000-0002-3556-1399

Eugenia Yu. Zablitskaya – D. Sci. (Med.), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: evgu79@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8216-4196; SPIN code: 2267-3643

Рис. 1. Рекрутирование и стабилизация RAD51: RPA – репликативный белок A, предотвращающий спаривание одноцепочечных ДНК в дуплексы, так как репликация возможна только на неспаренной ДНК [15].
Fig. 1. Recruitment and stabilization of RAD51: RPA is a replicative protein A that prevents single-stranded DNA from pairing into duplexes, as replication is only possible in unpaired DNA [15].



ций, таких как с.706-2A>G, с.577C>T (p.Arg193Ter), с.224dupA (p.Tyr75Terfs) и с.955C>T (p.Arg319Ter), ассоциированы с РЯ. Однако в метаанализе рассматриваются все случаи РЯ без разделения на гистологические подтипы [20]. Между тем в отдельных исследованиях изучаются более конкретные случаи и мутации. Так, при изучении немецкой популяции выделено 6 мутаций, ассоциированных с риском РЯ исключительно у популяции РМЖ+РЯ, а в популяции РМЖ – нет [21]. При изучении финской популяции отрицательные по мутациям *BRCA1/BRCA2* мутации с.93delG и с.837+1G>A несут больший риск для популяций с семейным или спорадическим РЯ, меньший риск с семейным РМЖ+РЯ и не имеют ассоциации в популяциях с РМЖ. Среди носителей данных мутаций также чаще встречается серозный РЯ. В том же исследовании мутация с.790G>A (p.Gly264Ser) не имеет статистической достоверности, но наблюдается тенденция к риску развития РЯ [22]. В другом исследовании вариант с.790G>A (p.Gly264Ser) интерпретирован как ген, ассоциированный с риском с умеренной пенетрантностью [23]. Таким образом, можно почти с полной уверенностью утверждать, что ген *RAD51C* и мутации, влияющие на функциональность *RAD51C*, являются генами предрасположенности к развитию спорадического или семейного РЯ. Так же можно объяснить тот факт, что мутации, изучаемые в отдельных исследованиях, не встречаются в метаанализе. Поскольку в метаанализе рассматривались все случаи РЯ, мутации, которые ассоциируются с конкретным гистопатологическим типом РЯ или которые встречаются только в семейном и спорадическом РЯ без РМЖ в анамнезе, могли иметь меньший вес в общей выборке, однако они могут иметь большую клиническую значимость.

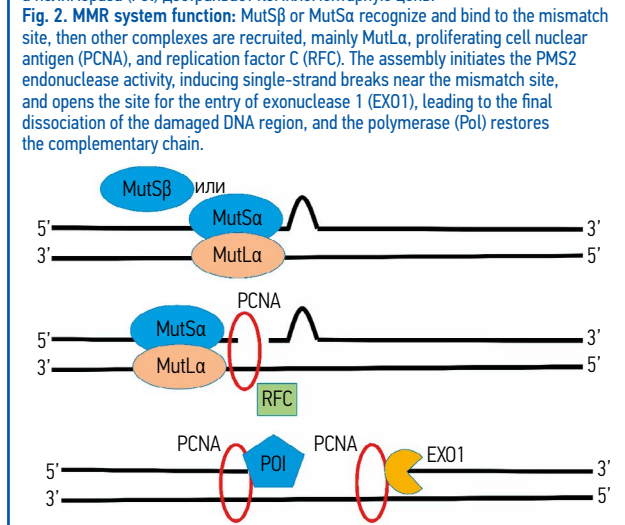
Аналогично *RAD51C* мутации паралога *RAD51D* кумулятивно ассоциируются с риском РЯ, без разделения на гистопатологические подтипы и наличие семейного анамнеза. Более 80% мутаций представлены нонсенс-мутациями или сдвигами рамки считывания, наиболее часто встречаемые – с.694C>T (p.Arg232Ter), с.270_271dupTA (p.Lys91Ilefs), с.556C>T (p.Arg186Ter), с.748delC (p.His250Thrfs). Статистически данные мутации ассоциируются с высоким риском развития РЯ, кроме p.Lys91Ilefs, который считается умеренным риском у европеоидов [24]. Мутация p.Lys91Ilefs встречается чаще в азиатской популяции и несет высокий риск развития спорадического РЯ после 50 лет [20]. Согласно исследованиям *in vitro* клетки с дефицитом *RAD51D* могут быть чувствительны к PARP.

Таким образом, степень экспрессии *RAD51* и наличия мутаций в паралогах *RAD51C* и *RAD51D* можно считать клинически потенциально значимыми маркерами риска развития, прогноза и терапии РЯ.

HER2

Это рецептор тироксикиназ, он напрямую не связывает лиганд, активация происходит путем гетеродимериза-

Рис. 2. Функционирование системы MMR: MutSβ или MutSa узнают и связываются с местом несовпадения, после чего рекрутируются другие комплексы, в первую очередь MutLa (гетеродимер MLH1-PMS2), ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) и фактор репликации C (RFC). Сборка инициирует эндонуклеазную активность PMS2, которая делает одноцепочечные разрывы вблизи несоответствия и открывает сайт для входа экзонуклеазы 1 (EXO1), приводящей к окончательной диссоциации поврежденного участка ДНК, а полимеразы (Pol) достраивает комплементарную цепь.
Fig. 2. MMR system function: MutSβ or MutSa recognize and bind to the mismatch site, then other complexes are recruited, mainly MutLa, proliferating cell nuclear antigen (PCNA), and replication factor C (RFC). The assembly initiates the PMS2 endonuclease activity, inducing single-strand breaks near the mismatch site, and opens the site for the entry of exonuclease 1 (EXO1), leading to the final dissociation of the damaged DNA region, and the polymerase (Pol) restores the complementary chain.



ции с другими членами ERBB или гомодимеризации, когда концентрация HER2 высока. Среди сигналов, активирующих HER2, есть такие, как MAPK, P13K/Akt, фосфолипаза C, протеинкиназа C, STAT.

Согласно исследованиям гиперэкспрессия HER2 редко встречается при раннем РЯ, и маловероятно, что она является общим событием при раннем РЯ [25]. Согласно метаанализу экспрессия HER2 связана с ухудшением общей выживаемости, особенно для недифференцированного РЯ, и определяется как неблагоприятный фактор рецидива или прогрессирования РЯ в европеоидной популяции [26].

Для РМЖ гиперэкспрессия HER2 – прогностический маркер, позволяющий использовать специальную ТТ [27], но считается, что при РЯ его клиническая ценность невысока, так как гиперэкспрессия HER2 редко встречается при РЯ, а ответ на ТТ – слабый или умеренный [28, 29] по сравнению с РМЖ, где чем сильнее экспрессия HER2, тем сильнее ответ на ТТ. Однако исследования *in vitro* показали, что клиническую значимость HER2 при РЯ нужно оценивать вместе с TP53. Предполагается, что сверхэкспрессия HER2 при РЯ с TP53(+) является незначительным дополнением тех глубоких изменений, к которым ведет мутированный TP53 в клетке, и оттого при таком молекулярном фоне эффективность ТТ, направленной на TP53, становится несущественной. Данное исследование свидетельствует о том, что трастузумаб следует назначать при TP(-)/HER2(+) РЯ для усиления чувствительности к препаратам платины. Показано также, что назначение трастузумаба при TP(+)/HER2(+) может удлинить время безрецидивного течения после завершения химиотерапии [30]. Таким образом, HER2 является клинически потенциально значимым маркером, который может повлиять на выбор тактики лечения РЯ, и стоит продолжить его изучение в расширенной выборке совместно с другими маркерами.

Система MMR

Система MMR – важный механизм обнаружения и исправления ошибок репликации ДНК, состоящий из 7 основных белков: MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 и PMS2. Комплекс MMR – система взаимодействия нескольких гетеродимеров: MSH2-MSH6 (MutSa), MSH2-MSH3 (MutSβ), MLH1-PMS2 (MutLa), MLH1-PMS1 (MutLβ), MKN1-MLH3 (MutLy) [31–34]. Специфические унаследованные или приобретенные изменения, а также эпигенетическая инактивация генов *MMR* связаны с микросателлитной нестабильно-

стью (microsatellite instability – MSI). MSI – хорошо известный фактор риска развития злокачественных новообразований, но MSI также считается положительным предиктором ответа на иммунотерапию, так как делает опухоли иммуногенными из-за большого количества aberrантных антигенов, которое они продуцируют (рис. 2) [35, 36]. Описание рисунка дано по N. Pečina-Šlaus (2020 г.) [37] с изменениями.

В ходе некоторых исследований установлено, что дефицит MMR чаще встречается при несерозном РЯ, а именно при эндометриоидной карциноме и светлоклеточном раке [38]. Чаще встречались мутации в генах *MLH1* и *MSH2* с диагностированным несерозным РЯ с ранним началом [39]. Большой интерес представляет то, что экспрессия белка *MLH1* и *MSH2*, изучаемая по интенсивности окрашивания, различалась в зависимости от гистопатологического подтипа и стадии заболевания. Так, при серозном РЯ интенсивность была выше, а при несерозном – ниже, что соответствует наличию дефицита MMR, показанному в другом исследовании [40]. Интересен и тот факт, что в исследованиях *in vitro* дефицит MMR связан с резистентностью к лечению препаратами платины [31]. Однако в проведенном исследовании [40] эта связь была неясной.

Таким образом, несмотря на то что гены *MMR* считаются и рассматриваются как гены предрасположенности к РЯ, данные об их вкладе в риск его развития и терапевтический исход ограничены. Не ясно также, может ли иммуногистохимический метод выявления экспрессии белков MMR измерять саму активность системы MMR, поскольку потеря активности MMR связана с устойчивостью к препаратам платины в линиях опухолевых клеток, или же на устойчивость больше влияют другие факторы. Исследование указанных мутаций актуально для подбора ТТ РЯ.

Маркеры чувствительности к иммунотерапии

Традиционные методы лечения рака, такие как хирургическое вмешательство, химио-, лучевая и молекулярно-таргетная терапия, не всегда дают необходимый терапевтический эффект и длительную ремиссию. При резистентности клеток РЯ к препаратам платины, таксанам, антиангиогенной терапии РЯ считается перспективным объектом для широкого спектра направлений иммунотерапии. В стандарты лечения сегодня включено устранение иммуносупрессивных факторов (эфферентная терапия). Однако исследования иммунотерапевтических стратегий РЯ II фазы подтвердили эффективность таких направлений иммунотерапии, как усиление презентации антигенов, модуляция активности иммунного синапса, воздействие на опухоль для активации иммунного ответа [32–45]. Таким образом, поиск клинически значимых маркеров чувствительности РЯ к иммунотерапии весьма актуален. Вместе с тем солидные опухоли очень разнообразны, а их мишени-антигены обладают высокой гетерогенностью, что приводит к низкой специфичности и эффективности иммунной терапии [46]. Кроме того, микроокружение опухоли есть основной фактор прогрессирования рака, оно создает провоспалительную среду и модулирует иммунный ответ для «ухода» от воздействия иммунной системы. Следовательно, актуально искать клинически значимые маркеры чувствительности РЯ к иммунотерапии не только в самой опухоли, но и в ее микроокружении. Среди них активно изучаются следующие маркеры: HER2, VEGF-A, CD20, PD-1, системы цитокинов и многие другие [47].

Заключение

Использование методов полимеразной цепной реакции, фрагментного анализа и полногеномного секвенирования, а также иммуногистохимии и гибридизации *in situ* для более глубокого понимания биологии опухоли и взаимодействия между иммунной системой и трансформированными клетками открывает новые цели и стратегии в ТТ и иммунотерапии. Так, за открытие роли PD-1 в иммунном ответе исследователям присуждена Нобелевская премия [48], и иммунотерапия на основе использования рецептора PD-1 показала значительные результаты для некоторых типов рака; однако при терапии РЯ лечение оказалась эффективно только для серозных карцином высокой степени злокачественности [49].

Таким образом, реакции злокачественных опухолей на существующую терапию сильно различаются и могут быть недолговечны из-за влияния микроокружения опухоли, которое выступает в роли барьера при инфильтрации иммунокомпетентных клеток и препятствует выполнению их функции. Потребность в персонализированной медицине для повышения предсказуемости ответа на терапию и выживаемости пациентов по-прежнему актуальна. Для этого будут полезны как исследование характеристик мутаций ДНК для оценки целевых генов, так и иммуногистохимическое исследование для изучения экспрессии целевых маркеров в изучаемых тканях. Комбинированное изучение и разработка инновационных стратегий в будущем должны все больше повышать выживаемость больных РЯ.

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 финансирована в рамках выполнения государственного задания FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии» по соглашению Минобрнауки России и ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» №075-01400-23-00 от 29.12.2022, тема №123030700011-4 от 07.03.2023.

Funding source. The study was funded as part of the State Assignment FZEG-2023-0009, "Study of the tumor microenvironment heterogeneity as a factor of its aggressiveness and resistance to therapy," under the agreement between the Ministry of Education and Science of Russia and the V.I. Vernadsky Crimean Federal University No. 075-01400-23-00 dated 29.12.2022, topic No. 123030700011-4 dated 07.03.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kurman RJ. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
- Leung DTH, Fuller PJ, Chu S. Impact of FOXL2 mutations on signaling in ovarian granulosa cell tumors. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;72:51-4. DOI:10.1016/j.biocel.2016.01.003
- Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng SW, et al. Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers. *N Engl J Med.* 2012;366(3):234-42. DOI:10.1056/NEJMoal102903
- Maeda D, Shibahara J, Sakuma T, et al. β -catenin (CTNNB1) S33C mutation in ovarian microcystic stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(10):1429-40. DOI:10.1097/PAS.0b013e31822d6c71
- Jelincic P, Mueller JJ, Olvera N, et al. Recurrent SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet.* 2014;46(5):424-6. DOI:10.1038/ng.2922
- Herzog TJ. Recurrent ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(22):7439-49. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-04-0683

7. Herzog TJ, Pothuri B. Ovarian cancer: A focus on management of recurrent disease. *Nat Rev Clin Oncol*. 2006;3(11):604–11. DOI:10.1038/nrponc0637
8. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Молекулярная генетика рака яичников. *Практическая онкология*. 2000;1(4):3–6 [Khanson KP, Imyanitov EN. Molekuliarnaya genetika raka yaichnikov. *Prakticheskaya Onkologiya*. 2000;1(4):3–6 (in Russian)].
9. Хохлова С.В., Горбунова В.А., Любченко Л.Н., Имянитов Е.Н. BRCA-ассоциированный рак яичников (опыт отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). *Современная Онкология*. 2016;18(1):37–44 [Khokhlova SV, Gorbunova VA, Lyubchenko LN, Imyanitov EN. BRCA-associated ovarian cancer (the experience of the Chemotherapy Department in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia). *Journal of Modern Oncology*. 2016;18(1):37–44 (in Russian)].
10. Lu H, Li S, Black MH, et al. Association of breast and ovarian cancers with predisposition genes identified by large-scale sequencing. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):51–7. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.2956
11. Laurini E, Marson D, Fermelegia A, et al. Role of Rad51 and DNA repair in cancer: A molecular perspective. *Pharmacol Ther*. 2020;208:107492. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107492
12. Chun J, Buechelmaier ES, Powell SN. Rad51 paralogs BCDX2 and CX3 act at different stages in the BRCA1-BRCA2-dependent homologous recombination pathway. *Mol Cell Biol*. 2013;33(2):387–95. DOI:10.1128/MCB.00465–12
13. Prakash R, Zhang Y, Feng W, Jasim M. Homologous recombination and human health: The roles of BRCA1, BRCA2, and associated proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(4):a016600. DOI:10.1101/cshperspect.a016600
14. Sullivan MR, Bernstein KA. RAD-ical new insights into RAD51 regulation. *Genes (Basel)*. 2018;9(12):629. DOI:10.3390/genes9120629
15. Orhan E, Velazquez C, Tabet I, et al. Regulation of RAD51 at the transcriptional and functional levels: What prospects for cancer therapy? *Cancers (Basel)*. 2021;13(12):2930. DOI:10.3390/cancers13122930
16. Grundy MK, Buckanovich RJ, Bernstein KA. Regulation and pharmacological targeting of RAD51 in cancer. *NAR Cancer*. 2020;2(3):zcaa024. DOI:10.1093/narcan/zcaa024
17. Feng Y, Wang D, Xiong L, et al. Predictive value of RAD51 on the survival and drug responsiveness of ovarian cancer. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):249. DOI:10.1186/s12935-021-01953-5
18. Hoppe MM, Jaynes P, Wardyn JD, et al. Quantitative imaging of RAD51 expression as a marker of platinum resistance in ovarian cancer. *EMBO Mol Med*. 2021;13(5):e13366. DOI:10.15252/emmm.202013366
19. Guffanti F, Alvisi MF, Anastasia A, et al. Basal expression of RAD51 foci predicts olaparib response in patient-derived ovarian cancer xenografts. *Br J Cancer*. 2022;126(1):120–8. DOI:10.1038/s41416-021-01609-1
20. Suszynska M, Ratajska M, Kozlowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~30,000 cases. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):50. DOI:10.1186/s13048-020-00654-3
21. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet*. 2010;42(5):410–4. DOI:10.1038/ng.569
22. Peltari LM, Heikinen T, Thompson D, et al. RAD51C is a susceptibility gene for ovarian cancer. *Hum Mol Genet*. 2011;20(16):3278–88. DOI:10.1093/hmg/ddr229
23. Thompson ER, Boyle SE, Johnson J, et al. Analysis of RAD51C germline mutations in high-risk breast and ovarian cancer families and ovarian cancer patients. *Hum Mutat*. 2012;33(1):95–9. DOI:10.1002/humu.21625
24. Yao H, Li N, Yuan H. Clinical characteristics and survival analysis of Chinese ovarian cancer patients with RAD51C germline mutations. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1337. DOI:10.1186/s12885-022-10456-z
25. Rubin SC, Finstad CL, Federici MG, et al. Prevalence and significance of HER-2/neu expression in early epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 1994;73(5):1456–9. DOI:10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1456::aid-cnrcr2820730522>3.0.co;2-I
26. Luo H, Xu X, Ye M, et al. The prognostic value of HER2 in ovarian cancer: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191972. DOI:10.1371/journal.pone.0191972
27. Swain SM, Clark E, Baselga J. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1964–5. DOI:10.1056/NEJMc1503446
28. Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):283–90. DOI:10.1200/JCO.2003.10.104
29. Satpathy M, Wang L, Zielinski RJ, et al. Targeted drug delivery and image-guided therapy of heterogeneous ovarian cancer using HER2-targeted theranostic nanoparticles. *Theranostics*. 2019;9(3):778–95. DOI:10.7150/tno.29964
30. Kupryjańczyk J, Madry R, Plisiecka-Hałas J, et al. TP53 status determines clinical significance of ERBB2 expression in ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(11):1916–23. DOI:10.1038/sj.bjc.6602238
31. Groothuizen FS, Sixma TK. The conserved molecular machinery in DNA mismatch repair enzyme structures. *DNA Repair (Amst)*. 2016;38:14–23. DOI:10.1016/j.dnarep.2015.11.012
32. Amaral-Silva GK, Martins MD, Pontes HA, et al. Mismatch repair system proteins in oral benign and malignant lesions. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(4):241–5. DOI:10.1111/jop.12484
33. Gupta D, Heinen CD. The mismatch repair-dependent DNA damage response: Mechanisms and implications. *DNA Repair (Amst)*. 2019;78:60–9. DOI:10.1016/j.dnarep.2019.03.009
34. Erie DA, Weninger KR. Single molecule studies of DNA mismatch repair. *DNA Repair (Amst)*. 2014;20:71–81. DOI:10.1016/j.dnarep.2014.03.007
35. Cilona M, Locatello LG, Novelli L, Gallo O. The mismatch repair system (MMR) in head and neck carcinogenesis and its role in modulating the response to immunotherapy: A critical review. *Cancers*. 2020;12(10):3006. DOI:10.3390/cancers12103006
36. Loeb LA. A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res*. 2001;61(8):3230–9. PMID:11309271
37. Pečina-Šlaus N, Kafka A, Salamon I, Bukovac A. Mismatch repair pathway, genome stability and cancer. *Front Mol Biosci*. 2020;7:122. DOI:10.3389/fmolb.2020.00122
38. Rambau PF, Duggan PA, Ghatage P, et al. Significant frequency of MSH2/MSH6 abnormality in ovarian endometrioid carcinoma supports histotype-specific Lynch syndrome screening in ovarian carcinomas. *Histopathology*. 2016;69(2):288–97. DOI:10.1111/his.12934
39. Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasen HF, et al. Ovarian cancer in Lynch syndrome: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2016;55:65–73. DOI:10.1016/j.ejca.2015.12.005
40. Samimi G, Fink D, Varki NM, et al. Analysis of MLH1 and MSH2 expression in ovarian cancer before and after platinum drug-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2000;6(4):1415–21. PMID:10778972
41. Xiao X, Melton DW, Gourley C. Mismatch repair deficiency in ovarian cancer – molecular characteristics and clinical implications. *Gynecol Oncol*. 2014;132(2):506–12. DOI:10.1016/j.ygyno.2013.12.003
42. Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Проценко С.А., и др. Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2020 [Baldueva IA, Nekhaeva TL, Protsenko SA, et al. Dendritnokletochnye vaksiny v immunoterapii bol'nykh solidnymi opukholiami. Saint Petersburg: NMITS onkologii im. N.N. Petrova, 2020 (in Russian)].
43. Гуторов С.Л., Давыдова И.Ю., Новикова Е.Г., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных неэпителиальных опухолей яичников. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):212–28 [Gutorov SL, Davydova IU, Novikova EG, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu zlokachestvennykh neepitelial'nykh opukholei yaichnikov. *Zlokachestvennye Opukholi*. 2022;12(3s2-1):212–28 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-212-228
44. Давыдова И.Ю., Валиев Р.К., Карселадзе А.И., и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):229–39 [Davydova IU, Valiev RK, Karseladze AI, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu pogranychnykh opukholei yaichnikov. *Zlokachestvennye Opukholi*. 2022;12(3s2-1):229–39 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-229-239
45. Тюлядина А.С., Коломиец Л.А., Морзов К.Ю., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):198–211 [Tiuliadina AS, Kolomiets LA, Morzov Klu, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka yaichnikov, pervichnogo raka briushiny i raka matochnykh trub. *Zlokachestvennye Opukholi*. 2022;12(3s2-1):198–211 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-198-211
46. D'Aloia MM, Zizzari IG, Sacchetti B, et al. CAR-T cells: The long and winding road to solid tumors. *Cell Death Dis*. 2018;9(3):282. DOI:10.1038/s41419-018-0278-6
47. Macpherson AM, Barry SC, Ricciardelli C, Oehler MK. Epithelial ovarian cancer and the immune system: Biology, interactions, challenges and potential advances for immunotherapy. *J Clin Med*. 2020;9(9):2967. DOI:10.3390/jcm9092967
48. Guo ZS. The 2018 Nobel Prize in medicine goes to cancer immunotherapy (editorial for BMC Cancer). *BMC Cancer*. 2018;18(1):1086. DOI:10.1186/s12885-018-5020-3
49. Dumauthioz N, Labiano S, Romero P. Tumor resident memory T cells: New players in immune surveillance and therapy. *Front Immunol*. 2018;9:2076. DOI:10.3389/fimmu.2018.02076

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023

Эффективность и безопасность препарата нурулимаб+пролголимаб с продолжением терапии пролголимабом по сравнению с монотерапией пролголимабом в качестве 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: финальные результаты фазы II клинического исследования OVERTON

И.В. Самойленко^{✉1}, Л.В. Демидов¹, В.М. Моисеенко^{2,3}, М.В. Дворкин⁴, С.А. Демидова⁵, С.А. Проценко², Д.Л. Строяковский⁶, В.В. Козлов^{7,8}, С.В. Одинцова^{9,10}, Д.В. Киртбая¹¹, Д.А. Танцырев¹², А.С. Мочалова¹³, Р.В. Орлова^{14,15}, Г.З. Мухаметшина¹⁶, Н.В. Фадеева¹⁷, Е.А. Фомин¹⁸, Я.С. Чапко¹⁹, А.В. Тарасова²⁰, Н.Б. Ермаков²¹, А.К. Шемеровский²², В.А. Ващенко²³, В.М. Чистяков²⁴, А.В. Зинкина-Орихан²⁶, Ю.Н. Линькова²⁶, Ф.Б. Крюков²⁶, И.В. Сорокина^{25,26}, А.А. Силютин²⁶

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»;

⁴БУЗ «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия;

⁵УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», Минск, Беларусь;

⁶ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

⁸ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰ООО «ЕвроСитиКлиник», Санкт-Петербург, Россия;

¹¹ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия;

¹²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

¹³АО «Группа компаний "Медси"», Москва, Россия;

¹⁴Санкт-Петербургский ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁶ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия;

¹⁷ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

¹⁸ГБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина», Мурманск, Россия;

¹⁹ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия;

²⁰ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;

²¹ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», аг. Лесной, Минский район, Беларусь;

²²ООО «АВ медиал групп», Санкт-Петербург, Россия;

²³ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», Кострома, Россия;

²⁴ООО «Новая клиника», Пятигорск, Россия;

²⁵ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова», Москва, Россия;

²⁶АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Самойленко Игорь Вячеславович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: i.samoylenko@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-7150-5071

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

✉ **Igor V. Samoylenko** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: i.samoylenko@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-7150-5071

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

Аннотация

Обсуждение. В эпоху прорывов в иммунотерапии онкологических заболеваний результаты исследования CheckMate 067 утвердили комбинацию препаратов класса ингибиторов PD-1 и CTLA-4 новым стандартом лечения пациентов с метастатической меланомой (ММ). Серьезным ограничением широкого применения комбинации ипилиумаба и ниволумаба в рутинной клинической практике является высокий риск развития тяжелых иммуноопосредованных нежелательных явлений. Пролголимаб и нурулимаб – комбинация фиксированных доз оригинальных отечественных моноклональных антител (производства АО «Биокад», Россия) против рецептора PD-1 (пролголимаб) и рецептора CTLA-4 (нурулимаб) (соотношение 3:1). В данной статье представлены результаты международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного рандомизированного клинического исследования фазы II OBERTON, проведенного с целью изучения эффективности и безопасности терапии комбинированным препаратом нурулимаб+пролголимаб с продолжением терапии пролголимабом по сравнению с монотерапией пролголимабом в качестве 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельной меланомой (нРМ) или ММ (NCT03913923).

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с нРМ или ММ, не получавшие ранее терапию по поводу метастатического заболевания. Пациенты рандомизированы 1:1 в 2 группы. Пациенты 1-й группы получали терапию комбинированным препаратом, содержащим нурулимаб (1 мг/кг) и пролголимаб (3 мг/кг), в дозе 0,2 мл/кг (соответствует 1 мг/кг нурулимаба и 3 мг/кг пролголимаба) 1 раз в 3 недели в течение первых 4 заслепленных инфузий, пациенты 2-й группы – монотерапию препаратом пролголимаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 3 недели в течение первых 4 заслепленных инфузий. Начиная с 5-й инфузии больные в обеих группах получали пролголимаб в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели в открытом режиме. Первичной конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП). Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT05732805 и продолжается в настоящее время, но набор новых пациентов завершен.

Результаты. В исследование рандомизированы и получили хотя бы 1 введение исследуемой терапии 117 пациентов. При медиане наблюдения 16,79 мес медиана ВБП составила 12,2 (4,9; не достигнута) мес в группе, получавшей нурулимаб+пролголимаб, и 2,8 (1,5; 4,7) мес в группе, получавшей монотерапию пролголимабом (95% доверительный интервал 0,36–0,90, отношение рисков 0,57). ВБП за 24 мес составила 41% в группе, получавшей нурулимаб+пролголимаб, и 25,4% – в группе, получавшей монотерапию пролголимабом. В обеих группах терапия переносилась пациентами удовлетворительно. Иммуноопосредованные нежелательные явления 3–4-й степени зарегистрированы у 15,5% пациентов, получавших нурулимаб+пролголимаб, по сравнению с 1,7%, получавших только пролголимаб. Наиболее частые нежелательные явления 3–4-й степени, связанные с лечением, – повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение аспартатаминотрансферазы, астения в обеих группах терапии. В целом показан благоприятный профиль безопасности, ожидаемый для препарата класса ингибиторов иммунных контрольных точек, моноклональных антител к CTLA-4 и PD-1.

Обсуждение. Полученные результаты демонстрируют благоприятный профиль безопасности в обеих группах: как комбинированной терапии препаратом нурулимаб+пролголимаб, так и монотерапии пролголимабом в качестве 1-й линии лечения нРМ или ММ. Результатом оценки первичной конечной точки, ВБП явилось доказательство преимущества комбинированной иммунотерапии с переходом на пролголимаб по сравнению с монотерапией пролголимабом.

Заключение. Комбинированная иммунотерапия блокатором CTLA-4 нурулимабом и блокатором PD-1 пролголимабом, выпускаемых в виде комбинации растворов 2 препаратов в 1 флаконе, с дальнейшим переходом на монотерапию пролголимабом может занять важную нишу в терапии пациентов с нРМ или ММ. Подтверждение полученных данных об эффективности и безопасности комбинированного режима нурулимаб+пролголимаб в сравнении с монотерапией ингибитором PD-1 ожидается по результатам продолжающегося исследования III фазы BCD-217-2 OCTAVA (NCT05732805).

Ключевые слова: комбинация нурулимаб+пролголимаб, нурулимаб, пролголимаб, нерезектабельная меланома, метастатическая меланома, исследование OBERTON, исследование MIRACULUM, иммунотерапия, комбинированная иммунотерапия, BCD-217-2 OCTAVA, анти-CTLA-4, анти-PD-1

Для цитирования: Самойленко И.В., Демидов Л.В., Моисеенко В.М., Дворкин М.В., Демидова С.А., Проценко С.А., Строяковский Д.Л., Козлов В.В., Одинцова С.В., Киртбая Д.В., Танцырев Д.А., Мочалова А.С., Орлова Р.В., Мухаметшина Г.З., Фадеева Н.В., Фомин Е.А., Чапко Я.С., Тарасова А.В., Ермаков Н.Б., Шемеровский А.К., Ващенко В.А., Чистяков В.М., Зинкина-Орихан А.В., Линькова Ю.Н., Крюков Ф.Б., Сорокина И.В., Силютин А.А. Эффективность и безопасность препарата нурулимаб+пролголимаб с продолжением терапии пролголимабом по сравнению с монотерапией пролголимабом в качестве 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: финальные результаты фазы II клинического исследования OBERTON. Современная Онкология. 2023;25(3):313–324. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202463 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

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

Дворкин Михаил Владимирович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием БУЗ «Клинический онкологический диспансер»

Демидова Светлана Анатольевна – зав. химиотерапевтическим отд-нием №2 УЗ МГКОЦ

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

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

Козлов Вадим Викторович – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», зав. отд-нием торакальной онкологии ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер». ORCID: 0000-0003-3211-5139

Одинцова Светлана Валентиновна – канд. мед. наук, врач-онколог КДЦ Научно-клинического центра интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», врач-онколог ООО «ЕвроСитиКлиник»

Fedor V. Moiseenko – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology). ORCID: 0000-0003-2544-9042

Mikhail V. Dvorkin – Cand. Sci. (Med.), Clinical Oncological Dispensary

Svetlana A. Demidova – Department Head, Minsk City Clinical Oncology Center

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

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

Vadim V. Kozlov – Cand. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk Regional Clinical Oncologic Dispensary. ORCID: 0000-0003-3211-5139

Svetlana V. Odintsova – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, EuroCityClinic

Efficacy and safety of nurulimab+prolgolimab with continued prolgolimab therapy compared to prolgolimab alone as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic melanoma: final results of the phase II OBERTON clinical study

Igor V. Samoylenko^{✉1}, Lev V. Demidov¹, Fedor V. Moiseenko^{2,3}, Mikhail V. Dvorkin⁴, Svetlana A. Demidova⁵, Svetlana A. Protsenko², Daniil L. Stroyakovskiy⁶, Vadim V. Kozlov^{7,8}, Svetlana V. Odintsova^{9,10}, Dmitry V. Kirtbaya¹¹, Denis A. Tantsyrev¹², Anastasia S. Mochalova¹³, Rashida V. Orlova^{14,15}, Guzel Z. Mukhametshina¹⁶, Natalia V. Fadeeva¹⁷, Evgeny A. Fomin¹⁸, Yana S. Chapko¹⁹, Anna V. Tarasova²⁰, Nikolay B. Ermakov²¹, Alexander K. Shemerovskiy²², Vera A. Vaschenko²³, Valery M. Chistyakov²⁴, Arina V. Zinkina-Orikhan²⁶, Yulia N. Lin'kova²⁶, Fedor B. Kryukov²⁶, Irina V. Sorokina^{25,26}, Anna A. Siliutina²⁶

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

²Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology);

⁴Clinical Oncologic Dispensary, Omsk, Russia;

⁵Minsk City Clinical Oncology Center, Minsk, Belarus;

⁶Moscow City Oncological Hospital №62, Moscow, Russia;

⁷Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

⁸Novosibirsk Regional Clinical Oncologic Dispensary, Novosibirsk, Russia;

⁹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰EuroCityClinic, Saint Petersburg, Russia;

¹¹Oncologic Dispensary №2, Sochi, Russia;

¹²Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russia;

¹³Meds Group of Companies, Moscow, Russia;

¹⁴City Clinical Oncologic Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

¹⁵Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

¹⁶Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary, Kazan, Russia;

¹⁷Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

¹⁸Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Murmansk, Russia;

¹⁹Arkhangelsk Clinical Oncologic Dispensary, Arkhangelsk, Russia;

²⁰Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia;

²¹Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, Lesnoy, Minsk district, Belarus;

²²AB Medical Group, Saint Petersburg, Russia;

²³Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma, Russia;

²⁴New Clinic, Pyatigorsk, Russia;

²⁵Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²⁶Biocad, Saint Petersburg, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

Киртбая Дмитрий Валикович – врач-онколог ГБУЗ «Онкологический диспансер №2»

Танцырев Денис Анатольевич – зав. дневным стационаром КГБУЗ АКОД

Мочалова Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии АО «Группа компаний "Медси"»

Орлова Рашида Вахидовна – д-р мед. наук, проф., гл. спец. по клинической онкологии, врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД, зав. каф. онкологии медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0003-4447-9458

Мухаметшина Гузель Зиннуровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №1 ГАУЗ РКОД

Фадеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии) ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. E-mail: 89048082445@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3923-929X

Dmitry V. Kirtbaya – oncologist, Oncologic Dispensary №2

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

Anastasia S. Mochalova – Cand. Sci. (Med.), Medsi Group of Companies

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

Guzel Z. Mukhametshina – Cand. Sci. (Med.), Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary

Natalia V. Fadeeva – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: 89048082445@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3923-929X

Abstract

Background. In an era of breakthroughs in cancer immunotherapy, CheckMate 067 studies declared the combination of PD-1 and CTLA-4 inhibitors a new standard of care for patients with metastatic melanoma (MM). A significant limitation of the widespread use of the combination of ipilimumab and nivolumab in routine clinical practice is the high risk of severe immune-mediated adverse events. Prolgolimab and nurulimab are a combination of fixed doses of original monoclonal antibodies (manufactured by JSC "BIOCAD," Russia) to the PD-1 receptor (prolgolimab) and the CTLA-4 receptor (nurulimab) (3:1 ratio). This paper presents the results of an international, multicenter, double-blind, placebo-controlled, comparative, randomized, phase II OBERTON clinical study to investigate the efficacy and safety of nurulimab + prolgolimab combination therapy with continued prolgolimab therapy compared to prolgolimab alone as first-line therapy in patients with unresectable melanoma (uRM) or MM (NCT03913923).

Materials and methods. The study included patients with uRM or MM who were not previously treated for metastatic disease. The patients were randomized into two groups (1:1). Patients in group 1 were treated with a nurulimab (1 mg/kg) and prolgolimab (3 mg/kg) combination at a dose of 0.2 mL/kg (equivalent to 1 mg/kg of nurulimab and 3 mg/kg of prolgolimab) once every 3 weeks during the first 4 blinded infusions. Patients in group 2 received prolgolimab monotherapy at a dose of 3 mg/kg once every 3 weeks during the first 4 blinded infusions. Starting from infusion 5, patients in both groups received open prolgolimab 1 mg/kg once every 2 weeks. The primary endpoint of the study was progression-free survival (PFS). The study is registered on ClinicalTrials.gov under the number NCT05732805 and is currently ongoing, but recruitment of new patients has been completed.

Results. One hundred seventeen patients were randomized and received at least one dose of the study therapy. At a median follow-up of 16.79 months, the median PFS was 12.2 (4.9; not achieved) months in the nurulimab + prolgolimab group and 2.8 (1.5; 4.7) months in the prolgolimab monotherapy group (95% confidence interval 0.36–0.90, hazard ratio 0.57). PFS at 24 months was 41% in the nurulimab + prolgolimab group and 25.4% in the prolgolimab monotherapy group. In both groups, the therapy was well tolerated. Grade 3–4 immune-mediated adverse events were reported in 15.5% of patients who received nurulimab + prolgolimab, compared with 1.7% of those who received prolgolimab alone. The most frequent grade 3–4 treatment-related adverse events in both treatment groups were increased alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase and asthenia. Overall, the safety profile was favorable, as expected for the class of immune checkpoint inhibitors, anti-CTLA-4, and anti-PD-1 monoclonal antibodies.

Discussion. The results demonstrate a favorable safety profile in both the nurulimab + prolgolimab combination and prolgolimab monotherapy groups as the first-line treatment for uRM or MM. The assessment of the primary endpoint, PFS, showed the benefit of combination immunotherapy followed by switching to prolgolimab compared to prolgolimab alone.

Conclusion. Combination immunotherapy with the CTLA-4 inhibitor nurulimab and the PD-1 inhibitor prolgolimab, available as a combination of solutions of two drugs in a single vial, with a further switch to monotherapy with prolgolimab, can fill an important niche in the treatment of patients with uRM or MM. Confirmation of the obtained data on the efficacy and safety of the combined regimen of nurulimab + prolgolimab in comparison with PD-1 inhibitor monotherapy is expected from the ongoing phase III BCD-217-2 OCTAVA study (NCT05732805).

Keywords: nurulimab+prolgolimab combination, nurulimab, prolgolimab, unresectable melanoma, metastatic melanoma, OBERTON study, MIRACULUM study, immunotherapy, combination immunotherapy, BCD-217-2 OCTAVA, anti-CTLA-4, anti-PD-1

For citation: Samoylenko IV, Demidov LV, Moiseenko FV, Dvorkin MV, Demidova SA, Protchenko SA, Stroyakovskiy DL, Kozlov VV, Odintsova SV, Kirtbaya DV, Tantsyrev DA, Mochalova AS, Orlova RV, Mukhametshina GZ, Fadeeva NV, Fomin EA, Chapko YaS, Tarasova AV, Ermakov NB, Shemerovskiy AK, Vaschenko VA, Chistyakov VM, Zinkina-Orikhan AV, Lin'kova YaN, Kryukov FB, Sorokina IV, Siliutina AA. Efficacy and safety of nurulimab+prolgolimab with continued prolgolimab therapy compared to prolgolimab alone as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic melanoma: final results of the phase II OBERTON clinical study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):313–324. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202463

Введение

Разработка ингибиторов контрольных точек иммунитета произвела фундаментальную революцию в терапии широкого спектра злокачественных новообразований и привела к значимому улучшению выживаемости пациентов с нерезектабельной (нРМ) или метастатической (ММ) меланомой, обеспечив глубокие и устойчивые ответы [1]. На основании результатов двух рандомизированных двойных слепых клинических исследований (CheckMate 069, CheckMate 067) [2, 3] комбинированная иммунотерапия (КИТ) с применением антитела к цитотоксическому антигену Т-лимфоцитов-4 (анти-CTLA-4) – ипилимумаба и антитела к белку запрограммированной клеточной гибели-1 (анти-PD-1) –

ниволумаба стала первой в мире комбинацией двойной блокады иммунных контрольных точек, одобренной для лечения ММ. КИТ демонстрирует достоверные преимущества над монотерапией препаратами класса анти-CTLA-4 как по выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и по общей выживаемости (ОВ), и в настоящее время представляет собой стандарт лечения 1-й линии ММ или нРМ [4].

Результаты ОВ, продемонстрированные в группе КИТ в регистрационном исследовании CheckMate 067, по-прежнему остаются непревзойденными среди терапевтических опций, зарегистрированных в настоящее время. Несмотря на то, что данное исследование было недостаточно мощным для подтверждения большей эффективности КИТ над мо-

Информация об авторах / Information about the authors

Фомин Евгений Александрович – зам. глав. врача по хирургической помощи ГОБУЗ «МОКБ им. П.А. Баяндина»

Чапко Яна Станиславовна – врач-онколог ГБУ АО АКОД

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

Ермаков Николай Борисович – канд. мед. наук, нач. отд. клинических испытаний ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова»

Шемеровский Александр Константинович – канд. мед. наук, врач-онколог ООО «АВ медиал групп»

Вашенко Вера Александровна – врач-онколог ОГБУЗ КОД

Чистяков Валерий Михайлович – канд. мед. наук, ООО «Новая клиника»

Зинкина-Орихан Арина Валерьевна – дир. деп. клинической разработки АО «Биокад». ORCID: 0000-0002-8499-2232

Evgeny A. Fomin – Deputy Chief doctor, Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital

Yana S. Chapko – oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncologic Dispensary

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

Nikolay B. Ermakov – Cand. Sci. (Med.), Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology

Alexander K. Shemerovskiy – Cand. Sci. (Med.), AB Medical Group

Vera A. Vaschenko – oncologist, Kostroma Oncological Dispensary

Valery M. Chistyakov – Cand. Sci. (Med.), New Clinic

Arina V. Zinkina-Orikhan – Director, Biocad. ORCID: 0000-0002-8499-2232

нотерапией ингибиторами анти-PD-1, устойчивый тренд, длящийся сквозь многие годы наблюдений, не оставляет сомнений в том, что КИТ обладает явными преимуществами. Одним из серьезных ограничений широкого применения комбинации ипилиумаба+ниволумаба в рутинной клинической практике является высокий риск развития тяжелых иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ и НЯ соответственно), и $\approx 40\%$ пациентов преждевременно прекращают лечение по причине развития токсичности еще в условиях участия в клиническом исследовании [5].

В 2021 г. в Российской Федерации на основании результатов рандомизированного клинического исследования (КИ) фаз II/III MIRACULUM (NCT03269565) для лечения ММ или нРМ зарегистрирован первый отечественный оригинальный ингибитор PD-1 пролголимаб (Фортека®, АО «Биокад») [6], представляющий собой моноклональное антитело изотипа иммуноглобулина – IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом. Наличие в Fc-фрагменте пролголимаба мутации LALA (Leu234Ala/Leu235Ala), а именно замены двух аминокислот лейцина на аланин, минимизирует эффекторные свойства антитела. Благодаря LALA-мутации пролголимаб не связывается с Fc γ R-рецепторами макрофагов, что позволяет защитить популяцию активированных Т-лимфоцитов от возможного антителозависимого фагоцитоза макрофагами и тем самым усилить противоопухолевый эффект. Уникальный эпитоп связывания пролголимаба обеспечивает высокую насыщенность PD-1 рецепторов в минимальной концентрации. Применение пролголимаба в монотерапии у пациентов с ММ, согласно данным регистрационного клинического исследования MIRACULUM, позволило достигнуть объективного ответа у 38,1% больных, 24-месячной ВБП – у 33,3% и 24-месячной ОВ – у 57,1% на момент проведения анализа. НЯ всех степеней тяжести, связанные с терапией, зарегистрированы у 55,6% пациентов, 3–4-й степени тяжести – у 12,7%, серьезные НЯ и НЯ, вызвавшие отмену терапии, – у 3,2 и 3,2% участников соответственно. Эффективность пролголимаба сопоставима с данными других препаратов класса ингибиторов PD-1, а профиль безопасности оказался наиболее благоприятным при наивном непрямом сравнении [6].

Нурулимаб – отечественный оригинальный ингибитор CTLA-4, представляющий собой моноклональное антитело изотипа IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом, исследованный в качестве монотерапии с целью оценки фармакокинетики, фармакодинамики и максимально переносимой дозы в рамках клинического исследования фазы I (NCT03472027).

Принимая во внимание синергизм действия ингибиторов PD-1 и CTLA-4 за счет регуляции функции цитотоксических Т-лимфоцитов на разных стадиях развития иммунного ответа [7], наибольшую эффективность КИТ ингибиторами PD-1 и CTLA-4 для лечения нРМ или ММ в текущем терапевтическом ландшафте, ограничивающие клинические факторы применения комбинации ниволумаба и ипилиумаба в рутинной клинической практике, эффективность и благоприятный профиль безопасности пролголимаба, было проведено международное многоцентровое

рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное КИ фазы II BCD-217-1/OBERTON (далее – OBERTON).

Целью исследования OBERTON стало изучение эффективности и безопасности терапии комбинированным препаратом нурулимаб+пролголимаб (анти-CTLA-4 и анти-PD-1) с продолжением терапии пролголимабом (анти-PD-1) по сравнению с монотерапией пролголимабом в качестве 1-й линии терапии пациентов с нРМ или ММ (NCT03913923).

Материалы и методы

Пациенты. В исследование включали пациентов старше 18 лет с подтвержденной (по результатам патоморфологического исследования) нРМ (III стадии) или ММ (IV стадии) кожи, ранее не получавших терапию по поводу распространенного или метастатического заболевания. Ожидаемая продолжительность жизни пациента должна быть не менее 12 нед (оценивалась как сумма наибольших диаметров всех измеримых очагов ≤ 200 мм), а общее состояние соответствовало 0–1 баллам по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Необходимо было также наличие измеримых контрольных опухолевых очагов (как минимум 1 очаг), согласно критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1), подтвержденных заключением независимого специалиста при централизованной оценке изображений.

Дизайн и исследуемая терапия. По дизайну это рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое с активным контролем исследование II фазы. Пациенты рандомизированы 1:1 в 2 исследуемые группы.

Группа нурулимаб+пролголимаб (BCD-217) получала КИТ комбинированным препаратом нурулимаб+пролголимаб в дозе 0,2 мл/кг (соответствует 1 мг/кг нурулимаба и 3 мг/кг пролголимаба) + плацебо (для пролголимаба) 1 раз в 3 недели в течение первых 4 заслепленных инфузий. Группа пролголимаб (BCD-100) получала терапию препаратом пролголимаб в дозе 3 мг/кг + плацебо (для препарата нурулимаб+пролголимаб) 1 раз в 3 недели в течение первых 4 заслепленных инфузий. Начиная с 5-й инфузии обе группы получали препарат пролголимаб в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели в открытом режиме.

Перед проведением рандомизации осуществлялась стратификация по следующим признакам: общее физическое состояние (ECOG 0 или 1), стадия основного заболевания при рестадировании на скрининге (III или IV), PD-L1 статус (TPS $\geq 5\%$ или TPS $< 5\%$) и статус мутации *BRAF V600* (*BRAF* мутантный или *BRAF* дикий тип). Статус PD-L1 и *BRAF* определяли в центральной лаборатории.

Терапия продолжалась либо до установленного по RECIST 1.1 и подтвержденного прогрессирования по критериям iRECIST (классификация оценок ответов патологического процесса на иммунотерапию), либо до возникновения явлений непереносимой токсичности, либо до отзыва информированного согласия, либо до 12 мес с момента 1-й инфузии (в зависимости от того, что наступало ранее). В случае отсутствия критериев для прекращения лечения после

Информация об авторах / Information about the authors

Линькова Юлия Николаевна – канд. мед. наук, зам. ген. дир. по клинической разработке и исследованиям АО «Биокад». ORCID: 0000-0002-5463-1022

Крюков Федор Борисович – PhD, вед. мед. эксперт АО «Биокад». ORCID: 0000-0003-0549-7274

Сорокина Ирина Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ст. мед. советник АО «Биокад». E-mail: sorokinaiv@biocad.ru; ORCID: 0000-0002-9404-3698

Силютин Анна Александровна – канд. мед. наук, мед. эксперт АО «Биокад». E-mail: siljutina@biocad.ru; ORCID: 0000-0002-4694-4504

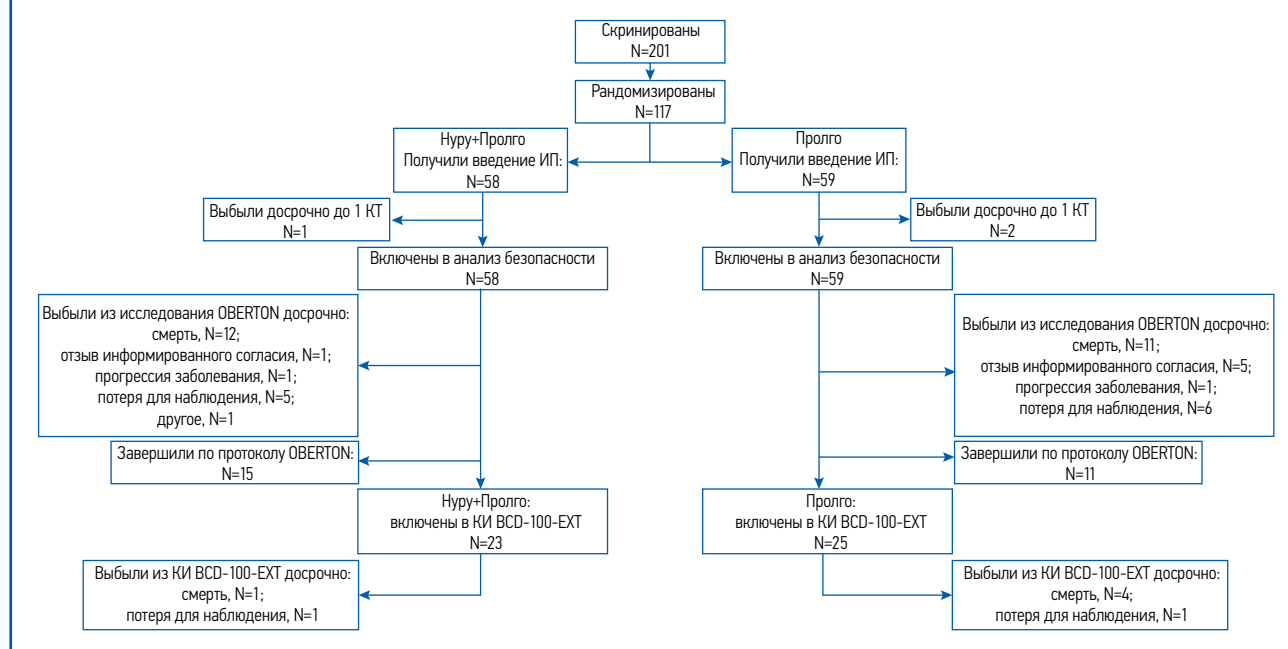
Yulia N. Lin'kova – Cand. Sci. (Med.), Biocad. ORCID: 0000-0002-5463-1022

Fedor B. Kryukov – PhD, Biocad. ORCID: 0000-0003-0549-7274

Irina V. Sorokina – Cand. Sci. (Biol.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Biocad. E-mail: sorokinaiv@biocad.ru; ORCID: 0000-0002-9404-3698

Anna A. Siljutina – Cand. Sci. (Med.), Biocad. E-mail: siljutina@biocad.ru; ORCID: 0000-0002-4694-4504

Рис. 1. Распределение субъектов по группам в ходе исследования (N=117).
Fig. 1. Distribution of subjects by groups in the study (N=117).



12 мес терапии пациенту предлагали продолжить монотерапию пролголимабом в исследовании BCD-100-EXT, при этом пациент оставался в периоде наблюдения исследования OBERTON. Данные по эффективности и безопасности от момента включения в исследование BCD-100-EXT фиксировали в базе данных BCD-100-EXT.

Приведенный анализ является сводным анализом данных, полученных в ходе исследования OBERTON (основной период и период наблюдения для пациентов, не включенных в исследование BCD-100-EXT) и BCD-100-EXT (только для пациентов, продолжавших участие в OBERTON до 24 мес от рандомизации).

В качестве первичной конечной точки оценивалась ВБП. Гипотеза исследования состояла в том, что эффективность терапии комбинацией нурулимаб+пролголимаб с продолжением терапии пролголимабом превосходит эффективность монотерапии пролголимабом в 1-й линии терапии пациентов с нРМ или ММ по показателю медианы ВБП.

Вторичные конечные точки включали ОБ, частоту объективного ответа (ЧОО), частоту достижения контроля над заболеванием (ЧКЗ), время достижения ответа на терапию и длительность ответа на терапию.

Биомаркеры. Определение статуса PD-L1 проводили с использованием тест-системы Dako 22C3 либо VENTANA PD-L1 (SP142). Определение мутации гена *BRAF* проводилось по стандартам лабораторий.

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяли в локальных лабораториях в исследовательских центрах.

Статистический анализ. Оценка эффективности проводилась в популяции всех пациентов, рандомизированных в исследование (intention-to-treat – ITT).

В исследовании тестировалась нулевая гипотеза об отсутствии превосходства по эффективности группы нурулимаб + пролголимаб относительно группы пролголимаб против альтернативы о превосходстве группы нурулимаб + пролголимаб. Тестирование гипотезы основано на использовании доверительного интервала (ДИ) для отношения рисков (ОР, HR). Предполагая отношение рисков $HR=0,6$ в исследовании, необходимо получить примерно 66 событий в обеих группах для достижения статистической мощности 80% при тестировании нулевой гипотезы на допустимом уровне односторонней ошибки I рода 0,025. Для признания исследуемой терапии статистически значимо превосходящей контроль необходимо, чтобы верхняя граница для дву-

стороннего 95% доверительного интервала для HR, полученного по результатам исследования, была ниже 1,0.

Расчет отношения рисков (ОР, HR) [8, 9] прогрессирования заболевания в группе нурулимаб + пролголимаб к группе пролголимаб и соответствующий двусторонний 95% ДИ выполнен в рамках нестратифицированной регрессионной модели Кокса с группой терапии в качестве ковариаты.

Дополнительно для оценки отношения рисков применена стратифицированная регрессионная модель Кокса с группой терапии в качестве ковариаты. В анализе использованы те же стратификационные факторы, что и при рандомизации [общее состояние по шкале ECOG (0 или 1), стадия основного заболевания (III или IV), уровень экспрессии PD-L1 ($TPS \geq 5\%$ или $TPS < 5\%$), *BRAF* wt (*wild type*, дикий тип) или *BRAF* V600 mut (*mutation*, мутированный)].

По конечным точкам, характеризующим время до события (кроме ВБП и времени достижения ответа), проведено сравнение групп с использованием стратифицированного лог-рангового критерия, по результатам которого представлены *p*-значения.

Для времени достижения ответа проведено сравнение с помощью дисперсионного анализа с учетом тех же стратификационных факторов, что и при рандомизации. Параметры ЧОО и ЧКЗ проанализированы с использованием стратифицированного теста Кохрана-Мантеля-Хайнцеля. Представлены *p*-значения, оценка относительного риска между группами терапии вместе с 95% ДИ. В анализе использованы те же стратификационные факторы, что и при рандомизации.

Результаты

Характеристики пациентов и группы лечения. Исследование проведено в период со 2 августа 2019 г. по 14 января 2023 г. при участии 22 исследовательских центров. Время от включения 1-го пациента (подписание информированного согласия) до рандомизации последнего включенного пациента составило ≈ 17 мес. Всего 117 пациентов рандомизированы в исследование и получили хотя бы одно введение исследуемой терапии.

В группу нурулимаб+пролголимаб (КИТ нурулимаб+пролголимаб с переходом на монотерапию препаратом пролголимаб) включены 58 пациентов, в группу монотерапии пролголимабом – 59 пациентов (рис. 1). На блок-схеме представлены только категории, имеющиеся или отсутствующие у субъектов обеих групп.

Таблица 1. Характеристики основного заболевания и основные демографические характеристики пациентов на скрининге Table 1. Characteristics of the underlying disease and main demographic parameters of patients at screening		
Параметр	Нуру+Пролго, N=58, абс. (%)	Пролго, N=59, абс. (%)
Возраст, лет, среднее ± СО	64,8±10,58	62,4±12,01
Мужчины	23 (40)	22 (37)
Женщины	35 (60)	37 (63)
ECOG		
1	27 (47)	30 (51)
0	31 (53)	29 (49)
ЛДГ		
>ВГН	15 (26)	11 (19)
≤ВГН	43 (74)	48 (81)
Эквивалент стадии, AJCC		
III	11 (19,0)	9 (15,3)
IV	47 (81,0)	50 (84,7)
M1a*	8 (13,8)	12 (20,3)
M1b	14 (24,1)	17 (28,8)
M1c*	25 (43,1)	21 (36)
Биомаркеры		
PD-L1 (TPS<5%)	39 (67)	44 (75)
PD-L1 (TPS≥5%)	19 (33)	15 (25)
BRAF V600 mut	28 (48)	31 (53)
BRAF дикий тип	30 (52)	28 (47)
Примечание. AJCC – классификация стадий меланомы, 8-е издание (2017 г.), TPS – доля (%) PD-L1-позитивных опухолевых/жизнеспособных опухолевых клеток по данным иммуногистохимического исследования, ВГН – верхняя граница нормы, BRAF – серин/треонинкиназа B-raf; * – 1 пациент не был классифицирован исследователем.		

Обе группы сбалансированы по основным демографическим характеристикам, а также по характеристикам основного заболевания на скрининге (табл. 1).

Эффективность. Оценка параметров эффективности проведена в соответствии с критериями RECIST 1.1. В качестве визуализирующего метода могла использоваться компьютерная или магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастным усилением. Оценка ответа производилась как в исследовательском центре, так и централизованно.

Дата закрытия базы данных – 14 января 2023 г. (последний визит последнего рандомизированного пациента).

Медиана периода наблюдения составила 16,79 мес в обеих группах (18 мес в группе нурулимаб+пролголимаб и 15,8 мес – в группе пролголимаб).

Первичная конечная точка исследования – ВБП, в соответствии с общепринятыми стандартами определялась как время от рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. Результаты анализа первичной конечной точки представлены на рис. 2.

ВБП за 6 и 12 мес составила 60,9 и 53,4% соответственно в группе нурулимаб+пролголимаб и 35,2 и 31,5% соответственно – в группе пролголимаб. ОР составило 0,57, 95% ДИ 0,36–0,90.

Таким образом, верхняя граница ДИ ОР в популяции ИТТ при оценке по критериям RECIST 1.1 меньше 1, и превосходство группы нурулимаб+пролголимаб над группой пролголимаб является доказанным.

Результаты оценки эффективности по вторичным конечным точкам представлены в табл. 2.

Группы нурулимаб+пролголимаб и пролголимаб были сопоставимы по параметру ОВ, однако результаты анализа ОВ

Рис. 2. ВБП: оценка по критериям RECIST 1.1.
Fig. 2. Progression-free survival: evaluation using RECIST 1.1 criteria.

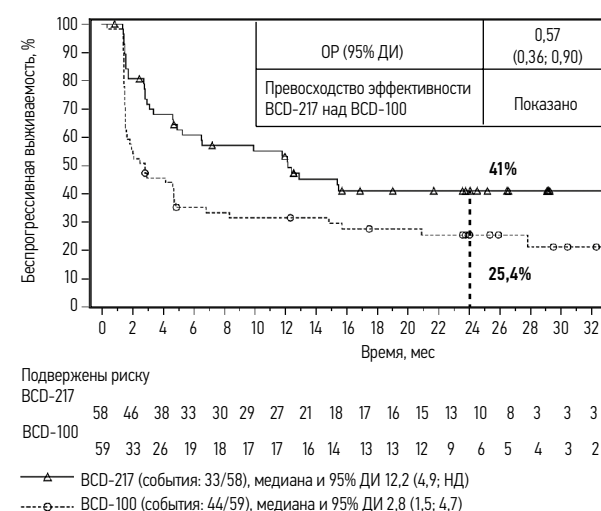


Таблица 2. Основные результаты оценки эффективности по вторичным конечным точкам. Оценка по критериям RECIST 1.1
Table 2. Main efficacy results for secondary endpoints: evaluation using RECIST 1.1 criteria

Параметр	Нуру+Пролго (N=58)	Пролго (N=59)
ПО	8 (13,8)	4 (6,8)
ЧО	18 (31,0)	16 (27,1)
СТ	20 (34,5)	11 (18,6)
Прогрессия	11 (19,0)	26 (44,1)
Не оценено/нет данных	1	2
ЧОО		
ЧОО (ПО+ЧО), абс. (%) (95% ДИ) ¹	26 (44,8) (31,7; 58,5)	20 (33,9) (22,1; 47,4)
Относительный риск (95% ДИ) ²	1,32 (0,84; 2,10)	
p-значение ²	0,2262	
ЧКЗ		
ЧКЗ (ПО+ЧО+СТ) (95% ДИ) ¹	46 (79,3) (66,6; 88,8)	31 (52,5) (39,1; 65,7)
Относительный риск (95% ДИ) ²	1,51 (1,16; 2,03)	
p-значение ²	0,0023	
Время до достижения ответа на терапию		
Время достижения ответа (месяцы, среднее ± СО)	4,14±3,408	3,28±1,601
p-значение ³	0,1414	
Длительность ответа на терапию		
Число событий / число ответивших, %	5/26 (19,2)	9/20 (45,0)
Медиана длительности ответа, мес (95% ДИ) ⁴	НД (31,8; НД)	НД (3,3; НД)
Отношение рисков (95% ДИ) ⁵	0,41 (0,11; 1,62)	
p-значение ⁴	0,1857	

Примечание. Примечание. ¹Метод Клоппера–Пирсона, ²стратифицированный тест Кокрана–Мантеля–Хайнцеля, ³дисперсионный анализ с учетом рандомизационных стратификационных факторов, ⁴стратифицированный лог-ранговый критерий, ⁵стратифицированная регрессионная модель Кокса. ОР группы Нуру+Пролго к группе Пролго, ДИ – двусторонний доверительный интервал, НД – не достигнуто, ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, СТ – стабилизация заболевания.

сложно интерпретировать ввиду малого количества произошедших событий – 13/58 (22,4%) в группе нурулимаб+пролголимаб и 15/59 (25,4%) – в группе пролголимаб. Медиана не достигнута в обеих группах. ОР составило 0,71, 95% ДИ 0,33–1,53.

Результаты оценки эффективности по параметрам ЧОО, ЧКЗ, времени до достижения ответа и длительности ответа были численно выше в группе нурулимаб+пролголимаб.

Таким образом, результаты анализа эффективности по вторичным конечным точкам подтвердили результаты первичного анализа эффективности – превосходство терапии препаратом нурулимаб+пролголимаб с переходом на монотерапию препаратом пролголимаб над монотерапией препаратом пролголимаб.

При анализе ВБП в подгруппах в зависимости от таких факторов, как общее физическое состояние (ECOG 0 или 1), стадия основного заболевания при рестадировании на скрининге (III или IV), PD-L1 статус (TPS $\geq$ 5% или TPS<5%) и статус мутации BRAF V600 (BRAF мутантный или BRAF дикий типы) показатели также были выше в группе нурулимаб+пролголимаб по сравнению с группой пролголимаб. Во всех подгруппах ДИ ОР группы нурулимаб+пролголимаб к группе пролголимаб пересекается с ДИ ОР в общей популяции, что свидетельствует об отсутствии значимого влияния данных факторов на эффективность исследуемого препарата. Результаты оценки ВБП в подгруппах представлены на рис. 3.

Безопасность. На протяжении исследования препараты нурулимаб+пролголимаб и пролголимаб переносились пациентами удовлетворительно и в целом показали благоприятный профиль безопасности, ожидаемый для препаратов класса ингибиторов иммунных контрольных точек. Значения основных параметров безопасности препаратов представлены в табл. 3.

Все НЯ закодированы с использованием предпочтительных терминов (ПТ) по MedDRA версии 25.1. Все НЯ регистрировали в соответствии с суждением врача-исследователя с предпочтением синдромальной регистрации над симптоматической.

Наиболее частыми (встречались более чем у 10% субъектов) НЯ, связанными по мнению врача-исследователя с исследуемой терапией, были изолированное повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или изолированное повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ), астения, лимфопения, повышение уровня конъюгированного билирубина, уровня ЛДГ, тошнота, усталость, анемия, повышение уровня мочевины, мочевой кислоты и тромбоцитопения (табл. 4).

За весь период наблюдения иоНЯ как любой степени тяжести, так и 3-й степени и выше по СТСАЕ статистически значимо чаще встречались в группе нурулимаб+пролголимаб. Наиболее часто встречались гипо- и гипертиреоз, изолированное повышение уровня АСТ, АЛТ, астения, зуд, тиреоидит, пневмонит и макулопапулезная сыпь. Прочие иоНЯ

Таблица 3. Основные параметры оценки безопасности препаратов
Table 3. Key parameters for assessing drug safety

Параметр	Нуру+Пролго (N=58), абс. (%)	Пролго (N=59), абс. (%)	Всего (N=117), абс. (%)	p
Доля субъектов с НЯ	57 (98,3)	49 (83,1)	106 (90,6)	0,0048 ¹
Доля субъектов с нежелательной реакцией	44 (75,9)	33 (55,9)	77 (65,8)	0,0231 ¹
Доля субъектов с тяжелыми НЯ (3-й степени и выше по СТСАЕ)	21 (36,2)	24 (40,7)	45 (38,5)	0,6192 ¹
Доля субъектов со СНЯ	14 (24,1)	17 (28,8)	31 (26,5)	0,5667 ¹
Доля субъектов с иоНЯ любой степени тяжести	24 (41,4)	11 (18,6)	35 (29,9)	0,0072 ¹
Доля субъектов с развитием тяжелых иоНЯ (3-й степени и выше по СТСАЕ)	9 (15,5)	1 (1,7)	10 (8,5)	0,0083 ²
Доля субъектов, которым потребовалась отмена терапии по причине развития НЯ	9 (15,5)	3 (5,1)	12 (10,3)	0,0629 ¹

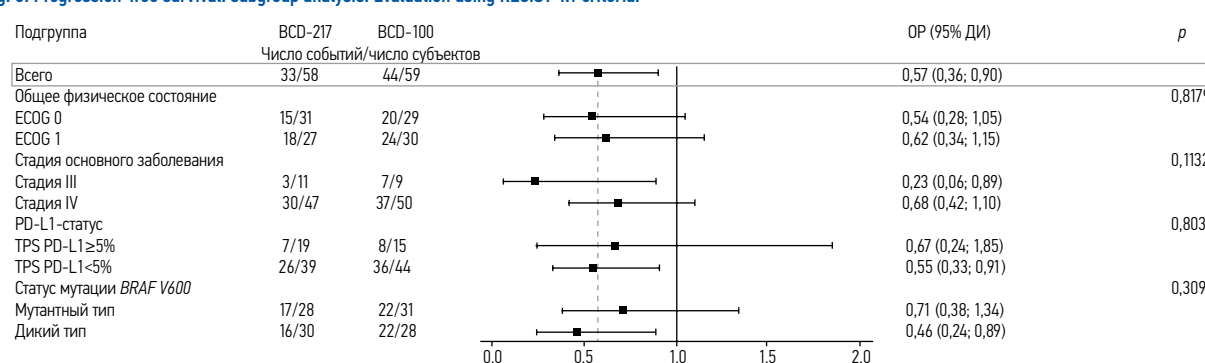
Примечание. ¹Критерий хи-квадрат Пирсона, ²точный тест Фишера. Степень тяжести НЯ оценена по СТСАЕ 5.0 для исследования OBERTON и по СТСАЕ 4.03 – для исследования BCD-100-EXT.

встречались в виде единичных событий, в том числе по 1 случаю гепатита и колита. Гипотиреоз, изолированное повышение уровня АЛТ, АСТ, астения, зуд чаще встречались в группе нурулимаб+пролголимаб, пневмонит, тиреоидит и макулопапулезная сыпь встречались в группах с одинаковой частотой (по 1 случаю в каждой группе). ИоНЯ 3-й степени и выше представлены повышением уровня АСТ или АЛТ (по 1 случаю в каждой из групп), 2 случаями астении в группе нурулимаб+пролголимаб, а также единичными случаями аутоиммунного миокардита, вторичной недостаточности коры надпочечников, нейтропении, сахарного диабета, сердечной недостаточности, токсического гепатита и увеита.

В ходе исследования зарегистрировано 30 летальных случаев (включая 1 случай до рандомизации субъекта в исследовании). Из них 21 случай является следствием прогрессирования основного заболевания, и согласно протоколу исследования эти случаи не подлежали регистрации в качестве серьезных НЯ (СНЯ). Не связанный с прогрессиру-

Рис. 3. ВБП: анализ в подгруппах. Оценка по критериям RECIST 1.1.

Fig. 3. Progression-free survival: subgroup analysis. Evaluation using RECIST 1.1 criteria.



Примечание: ДИ – двусторонний доверительный интервал. Сравнение групп BCD-217 и BCD-100 проведено с использованием лог-рангового критерия (приведены p-значения согласно стратификационным рискам). Оценка отношения рисков проведена с использованием нестратифицированной модели Кокса. Пунктирная линия отражает отношение рисков в общей популяции.

Таблица 4. Доля субъектов с зарегистрированными на протяжении анализируемого периода НЯ, связанными с исследуемой терапией, с частотой встречаемости в группах пациентов $\geq 10\%$
Table 4. Proportion of subjects reporting adverse events related to study treatment during the analysis period with an incidence $\geq 10\%$ in the patient groups

НЯ (РТ)	Нуру+Пролго (N=58), абс. (%)		Пролго (N=59), абс. (%)	
	Всего	3–5-я степень	Всего	3–5-я степень
Повышение уровня АЛТ	14 (24,1)	1 (1,7)	5 (8,5)	1 (1,7)
Повышение уровня АСТ	13 (22,4)	1 (1,7)	4 (6,8)	1 (1,7)
Астения	13 (22,4)	2 (3,4)	3 (5,1)	1 (1,7)
Лимфопения	7 (12,1)	0	7 (11,9)	0
Повышение уровня конъюгированного билирубина	8 (13,8)	0	6 (10,2)	0
Повышение уровня ЛДГ в крови	9 (15,5)	0	5 (8,5)	0
Тошнота	7 (12,1)	0	7 (11,9)	0
Усталость	8 (13,8)	0	6 (10,2)	0
Анемия	8 (13,8)	0	4 (6,8)	0
Повышение уровня мочевины в крови	8 (13,8)	0	4 (6,8)	0
Повышение уровня мочевой кислоты в крови	6 (10,3)	0	6 (10,2)	0
Тромбоцитопения	6 (10,3)	0	6 (10,2)	0

Примечание. Если у субъекта зарегистрировано несколько случаев НЯ разной степени тяжести, то учитывалась только максимальная степень тяжести. Степень тяжести НЯ оценена по CTCAE 5.0 для исследования OBERTON и по CTCAE 4.03 – для исследования BCD-100-EXT. НЯ представлены в порядке убывания частоты регистрации в группе «Всего». РТ закодированы согласно международному справочнику MedDRA версии 25.1. В таблице представлены НЯ, возникшие в обеих группах терапии.

ванием единственный летальный исход произошел после окончания периода обязательного репортирования событий, связанных с безопасностью (12 нед после последней инфузии исследуемого препарата), в связи с чем он не зарегистрирован как СНЯ.

Как СНЯ фиксировано 8 летальных случаев: 2 случая тромбоэмболии легочной артерии (1 – до рандомизации в исследовании), смерть по неизвестной причине, смерть в результате ДТП, сердечная недостаточность, коронавирусная инфекция, COVID-ассоциированная пневмония, острое нарушение мозгового кровообращения. Ни одно из летальных СНЯ не связано с исследуемой терапией, по мнению исследователя.

Обсуждение

Биологические особенности меланомы кожи, ее высокая иммуногенность вследствие высокой мутационной нагрузки вне зависимости от статуса драйверных мутаций позволяют получить отличные долгосрочные результаты от применения современной иммунотерапии блокаторами контрольных точек иммунитета. Непревзойденные данные об ОВ пациентов, получивших КИТ анти-PD-1+ анти-CTLA-4 (CM-067) [10], которые прослежены на протяжении более 7 лет, позволяют всерьез рассчитывать на долгосрочную ремиссию у значительной части пациентов, ранее практически не излечившихся. Пациенты с большой распространенностью заболевания и наличием драйверных мутаций в гене *BRAF* в первую очередь остаются кандидатами для применения комбинированной таргетной или иммунотаргетной терапии [4, 11–13].

Наличие обильного иммунного инфильтрата в большинстве образцов как первичных меланом, так и ММ (TILs – tumor-infiltrating lymphocytes) оставляет широкое поле для воздействия на сигнальные молекулы иммунной системы, которые могут изменить баланс взаимодействия опухоли и иммунных клеток в пользу последних. В рамках этой негативной регуляции со стороны опухоли молекулы иммунных контрольных точек экспрессируются на активированных TILs и, как обнаружено, представляют собой эффективные иммунотерапевтические мишени при меланоме. CTLA-4 стал первой идентифицированной иммунной контрольной точкой, которая вошла в клиническую практику [14, 15]. Первый ингибитор CTLA-4 ипилимумаб получил первое показание при ММ в 2011 г. [16, 17].

Молекула PD-1 стала второй контрольной точкой иммунитета, вошедшей в клиническую практику [18–27]. Первые ингибиторы PD-1 (пембролизумаб и ниволумаб) одобрены для лечения ММ в 2014 г. [24–27]. Учитывая различные и потенциально дополняющие друг друга эффекты блокады CTLA-4 и PD-1 [28], эти методы лечения впоследствии протестировали в комбинированном режиме, и они продемонстрировали более высокую долгосрочную эффективность, чем каждый препарат в отдельности при ММ: 49% пациентов живы более 7 лет, хотя и ценой большей токсичности [29].

Позднее в целях снижения токсичности исследованы альтернативные режимы КИТ анти-PD-1 + анти-CTLA-4 [30]. В КИ CheckMate 511, цель которого – оценка эффективности и безопасности низкой дозы ипилимумаба (1 мг/кг 1 раз в 3 недели) и ниволумаба (3 мг/кг 1 раз в 3 недели) по сравнению со стандартной дозой ипилимумаба (3 мг/кг 1 раз в 3 недели) и ниволумаба (1 мг/кг 1 раз в 3 недели) для пациентов с нРМ или ММ, показано снижение развития НЯ 3–5-й степени тяжести с 48 на 34% и частоты отмены терапии по причине развития НЯ с 28 на 24% при сопоставимой, хотя и численно сниженной непосредственной эффективности (табл. 5).

В КИ OBERTON комбинация пролголимаб+нурулимаб, которая содержит в составе в 3 раза больше ингибитора PD-1, чем ингибитора CTLA-4, доказала статистически значимое преимущество над монотерапией пролголимабом: медиана ВБП 12,2 (4,9–НД) мес группы терапии нурулимаб+пролголимаб по сравнению с 2,8 (1,5–4,7) мес группы пролголимаб (95% доверительный интервал – ДИ 0,36–0,90, ОР 0,57).

Результаты непрямого сравнения КИ Checkmate-067, -511 и OBERTON демонстрируют сопоставимые результаты непосредственной и долгосрочной эффективности (см. табл. 5) [5, 30]. Анализ данных 24-месячной ОВ показал схожие результаты у пациентов, получавших комбинацию ипилимумаб+ниволумаб и нурулимаб+пролголимаб: 64–67 и 74% соответственно.

В рамках КИ OBERTON медиана ВБП группы монотерапии пролголимаба составила 2,8 мес (95% ДИ 1,5–4,7), что отличается от данных, полученных в рамках регистрационного исследования MIRACULUM и крупного исследования реальной клинической практики FORA: 6,6 мес (95% ДИ 3,9–13,9) и 10 мес (95% ДИ 7,35–12,64) соответственно. Наблюдаемые расхождения, по-видимому, могут быть обусловлены тем, что период активного проведения КИ OBERTON пришелся на пиковые месяцы заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Это привело к достаточно высокой доле пациентов с НЯ, связанными с COVID-19, в том числе с НЯ, отвечающими критериям серьезности, НЯ с летальным исходом (2 случая) или потребовавшими длительной отмены терапии [31, 32]. Так, частота пневмоний на фоне развития COVID-19 3–5-й степени тяжести встречалась ≈ 10 раз чаще в группе терапии пролголимаба по сравнению с группой терапии нурулимаб+пролголимаб – 6 (10,2%) и 1 (1,7%) соответственно.

Результаты по безопасности и непосредственной эффективности для исследований Checkmate-067, -511 проанализированы за период наблюдения, наиболее приближенный к медиане периода наблюдения КИ OBERTON [2, 30, 33]. Результаты долгосрочной эффективности исследований ком-

Таблица 5. Сравнительный анализ данных исследований Checkmate 067, -511 и OBERTON: группа КИТ ингибиторами анти-PD-1 и анти-CTLA-4
Table 5. Comparative analysis of data from the Checkmate 067, -511, and OBERTON studies: the group of combined immunotherapy with anti-PD-1 and anti-CTLA-4 inhibitors

Параметр	Фаза (число участников в группе КИТ, абс.)	Непосредственная эффективность, %		Отдаленная эффективность			Безопасность, %	
КИ		Ч00	ЧКЗ	Медиана ВБП	Медина ОВ	24-месячная ОВ, %	НЯ 3–5-й степени тяжести	Отмена терапии по причине развития НЯ
СМ-067 (Ипи 3/Ниво 1)	III (313)	57,6	70,7	11,7 мес (ОР 0,76)	72,1 мес (ОР 0,84)	64	55	36,4
СМ-511 (Ипи 1/Ниво 3)	IIIb/IV (180)	45,6	57,3	9,92 мес (ОР 1,06)	НД (ОР 1,09)	65	34	24
СМ-511 (Ипи 3/ Ниво 1)	IIIb/IV (178)	50,6	62,4	8,94 мес (ОР 1,06)	НД (ОР 1,09)	67	48	28
OBERTON	II (58)	45	79,3	12,2 мес (ОР 0,57)	НД (ОР 0,71)	74,4	36,2	15,5

Примечание: СМ – CheckMate, Ч00 включает полный ответ и частичный ответ, НД – не достигнута, ЧКЗ включает полный ответ, частичный ответ и стабилизацию.

Таблица 6. Объединенный анализ данных исследований CheckMate 067, -511 [5, 30] и OBERTON: профиль безопасности
Table 6. Pooled analysis of CheckMate 067, -511 [5, 30] and OBERTON studies: safety profile

Параметр	CheckMate 067						CheckMate 511				OBERTON			
	Ниво+ Ипи (3:1), N=313		Ниво, N=313		Ипи, N=311		Ниво+ Ипи (1:3), N=180		Ниво+Ипи (3:1), N=178		Пролго+Нуру, N=58		Пролго, N=59	
Степень тяжести	Все	3–4-я	Все	3–4-я	Все	3–4-я	Все	3–4-я	Все	3–4-я	Все	3–4-я	Все	3–4-я
НЯ, связанные с терапией, %	96	59	87	23	86	28	86	48	51	34	76	36	56	41
НЯ, вызвавшие прекращение терапии, %	42	31	13	8	15	14	61		41		15		5	
Смерть, связанная с терапией, %	2 (1) ¹		1 (<1) ²		1 (<1) ³		0		1 (0,6) ⁴		1 (1) ⁵			

¹Кардиомиопатия (n=1) и некроз печени (n=1) через >100 дней после последней дозы. ²Нейтропения в течение 100 дней после последней дозы. ³Перфорация толстой кишки в течение 100 дней после последней дозы. ⁴Рабдомиолиз и аутоиммунный миокардит. ⁵Сердечная недостаточность, связь с Нуру+Пролго/Пролго; плацебо – вероятная – по мнению исследователя, и возможная – по мнению спонсора.

бинации ниволумаба и ипилимумаба отражают последние опубликованные на настоящий день данные [29, 34].

Особый интерес вызывает профиль безопасности комбинации нурулимаб+пролголимаб. Зарегистрированные в ходе анализируемого периода исследования OBERTON НЯ, связанные с терапией, были характерными и известными для ингибиторов иммунных контрольных точек, а частота случаев досрочного выбывания по причинам развития нежелательных явлений составлял менее 16% в группе нурулимаб+пролголимаб и менее 6% – в группе пролголимаб.

Отношение частот встречаемости НЯ, связанных с терапией в группах нурулимаб+пролголимаб/пролголимаб, ниже по сравнению со значениями, описанными в литературе при применении препаратов классов анти-CTLA-4 и анти-PD-1 у пациентов с нРМ или ММ как в монотерапии, так и в комбинации:

- 96% при применении комбинации ниволумаб+ипилимумаб, из них 3–5-й степени тяжести – 59% [3];
- 87% – ипилимумаб+пембролизумаб, из них 3–4-й степени тяжести – 27% [35];
- 87% – монотерапия ниволумабом, из них 3-й степени тяжести и выше – 23% [3];
- 77% – монотерапия пембролизумабом, из них 3-й степени тяжести и выше – 17% [36, 37].

При этом доля пациентов с развитием иоНЯ в группах нурулимаб+пролголимаб и пролголимаб ниже по сравнению с аналогичными режимами, как следует из литературных данных (см. табл. 3).

Сопоставление литературных данных по безопасности, полученных в ходе КИ CheckMate-067, -511 КИТ ниволума-

бом и ипилимумабом [5, 30], и данных, полученных в ходе КИ OBERTON, указывает на наличие преимуществ в показателях безопасности препарата нурулимаб+пролголимаб перед комбинацией ниволумаб+ипилимумаб при сохранении высокой эффективности. Значимое преимущество может быть обнаружено по показателю безопасности препарата нурулимаб+пролголимаб над комбинацией ниволумаб+ипилимумаб: на 37,3% меньше НЯ 3-й степени тяжести и выше; на 22,6% меньше случаев отмены терапии в результате развития токсичности. Кроме того, в КИ CheckMate-067 в группе, получавшей препарат ниволумаб+ипилимумаб, часть НЯ регистрировалась с большей частотой (снижение аппетита, головная боль, одышка, боль в животе, колит, зуд, сыпь, артралгия, пирексия), чем в КИ OBERTON в группе, получавшей препарат нурулимаб+пролголимаб [2, 3]. Непрямое сравнение профиля безопасности представлено в табл. 6.

Снижение дозы анти-CTLA-4-компонента значительно отразилось на снижении иммуноопосредованной токсичности со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, регистрируемые иммуноопосредованные колиты 3–4-й степени тяжести на фоне КИТ ипилимумабом и ниволумабом (3:1) составили 14,7%, а при инвертированной дозе ипилимумаба и ниволумаба (1:3) – 4%.

В другом нерандомизированном проспективном КИ, в котором изучались эффективность и безопасность КИТ пембролизумабом 200 мг и ипилимумабом 1 мг/кг 1 раз в 3 недели с последующим продолжением пембролизумабом у 70 пациентов с нРМ или ММ, предлеченных препаратами классов анти-PD(L)-1 и/или анти-CTLA-4, наблюдался схожий профиль безопасности. Сниженная доза ипилимумаба отразилась в

приемлемом профиле токсичности: частота НЯ 3–4-й степени тяжести, связанных с терапией, зарегистрирована у 27% участников. Характерные для анти-CTLA-4-содержащей терапии иоНЯ со стороны ЖКТ тяжелых степеней тяжести отмечены у 9 (6,3%) человек.

В КИ OVERTON при применении комбинированного препарата нурулимаб+пролголимаб зарегистрирован единственный случай развития иоНЯ со стороны ЖКТ: колита 1–2-й степени тяжести.

Таким образом, по результатам проведенного исследования II фазы показано преимущество КИТ нурулимаб+пролголимаб с переходом на пролголимаб над пролголимабом в монорежиме в отношении ВБП, ЧОО и ЧКЗ при благоприятном профиле безопасности, что в целом согласуется с ранее полученными данными как для пролголимаба, так и для других препаратов из класса блокаторов CTLA-4 и PD-1 [31, 32].

Заключение

КИТ блокатором CTLA-4 нурулимабом и блокатором PD-1 пролголимабом, выпускаемыми в виде комбинации растворов 2 препаратов в 1 флаконе, с дальнейшим переходом на монотерапию пролголимабом может занять важную нишу в терапии пациентов с нРМ и ММ. Подтверждение полученных данных об эффективности и безопасности комбинированного режима нурулимаб+пролголимаб в сравнении с монотерапией ингибитором PD-1 ожидаются по результатам продолжающегося исследования III фазы BCD-217-2 OSTAFA (NCT05732805).

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 Минздравом России (№4081163-20-1/ЭС-2 от 12 февраля 2019 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (№4081163-20-1/ES-2 dated February 12, 2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

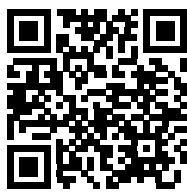
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Curti BD, Faries MB. Recent advances in the treatment of melanoma. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2229–40. DOI:10.1056/NEJMra2034861
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. DOI:10.1056/NEJMoa1504030
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535–46. DOI:10.1056/NEJMoa1910836
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous March 10, 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf. Accessed: 23.08.2023.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–56. DOI:10.1056/NEJMoa1709684
- Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, et al. Novel PD-1 inhibitor prolgoilimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer*. 2021;149:222–32. DOI:10.1016/j.ejca.2021.02.030
- Willmore ZN, Coumbe BGT, Crescioli S, et al. Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: Treatment of melanoma and immune mechanisms of action. *Eur J Immunol*. 2021;51(3):544–56. DOI:10.1002/eji.202048747
- ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials.
- Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2020 г №19 «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов» [Rekomendatsiia Kollegii Evrazijskoi ekonomicheskoi komissii ot 03 noiabria 2020 g №19 "O Rukovodstve po primeneniiu printsipov biostatistiki v klinicheskikh issledovaniakh lekarstvennykh preparatov" (in Russian)].
- Hodi FS, Chiarion-Sileni VC, Lewis KD, et al. Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl.):9522. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9522
- Меланома кожи и слизистых оболочек: клинические рекомендации (утв. Минздравом России). 2020. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/melanoma_kozhi.pdf. Ссылка активна на 20.08.2023 [Melanoma kozhi i slizistykh obolochek: klinicheskie rekomendatsii (utv. Minzdravom Rossii). 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/melanoma_kozhi.pdf. Accessed: 20.08.2023 (in Russian)].
- Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):186–97. DOI:10.1200/JCO.22.01763
- Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, et al. Sequencing of ipilimumab plus nivolumab and encorafenib plus binimetinib for untreated BRAF-mutated metastatic melanoma (SECOMBIT): A randomized, three-arm, open-label phase ii trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):212–21. DOI:10.1200/JCO.21.02961
- Esensten JH, Helou YA, Chopra G, et al. CD28 costimulation: From mechanism to therapy. *Immunity*. 2016;44(5):973–88. DOI:10.1016/j.immuni.2016.04.020
- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734–6. DOI:10.1126/science.271.5256.1734
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–23. DOI:10.1056/NEJMoa1003466
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517–26. DOI:10.1056/NEJMoa1104621
- Pauken KE, Torchia JA, Chaudhri A, et al. Emerging concepts in PD-1 checkpoint biology. *Semin Immunol*. 2021;52:101480. DOI:10.1016/j.smim.2021.101480
- Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006;439(7077):682–7. DOI:10.1038/nature04444
- Blackburn SD, Shin H, Haining WN, et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nat Immunol*. 2009;10(1):29–37. DOI:10.1038/ni.1679
- Huang AC, Orlowski RJ, Xu X, et al. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. *Nat Med*. 2019;25(3):454–61. DOI:10.1038/s41591-019-0357-y
- Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature*. 2017;545(7652):60–5. DOI:10.1038/nature22079

23. Kamphorst AO, Pillai RN, Yang S, et al. Proliferation of PD-1+ CD8 T cells in peripheral blood after PD-1-targeted therapy in lung cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(19):4993-8. DOI:10.1073/pnas.1705327114
24. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-32.
25. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): Post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1239-51. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30388-2
26. Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: Three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):187-94. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.4514
27. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-30. DOI:10.1056/NEJMoa1412082
28. Zappasodi R, Merghoub T, Wolchok JD. Emerging concepts for immune checkpoint blockade-based combination therapies. *Cancer Cell*. 2018;33(4):581-98. DOI:10.1016/j.ccell.2018.03.005
29. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):127-37. DOI:10.1200/JCO.21.02229
30. Lebbe C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of two dosing regimens for nivolumab in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma: Results from the phase IIIb/IV CheckMate 511 trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(11):867-75. DOI:10.1200/JCO.18.01998
31. Tjulandin S, Fedyanin M, Demidov L, et al. Final results of phase II trial (MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor prolglolimab in patients with advanced melanoma. *Ann Oncol*. 2019;30:xi44. DOI:10.1093/annonc/mdz451.027
32. Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., и др. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORteca Real practice Assessment». *Современная Онкология*. 2022;24(4):413-25 [Orlova KV, Fedyanin M, Simanenko KE, et al. Real-world efficacy of the first line therapy with prolglolimab in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORteca Real practice Assessment) observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):413-25 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.4.202035
33. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Abstract CT075: Overall survival (OS) results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate 067). *Cancer Research*. 2017;77(13 Suppl.):CT075. DOI:10.1158/1538-7445.AM2017-CT075
34. Lebbe C, Meyer N, Mortier L, et al. Two dosing regimens of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for advanced (adv) melanoma: Three-year results of CheckMate 511. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 Suppl.):9516. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9516
35. Olson DJ, Eroglu Z, Brockstein B, et al. Pembrolizumab plus ipilimumab following anti-PD-1/L1 failure in melanoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(24):2647-55. DOI:10.1200/JCO.21.00079
36. Prescribing information for YERVOY. 2021. Available at: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_yervoy.pdf. Accessed: 20.08.2023.
37. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853-62. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31601-X

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Новое в иммунотерапии метастатической меланомы: пролголимаб в клинической практике (собственный опыт)

Л.В. Оганесян^{✉1,2}, Н.С. Карнаухов², П.С. Феоктистова²

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

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

Аннотация

Заболеваемость меланомой кожи в мире и России ежегодно растет. При этом преобладает доля пациентов с меланомой кожи поздних стадий. Появление в реальной клинической практике новой группы иммунологических препаратов (anti-CTLA4 и anti-PD-1) для лечения больных с метастатической меланомой позволило увеличить как время до прогрессирования заболевания, так и продолжительность их жизни. Пролголимаб – ингибитор PD-1 – новый отечественный препарат, обладающий эффективностью и безопасностью при терапии метастатической меланомы. В статье представлен личный опыт применения пролголимаба. При использовании нами данного препарата в терапии 1-й линии метастатической меланомы удалось достичь контроля над заболеванием в виде развития стойкой стабилизации процесса. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость, в том числе у пациентов с выраженной коморбидностью.

Ключевые слова: метастатическая меланوما, иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, CTLA-4, PD-1, ипилимумаб, ниволумаб, пролголимаб, пембролизумаб

Для цитирования: Оганесян Л.В., Карнаухов Н.С., Феоктистова П.С. Новое в иммунотерапии метастатической меланомы: пролголимаб в клинической практике (собственный опыт). Современная Онкология. 2023;25(3):325–328. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202382

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

BEST PRACTICE

News in immunotherapy for metastatic melanoma: prolgolimab in clinical practice (authors' experience)

Liana V. Oganesyana^{✉1,2}, Nikolay S. Karnaukhov², Polina S. Feoktistova²

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

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

The incidence of skin melanoma is growing globally and in Russia. Also, the proportion of patients with advanced skin melanoma prevails. Introduction into clinical practice of a novel group of immunological drugs (anti-CTLA4 and anti-PD-1) for metastatic melanoma increased the time to disease progression and patients' life expectancy. Prolgolimab is a PD-1 inhibitor, a new domestic drug that is effective and safe in treating metastatic melanoma. The article presents authors' experience with prolgolimab. When used in the first-line treatment of metastatic melanoma, this drug achieved long-term stabilization of the disease. The drug showed good tolerability, including in patients with severe comorbidity.

Keywords: metastatic melanoma, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, CTLA-4, PD-1, ipilimumab, nivolumab, prolgolimab, pembrolizumab

For citation: Oganesyana LV, Karnaukhov NS, Feoktistova PS. News in immunotherapy for metastatic melanoma: prolgolimab in clinical practice (authors' experience). Journal of Modern Oncology. 2023;25(3):325–328. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202382

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Оганесян Лиана Вачагановна** – аспирант каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-онколог, мл. науч. сотр. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: liana15.94@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7564-7472

Карнаухов Николай Сергеевич – канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отд.-нием ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», врач-патологоанатом, ст. науч. сотр. ORCID: 0000-0003-0889-2720

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

✉ **Liana V. Oganesyana** – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: liana15.94@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7564-7472

Nikolay S. Karnaukhov – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-0889-2720

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

Введение

Меланома – опухоль нейроэктодермального происхождения, возникающая в результате трансформации пигментных клеток – меланоцитов. Опухоль чаще всего локализуется в коже, реже – на сетчатке глаза и слизистых оболочках. Меланома характеризуется высокой агрессивностью течения, ранним возникновением отдаленных гематогенных метастазов, крайне неблагоприятным прогнозом и резистентностью к стандартной цитостатической терапии [1].

За последние десятилетия заболеваемость меланомой в развитых странах неуклонно растет, и по темпам прироста данного показателя меланома занимает одно из лидирующих мест (прирост заболеваемости ежегодно составляет 3–7%) [2]. По мировым данным в 2020 г. выявлено более 320 тыс. новых случаев заболеваемости и приблизительно 60 тыс. смертей [3].

Заболеваемость меланомой в России по состоянию на начало 2020 г. составляет 5–7 человек на 100 тыс. населения. В ряде западных стран этот показатель в 2–3 раза выше.

В России в 2020 г. меланомой кожи заболели 10 014 человек [4] и отмечен прирост заболеваемости: среди мужчин – 9,7%, женщин – 12,7%. Показатель запущенности (III–IV стадии) при меланоме кожи составил 19,6% (2019 г. – 17,8%). Летальность от меланомы в 2020 г. была 8,2% (2019 г. – 9,5%). Средний возраст умерших – 64,2 года (оба пола): 63,0 года – мужчины; 65,6 года – женщины [4].

Иммунотерапия диссеминированной меланомы

За последнее десятилетие лекарственная терапия диссеминированной меланомы претерпела существенные позитивные изменения. Показано, что эффективность стандартной химиотерапии не является удовлетворительной. Ни в одном из исследований применение системной химиотерапии с использованием дакарбазина и других стандартных цитостатических агентов не показало позитивного влияния на общую выживаемость (ОВ) пациентов с метастатической меланомой (ММ). Эффективность дакарбазина в лечении меланомы составляет не более 20–22%, препаратов из группы производных нитрозомочевины – 15–24%, а препаратов на основе платины (паклитаксел) – 15–20% [5]. Необходимость изменения терапевтического алгоритма не вызвала сомнений.

Появление противоопухолевых препаратов направленного действия (таргетной терапии) при наличии в опухоли мишеней, определяемой молекулярно-генетическими методами (мутации в гене *BRAF*), и иммунологических агентов – ингибиторов контрольных точек иммунитета (анти-PD-1, анти-CTLA-4) – значительно улучшило результаты лечения метастатической меланомы (ММ). Эффективность терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета связана с тем, что биологическая особенность меланомы – наличие высокой мутационной нагрузки [6].

Первый современный иммунотерапевтический препарат ипилимумаб, который является моноклональным антителом, способным связывать и подавлять активность белка CTLA-4, позволил значительно улучшить результаты лечения больных с ММ. Первоначально этот препарат продемонстрировал эффективность в лечении ММ у пациентов с прогрессированием заболевания после проведения стандартной химиотерапии 1-й линии.

Комбинация 2 иммуноонкологических препаратов с различным механизмом действия изучена в исследовании CheckMate 067, основной целью которого явилось сравнение эффективности комбинации ниволумаба и ипилимумаба и монорежима ниволумаба или ипилимумаба у пациентов, ранее не получавших лечения [7, 8]. В исследование включены 1296 пациентов, из них рандомизированы в лечебные группы (в соотношении 1:1:1) 945 больных. Медиана наблюдения за пациентами составила 5 лет. Обновленные результаты подтвердили преимущество ниволумаб-содержащих режимов перед монотерапией ипилимумабом [7, 9]. В группе ниволумаба пятилетняя ОВ составила 44%, а медиана ОВ –

Таблица 1. Иммунологические препараты – анти-PD-1, одобренные FDA в мире/России
Table 1. Immunologic drugs – FDA/Russia-approved anti-PD-1 inhibitors

Препарат	Производитель	Дата одобрения FDA в мире/России	Показания
Ниволумаб	Bristol-Myers Squibb (Princeton, New Jersey)	Март 2015 г./ май 2016 г.	Неоперабельная или ММ
Пембролизумаб	Merck (Kenilworth, New Jersey)	Октябрь 2015 г./2018 г.	Неоперабельная или ММ
Пролголимаб	«БИОКАД»	2020 г.	Неоперабельная или ММ

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 2. Characteristics of the study patients

Параметр	Число пациентов	
	абс.	%
Всего больных	11	100
Меланома кожи	9	82
Меланома слизистых	2	18
Пол:		
мужской	3	27
женский	8	73
Средний возраст, лет	69,8	
Возрастной диапазон, лет	52–88	
Мутация <i>BRAF</i> :		
есть	3	27
нет	7	64
не определялась	1	9
Оценка по ECOG:		
0	2	18
1	6	55
2	3	27
Уровень лактатдегидрогеназы на момент начала лечения:		
≤ верхней границы нормы	8	73
> верхней границы нормы	2	27

Примечание. ECOG – The Eastern Cooperative Oncology.

36,9 мес. В группе комбинированной иммунотерапии объективный ответ зарегистрирован у 58% пациентов, тогда как в группе ниволумаба и ипилимумаба – у 45 и 19% пациентов соответственно. Ниволумаб-содержащие режимы позволили каждому 5-му больному достичь полного ответа. В то же время в группе ипилимумаба полный ответ был зарегистрирован только у 6% пациентов. Внедрение в практику ингибиторов PD-1, CTLA-4 привело к позитивному влиянию на показатель общей продолжительности жизни пациентов и преодолению в 30–60% случаев 5-летнего рубежа после развития метастатической формы заболевания по сравнению с традиционной химиотерапией [10].

PD-1 – это белковый рецептор – контрольная точка иммунного ответа, который ограничивает активность Т-лимфоцитов. Опухолевые клетки могут использовать сигнальный путь PD-1 для ингибирования Т-клеточного иммунного ответа.

В настоящее время в мире зарегистрировано несколько анти-PD-1 (табл. 1). Одним из них является пембролизумаб – гуманизированные моноклональные антитела иммуноглобулина 4 – IgG4 – к молекуле PD-1, который продемонстрировал эффективность как у больных, не получавших лечения по поводу ММ, так и у пациентов, ранее получавших такую терапию.

Кроме того, в декабре 2016 г. в России зарегистрирован иммуноонкологический препарат ниволумаб для лечения неоперабельной или ММ у взрослых пациентов в качестве терапии в 1-й и последующих линий вне зависимости от наличия мутации *BRAF* V600 (и других мутаций). Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором програм-

мируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2), потенцируя иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2.

Препарат пролголимаб. В 2020 г. в Российской Федерации для терапии неоперабельной или ММ зарегистрирован еще один препарат – пролголимаб (производитель «БИОКАД»)¹. Это человеческое моноклональное антитело, специфически связывающее рецептор программируемой клеточной смерти PD-1 и блокирующее его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2. Пролголимаб – иммуноглобулин изотипа IgG1, гибрид лямбда-каппа с молекулярной массой примерно 149 кДа. Fc-фрагмент пролголимаба модифицирован с целью предотвращения цитотоксического действия на клетки-мишени, экспрессирующие PD-1.

Пролголимаб является высокоаффинным антителом к PD-1-рецептору, при ингибировании которого осуществляется двоякая блокада сигнального пути PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или иммунных клетках. В результате связывания рецептора PD-1 с его лигандами пролголимаб реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты и таким образом реактивирует противоопухолевый иммунитет [11, 12].

Фармакокинетику пролголимаба изучали в клиническом исследовании MIRACULUM у пациентов с неоперабельной или ММ, получавших препарат в дозировках 1 мг/кг каждые 2 нед или 3 мг/кг каждые 3 нед. В исследовании приняли участие 126 пациентов старше 18 лет из России и Беларуси. Первичная конечная точка достигнута в обоих режимах дозирования пролголимаба. Медиана наблюдения составила 39,6 мес [95% доверительный интервал (ДИ) 38,9–41,5]; 3-летняя ОВ пациентов с ММ, получавших пролголимаб в дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 нед, составила 43,1%, медиана ОВ составила 26,1 мес (95% ДИ 18,3 – не достигнута). У пациентов с ММ кожи, получавших пролголимаб в терапии 1-й линии, 3-летняя ОВ составила 55%, медиана ОВ не была достигнута (95% ДИ 23,2 – НД).

Данные подгруппового анализа показали, что при наличии в опухоли мутации в гене *BRAF* результаты оказались хуже: 3-летняя ОВ составила 46,7% по сравнению с 69,6%, медиана ОВ составила 14,7 мес, а при отсутствии мутации не была достигнута (95% ДИ 7,0 – НД). Эффективность препарата выше при отсутствии метастатического поражения центральной нервной системы: 3-летняя ОВ составила 60,2% по сравнению с 40%, а медиана ОВ не была достигнута по сравнению с 19,6 мес (95% ДИ 27,6 – НД) [11, 13].

Пролголимаб показал значительную противоопухолевую активность и управляемый профиль безопасности у пациентов с ММ. Режим дозирования 1 мг/кг 1 раз в 2 нед рекомендован к клиническому применению по результатам исследования MIRACULUM [11, 13].

Отечественный опыт применения пролголимаба еще небольшой и продолжается накапливаться в разных онкологических учреждениях нашей страны. Мы представляем свой небольшой опыт, предварительный анализ результатов которого послужит дополнением к пониманию возможностей использования пролголимаба в разных клинических ситуациях при ММ.

Собственный опыт

С мая 2021 г. по март 2022 г. в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» по поводу диссеминированной меланомы получали лекарственное лечение пролголимабом в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 нед 11 пациентов: 3 (27%) мужчин и 8 (73%) женщин. Средний возраст пациентов – 69,8 (52–88) года (табл. 2).

Необходимо подчеркнуть, что препарат использовался преимущественно у пациентов с коморбидностью (наличие таких сопутствующих заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, трофическая язва стопы, нефросклероз, хроническая почечная недостаточность, гепатит С).

Локализация первичной опухоли на коже была у 9 пациентов (81,8%); у 2 других первичная опухоль локализовалась в слизистых оболочках. Клиническая картина отягощена наличием метастазов в головной мозг у 2 (18,1%) пациентов. При молекулярно-генетическом исследовании у 3 (27%) пациентов выявлена мутация V600E в *BRAF*.

Общее состояние по шкале оценки общего состояния онкологического больного ECOG (The Eastern Cooperative Oncology) было в пределах 0–2 во всех наблюдениях: ECOG-0 – 2 пациента, ECOG-1 – 6, ECOG-2 – 3 пациента. Уровень лактатдегидрогеназы повышен у 5 (45,5%) пациентов.

Клиническая эффективность определялась на основании критериев оценки для солидных опухолей RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Медиана числа проведенных курсов иммунотерапии составила 11,5 (4–19).

Частичная ремиссия зарегистрирована в 1 (9,09%) случае. Выраженная положительная динамика отмечена после 8 курсов терапии (по семейным обстоятельствам пациентка вынуждена была прервать лечение; дальнейшая судьба пациентки не известна).

Стойкая стабилизация стала результатом использования пролголимаба у 5 (45,5%) больных. В настоящее время 4 (36,2%) пациента продолжают иммунотерапию пролголимабом на фоне стойкой стабилизации; медиана полученных курсов составляет 14,25 (6–19).

Прогрессирование процесса фиксировано у 6 (54,5%) пациентов, и развивалось оно в различные сроки терапии: отрицательная динамика констатирована после 4 курсов у 2 (18,1%) пациентов, после 6 курсов – также у 2 (18,1%) и после 12 введений – тоже у 2 (18,1%) больных.

Медиана наблюдения составила 11 мес. Медиана ОВ равна 37,5 мес (7–68 мес).

Несмотря на многочисленные сопутствующие заболевания, при иммунотерапии пролголимабом не наблюдалось обострения хронических процессов, что позволило соблюдать сроки введения иммунотерапевтического препарата.

Гипотиреоз (тиреотропный гормон – 100 мкМЕ/мл) как иммуноопосредованное нежелательное явление возник только у 1 (9,0%) пациентки, в связи с чем проведение очередного курса иммунотерапии отложено на 2 нед однократно.

Заключение

В настоящее время стандарт терапии метастатической меланомы существенно изменен за счет применения нового класса иммуноонкологических препаратов. Внедрение в рутинную практику ингибиторов иммунных контрольных точек позитивно изменило алгоритмы лечения ММ. Иммунотерапия стала новым стандартом лечения, что привело к значительному увеличению общей продолжительности жизни пациентов и преодолению в 1/3 случаев 5-летнего рубежа после развития метастатической формы заболевания. Несмотря на имеющийся оптимистичный взгляд на место иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек на разных этапах развития болезни, изучение данных литературы позволяет считать очевидной необходимость достижения максимального результата в терапии 1-й линии.

Наш собственный небольшой опыт использования пролголимаба при ММ (преимущественно в терапии 1-й линии) позволяет сделать некоторые предварительные выводы:

- пролголимаб – перспективный отечественный противоопухолевый агент из группы ингибиторов контрольных точек иммунитета;
- при применении препарата удается достичь контроля над заболеванием в виде развития стойкой стабилизации процесса;
- целесообразно длительное использование препарата;

¹Общая характеристика лекарственного препарата пролголимаб. РУ 11196/22 от 07.12.2022.

- препарат обладает хорошей переносимостью и может быть применен у пациентов с выраженной коморбидностью;
- необходимо изучение возможностей препарата на большем числе наблюдений для определения истинной эффективности и оптимальных показаний к его использованию.

Более детальный анализ применения пролголимаба при ММ будет освещен нами в следующих публикациях.

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

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

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

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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

1. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl.* 2013;11(2):81-91. DOI:10.1016/j.ejcsup.2013.07.012
2. Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Эффективность ниволумаба в лечении метастатической меланомы. *Злокачественные опухоли.* 2017;3:62-9 [Kharkevich GY, Demidov LV. Efficacy of nivolumab in advanced melanoma. *Malignant Tumours.* 2017;3:62-9 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-3-62-69
3. The Global Cancer Observatory. December, 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Accessed: 05.08.2023.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2018 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNIOM im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian)].
5. Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., и др. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORteca Real practice Assessment». *Современная Онкология.* 2022;24(4):413-25 [Orlova KV, Fedyanin M, Simanenko KE, et al. Real-world efficacy of the first line therapy with prolglolima in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORteca Real practice Assessment) observational study. *Journal of Modern Oncology.* 2022;24(4):413-25(in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.4.202035
6. Румянцев А.Г., Тюляндин С.А. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей. *Практическая онкология.* 2016;17(2):74-89 [Rumyantsev AA, Tjulandin SA. Efficacy of immune checkpoints inhibitors in the treatment of solid tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology.* 2016;17(2):74-89 (in Russian)].
7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535-46. DOI:10.1056/NEJMoa1910836
8. Long GV, Atkinson V, Menzies AM, et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): the Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *J Clin Oncol.* 2017; 35(15 suppl):9508. DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9508
9. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30. DOI:10.1056/NEJMoa1412082
10. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): An open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):943-55. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30126-7
11. Строяковский Д.Л. Клиническое исследование MIRACULUM: результаты эффективности пролголимаба при метастатической меланоме на протяжении 3 лет наблюдения. Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи». 2021 [Stroiakovskii D.L. Klinicheskoe issledovanie MIRACULUM: rezul'taty effektivnosti prolglolimaba pri metastaticheskoi melanome na protiazhenii 3 let nabludenii. Peterburgskii mezhdunarodnyi onkologicheskii forum «Belye nochi». 2021 (in Russian)].
12. Tjulandin SA, Fedyanin M, Demidov LV, et al. Final results of phase II trial (MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor prolglolima in patients with advanced melanoma. *Annals of Oncology.* 2019;30:xi44. DOI:10.1093/annonc/mdz451.027
13. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, et al. Novel PD-1 inhibitor prolglolima: expanding nonresectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer.* 2021;149:222-32. DOI:10.1016/j.ejca.2021.02.030

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Связь интегринового профиля первичной опухоли с метастазированием в регионарные лимфоузлы при раке молочной железы

М.В. Завьялова^{1,2}, Г.А. Кузнецов², Е.С. Григорьева¹, Л.А. Таширева¹, Д.С. Письменный^{1,2}, В.М. Перельмутер¹

¹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Аннотация

Обоснование. Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкозаболеваемости и смертности. Вовлечение большого количества региональных лимфоузлов считается прогностически неблагоприятным фактором. Механизмы развития метастазирования в регионарные лимфоузлы вообще и распространенного лимфогенного метастазирования в частности до конца не изучены. Интегрины участвуют в метастатическом процессе, опосредуя инвазию опухолевых клеток и адгезию к эндотелию сосудов.

Цель. Изучить роль интегринов в лимфогенном метастазировании.

Материалы и методы. В исследование включены 72 больных с неспецифицированной инвазивной протоковой карциномой молочной железы T1–4N0–3M0–1, которым проводилось оперативное лечение на базе ФГБНУ «Томский НИМЦ». Средний возраст составил 51,2 года. В соответствии с клиническими и морфологическими данными пациенты получали противоопухолевое лечение. Исследовалась ткань первичной опухоли, полученная методом трепанобиопсии. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования проводились по стандартной методике. В клетках первичной опухоли оценивалось наличие или отсутствие цитоплазматической или мембранной/цитоплазматической колокализации экспрессии CD61 (Integrin beta 3), CD104 (Integrin beta 4), CD51 (Integrin alpha-V). При статистической обработке результатов использовались критерий Фишера и однофакторный регрессионный анализ.

Результаты. В группе с поражением лимфоузлов, соответствующим N3, частота цитоплазматической экспрессии CD61 оказалась выше на уровне тенденции (40,9 и 18%; $p=0,074$). В группе больных с N3 чаще обнаруживалась позитивная цитоплазматическая экспрессия CD104 (37,5 и 15,0%; $p=0,029$) и мембранной и цитоплазматической колокализации (52,6 и 15,1%; $p=0,004$). В группе с поражением лимфоузлов, соответствующим N1 и N2, мембранная и цитоплазматическая колокализация экспрессии CD104 встречалась реже (15,8 и 54,7%; $p=0,006$). При исследовании частоты экспрессии интегрин CD51 не выявлено значимых различий в зависимости от выраженности лимфогенного метастазирования.

Заключение. Экспрессия CD104 в клетках первичной опухоли имеет выраженную ассоциацию с распространенным лимфогенным метастазированием. Исследование роли интегринов в развитии лимфогенного метастазирования перспективно как для прогноза распространенности данного процесса в предоперационном периоде, так и для поиска методов воздействия на опухоль.

Ключевые слова: рак молочной железы, первичная опухоль, интегрины, метастазы в регионарные лимфоузлы

Для цитирования: Завьялова М.В., Кузнецов Г.А., Григорьева Е.С., Таширева Л.А., Письменный Д.С., Перельмутер В.М. Связь интегринового профиля первичной опухоли с метастазированием в регионарные лимфоузлы при раке молочной железы. Современная Онкология. 2023;25(3):330–335. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202411

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

В структуре онкологической заболеваемости на протяжении многих лет первое место занимает рак молочной железы (РМЖ), который, несмотря на успехи современной онкологии, является одной из ведущих причин смерти от злокачественных новообразований у женщин [1]. Прогностически неблагоприятным считают поражение лимфатических узлов, соответствующее критерию N3. Механизмы, которые опосредуют распространенное лимфогенное метастазирование, до конца не изучены. Одним из факторов, способствующих распространенному поражению лимфатических узлов, считают поражение сторожевого лимфатического узла. Затруднение лимфотока, как полагают, приводит к перенаправлению тока лимфы от опухоли по вновь развитым коллатеральным лимфатическим сосудам. Обход метастатических лимфоузлов с повышенным внутриузловым

давлением приводит к вовлечению регионарных лимфоузлов следующего эшелона. Такие изменения наблюдаются при РМЖ [2, 3].

В реализации метастатического потенциала имеют значение различные тканевые и молекулярные факторы, характеризующие состояние первичной опухоли. Интегрины обеспечивают взаимодействие клеток между собой, с базальной мембраной и внеклеточным матриксом. При злокачественных процессах интегрины являются важным звеном в механизмах миграции, инвазии и метастазирования. Интегрины разнообразны и включают 24 разных варианта в зависимости от разной комбинации α - и β -субъединиц.

CD61 (интегрин $\beta 3$) представляет собой трансмембранный белок, экспрессируемый на поверхности тромбоцитов, который участвует в образовании тромбов [4]. Благодаря связыванию интегрин $\beta 3$ с лигандом тенасцином C, который про-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Завьялова Марина Викторовна** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния общей и молекулярной патологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ», зав. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: zavyalovamv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9429-9813; SPIN-код: 1229-0323

Кузнецов Глеб Александрович – аспирант каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: kuznetsov.gleb199710@gmail.com

Григорьева Евгения Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной терапии рака, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной онкологии и иммунологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ». E-mail: grigoryeva.es@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4737-8951; SPIN-код: 7396

✉ **Marina V. Zavyalova** – D. Sci. (Med.), Prof., Tomsk National Research Medical Center, Siberian State Medical University. E-mail: zavyalovamv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9429-9813; SPIN code: 1229-0323

Gleb A. Kuznetsov – Graduate Student, Siberian State Medical University. E-mail: kuznetsov.gleb199710@gmail.com

Evgeniya S. Grigoryeva – Cand. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center. E-mail: grigoryeva.es@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4737-8951; SPIN code: 7396

Relationship of the integrin profile of the primary tumor to metastasis to regional lymph nodes in breast cancer

Marina V. Zavyalova^{1,2}, Gleb A. Kuznecov², Evgeniya S. Grigoryeva¹, Liubov A. Tashireva¹, Dmitry S. Pismenny^{1,2}, Vladimir M. Perelmutter¹

¹Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Abstract

Background. Breast cancer ranks first in the structure of cancer morbidity and mortality. Involvement of a large number of regional lymph nodes is considered a poor prognostic outcome. The mechanisms of development of lymphogenous metastasis in general and common in particular are not fully understood. Integrins are involved in the metastatic process by mediating tumor cell invasion and adhesion to vascular endothelium.

Aim. To study the role of integrins in lymphogenous metastasis.

Materials and methods. The study included 72 patients diagnosed with invasive breast carcinoma of no special type who underwent surgical treatment on the basis of the cancer research institute national research medical center. The average age reached 51.2 years. In accordance with the indications and morphological data, the patients underwent antitumor treatment. The tissue of the primary tumor obtained by trepanbiopsy. Histological and immunohistochemical examination was carried out according to the standard method. In primary tumor cells, the presence or absence of cytoplasmic or membrane/cytoplasmic colocalization of CD61 (Integrin beta 3), CD104 (Integrin beta 4), CD51 (Integrin alpha-V) expression was assessed. When statistically processing the results, Fisher's test and one-way regression analysis were used.

Results. In the N3 group, the frequency of cytoplasmic expression of CD 61 was higher at the trend level (40.9 and 18%; $p=0.074$). In the group of patients with N3, positive cytoplasmic expression of CD104 (37.5 and 15.0%; $p=0.029$) and membrane and cytoplasmic colocalization (52.6 and 15.1%; $p=0.004$) were more often detected. In the group with N1 and N2, membrane and cytoplasmic colocalization of CD104 expression was less common (15.8 and 54.7%; $p=0.006$). When studying the expression frequency of CD51 integrin, no significant differences were found depending on the severity of lymphogenous metastasis.

Conclusion. Expression of CD104 in primary tumor cells is strongly associated with widespread lymphogenous metastasis. Studies of the role of integrins in the development of lymphogenous metastasis are promising for predicting the prevalence of this process in the preoperative period and for searching for methods of influencing the tumor.

Keywords: breast cancer, primary tumor, integrins, lymphogenous metastases

For citation: Zavyalova MV, Kuznecov GA, Grigoryeva ES, Tashireva LA, Pismenny DS, Perelmutter VM. Relationship of the integrin profile of the primary tumor to metastasis to regional lymph nodes in breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):330–335. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202411

дуцируется клетками РМЖ, происходит самообновление стволовых клеток и усиление метастазирования [5].

CD104 (интегрин $\beta 4$) в составе гетеродимера $\alpha \beta 4$ распознает ламинины – белки базальной мембраны [6]. Показано, что ITGB4+ клетки трижды негативного рака обогащены стволовыми клетками и находятся в гибридном эпителиально-мезенхимальном фенотипическом состоянии [7].

CD51 (интегрин αV) включены в пять гетеродимерных интегринов [8]. Интегрин αV в составе гетеродимера $\alpha \nu 3$ при карциномах молочной железы, легких и поджелудочной железы перепрограммирует опухолевые клетки в фенотип стволовости с соответствующими свойствами, включая инициацию опухоли и самообновление [9].

Описанные свойства трех интегринов позволяют предполагать их причастность к лимфогенному метастазированию.

Материалы и методы

Изучался биопсийный материал от 72 больных с неспецифицированной инвазивной протоковой карциномой молочной железы T1-4N0-3M0-1, проходивших лечение в кли-

никах ФГБНУ «Томский НИМЦ» в период с 2015 по 2021 г. Средний возраст составил 51 ± 12 лет.

Неoadъювантную терапию получали 10 (13,9%) больных в режиме АС (доксорубицин 60 мг/м внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м внутривенно в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла). Оперативное лечение выполняли в объеме радикальной мастэктомии с резекцией молочной железы в срок до 7 нед после окончания неoadъювантной химиотерапии (НАХТ). Для определения показаний к лимфодиссекции во время операции исследовали состояние сторожевых лимфоузлов.

По клиническим показаниям 7 (9,7%) пациенток получали интраоперационную лучевую терапию в суммарной очаговой дозе 10 Гр. После операции 25 (35%) больным выполнена дистанционная лучевая терапия на послеоперационный рубец и зоны регионарного лимфооттока в суммарной очаговой дозе 60 Гр. По клиническим показаниям 49 (12,5%) больных получали адъювантную химиотерапию, 35 (49%) больных – гормонотерапию и 21 (29%) пациентка – таргетную терапию.

Исследовалась ткань первичной опухоли, полученная методом трепанобиопсии под навигационным ультразвуко-

Информация об авторах / Information about the authors

Таширева Любовь Александровна – д-р мед. наук, зав. лаб. молекулярной терапии рака Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ». E-mail: lkleptsova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2061-8417; SPIN-код: 4371-5340

Письменный Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, врач клинко-лабораторной диагностики отд-ния общей и молекулярной патологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ», ассистент каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: pismenniy.dmitry@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8973-8439; SPIN-код: 7441-0790

Перельмутер Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, гл. науч. сотр. отд-ния общей и молекулярной патологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ». E-mail: pvm@ngs.ru; ORCID: 0000-0002-7633-9620; SPIN-код: 6252-5319

Liubov A. Tashireva – D. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center. E-mail: lkleptsova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2061-8417; SPIN code: 4371-5340

Dmitry S. Pismenny – Cand. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center, Siberian State Medical University. E-mail: pismenniy.dmitry@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8973-8439; SPIN code: 7441-0790

Vladimir M. Perelmutter – D. Sci. (Med.), Prof., Tomsk National Research Medical Center. E-mail: pvm@ngs.ru; ORCID: 0000-0002-7633-9620; SPIN code: 6252-5319

вым контролем, до начала лечения пациенток. Заключительный патоморфологический диагноз устанавливался согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2019 г. [10] и TNM-8 классификации Союза по международному противораковому контролю [11].

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной методике. Оценивалась степень дифференцировки опухоли по Ноттингемской модификации системы Скарфа–Блума–Ричардсона [12]. Для иммуногистохимического исследования использовались антитела Estrogen receptor (клон 1D5, Dako), Progesteron receptor (клон PgR636, Dako), c-erbB-2 (Her2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako), Ki67 (клон SP6, Cell Marque), CD61 (Integrin beta 3, клон JE22-64, Invitrogen, разведение 1:100), CD104 (Integrin beta 4, клон JM11-06, Invitrogen, разведение 1:200), CD51 (Integrin alpha-V, поликлональные, Invitrogen, разведение 1:600).

На основании изучения экспрессии рецепторов к эстрогену, прогестерону, HER2, Ki67 устанавливали люминальный А, люминальный В HER2-отрицательный, люминальный В HER2-положительный, HER2-положительный (не люминальный) и базальноподобный (тройной негативный) молекулярно-биологические подтипы РМЖ. У всех обследованных лиц получено добровольное информированное согласие в соответствии с требованиями локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ (протокол №8952 от 24 января 2022 г.).

В исследование вошли 50 больных с наличием метастатического поражения регионарных лимфоузлов. Группу сравнения составили 22 пациентки без метастазов в регионарных лимфоузлах (N0). Факт наличия или отсутствия метастазов в регионарных лимфоузлах устанавливался при исследовании операционного материала. Ткань опухоли, анализируемая морфологически, не подвергалась воздействию терапии. Гематогенные метастазы присутствовали до начала лечения. Характеристика исследуемых групп приведена в табл. 1.

Группы больных с наличием метастазов в лимфоузлах и без метастазов являлись сопоставимыми по основным клинико-морфологическим характеристикам. В клетках первичной опухоли оценивалось наличие или отсутствие цитоплазматической экспрессии или мембранной/цитоплазматической колокализации экспрессии CD61, CD104, CD51 (рис. 1).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Statistica 10.0. Сравнение частоты выявления признаков выполнялось с использованием двустороннего критерия Фишера. Для проверки значимости рассматриваемых факторов в развитии лимфогенного метастазирования применяли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Частота обнаружения гематогенных метастазов зависела от выраженности лимфогенного метастазирования. Гематогенные метастазы редко возникали при N0 и чаще обнаруживались при N3.

При наличии метастазов в регионарных лимфоузлах с выраженностью N1 или N2 гематогенные метастазы выявлялись с равной частотой при наличии и отсутствии поражения лимфатических узлов (табл. 2).

Частота обнаружения метастазов в регионарные лимфоузлы не зависела от возраста, степени злокачественности опухоли, молекулярного типа опухоли. Наличие и отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах наблюдалось с одинаковой частотой в группе с проведенной НАХТ. Вместе с тем при T4 метастазы в регионарные лимфоузлы встречались чаще.

Изучались особенности экспрессии CD61, CD104 и CD51 в группах с наличием и отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах, а также с разной выраженностью лимфогенного метастазирования, оцениваемой по критерию N. Мембранная/цитоплазматическая колокализация экспрессии CD61 не связана ни с наличием, ни с выраженностью лимфогенного метастазирования. Позитивная цитоплазматическая экспрессия оказалась выше в группе с выражен-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп больных
Table 1. Characteristics of the groups of patients

Параметр	Метастазы в регионарные лимфоузлы		p
	нет (n=22)	есть (n=50)	
Возраст, Ме [Q1; Q3]	51,0 [40,0; 60,0]	51,5 [45,0; 62,0]	0,570
Характеристика первичного опухолевого узла, абс. (%)			
T1	6/22 (27)	8/50 (16)	0,280
T2	14/22 (64)	24/50 (48)	0,214
T3	1/22 (4,5)	4/50 (8)	0,592
T4	1/22 (4,5)	14/50 (28)	0,023
Степень злокачественности, абс. (%)			
G1	0/22 (0)	4/50 (8)	0,177
G2	20/22 (91)	45/50 (90)	0,895
G3	2/22 (9)	1/50 (2)	0,174
Молекулярно-генетический тип, абс. (%)			
Люминальный А	4/22 (18)	9/50 (18)	1,000
Люминальный В HER2-отрицательный	12/22 (54)	23/50 (46)	0,534
Люминальный В HER2-положительный	3/22 (14)	8/50 (16)	0,829
HER2-положительный (не люминальный)	3/22 (14)	4/50 (8)	0,434
Базальноподобный (тройной негативный)	0/22 (0)	6/50 (12)	0,094
НАХТ	4/10 (40)	6/10 (60)	0,371

Таблица 2. Связь выраженности лимфогенного метастазирования с развитием гематогенных метастазов
Table 2. The relationship between lymphogenous metastasis and the development of hematogenous metastases

Выраженность лимфогенного метастазирования	Нет гематогенных метастазов (n=49), абс. (%)	Есть гематогенные метастазы (n=23), абс. (%)	p
N0	21 (43)	1 (4)	0,0008
N1, N2	20 (40,8)	12 (52)	0,448
N3	8 (16)	10 (44)	0,0197

ным лимфогенным метастазированием (N3) на уровне тенденции (40,9 и 18%; $p=0,074$); рис. 2.

Частота встречаемости цитоплазматической экспрессии и мембранной/цитоплазматической колокализации экспрессии CD104 не различалась в группах больных с наличием или отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах. В то же время обнаружены особенности экспрессии указанного параметра, являющегося рецептором ламинина, в зависимости от выраженности лимфогенного метастазирования. Так, в группе больных с более выраженным вариантом регионарного метастазирования (N3) чаще обнаруживались случаи с позитивной цитоплазматической экспрессией CD104 в сравнении со случаями, когда подобного рода экспрессия отсутствовала (37,5 и 15,0%; $p=0,029$). Подобного рода закономерность определялась также в отношении мембранной и цитоплазматической колокализации экспрессии CD104 (52,6 и 15,1%; $p=0,004$). Более частая экспрессия CD104 в случаях с N3 контрастировала с обратной ассоциацией: при N1,2 случаи с экспрессией CD104 встречались реже (15,8 и 54,7%; $p=0,006$); рис. 3.

Связь колокализации интегрин CD104 с большей частотой лимфогенного метастазирования подтверждается результатом однофакторного регрессионного анализа. При таком варианте экспрессии CD104 риск метастазирования увеличивался в 6 раз [отношение шансов 6,25 (1,93–20,2); $p=0,0022$].

Рис. 1. Экспрессия интегринов в первичной опухоли: а – цитоплазматическая экспрессия CD61; б – цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии CD61; с – цитоплазматическая экспрессия CD104; д – цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии CD104; е – цитоплазматическая экспрессия CD51; ф – цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии CD51. ×400.

Fig. 1. Expression of integrins in the primary tumor: а – cytoplasmic expression of CD61; б – cytoplasmic/membrane colocalization of CD61 expression; с – cytoplasmic expression of CD104; д – cytoplasmic/membrane colocalization of CD104 expression; е – cytoplasmic expression of CD51; ф – cytoplasmic/membrane colocalization of expression CD51. ×400.

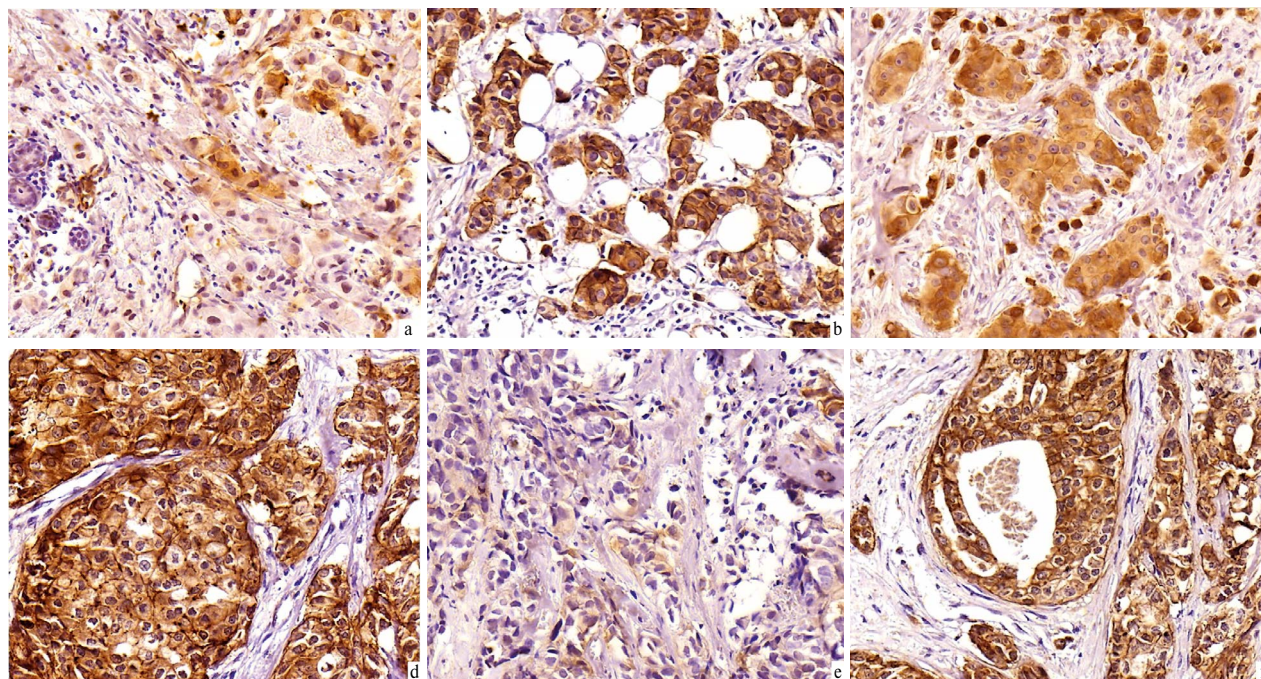
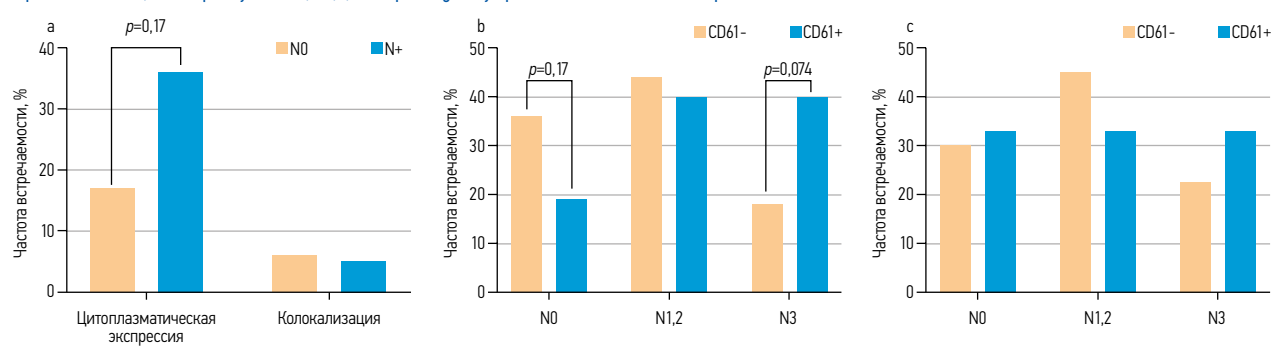


Рис. 2. Особенности экспрессии CD61, CD104 и CD51 в группах с наличием и отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах, а также с разной выраженностью лимфогенного метастазирования: а – частота встречаемости метастазов в регионарных лимфоузлах в зависимости от экспрессии CD61; б – частота с N0, N1,2, N3 в зависимости от цитоплазматической экспрессии CD61; с – частота с N0, N1,2, N3 в зависимости от цитоплазматической и мембранной коэкспрессии CD61.

Fig. 2. Features of CD61, CD104, and CD51 expression in groups with and without metastases in regional lymph nodes, as well as with different severity of lymphogenic metastasis: а – the frequency of lymphogenous metastasis depending on the expression of CD61; б – frequency with N0, N1,2, N3 depending on the cytoplasmic expression of CD61; с – frequency with N0, N1,2, N3 depending on cytoplasmic and membrane co-expression of CD61.



Частота обнаружения негативной или позитивной цитоплазматической экспрессии или мембранной/цитоплазматической колокализации CD51 не различалась в группах больных в зависимости от наличия или выраженности лимфогенного метастазирования (рис. 4).

Обсуждение

Результаты исследования позволяют, на наш взгляд, предполагать, что для отсутствия гематогенных метастазов большее значение имеет отрицательный статус лимфатических узлов, чем факт наличия метастазов в лимфатических узлах, так как при N1 и N2 частота гематогенного метастазирования является одинаковой.

Подтвердился известный феномен большей частоты возникновения гематогенных метастазов при N3. В связи с этим важна оценка значения в этих процессах экспрессии в клетках карциномы молочной железы исследуемых интегринов. Как выяснилось, экспрессия интегринов CD61, CD104 и CD51 с любым вариантом локализации в опухолевой клетке не связа-

на с риском лимфогенного метастазирования. Это можно интерпретировать как свидетельство отсутствия значимой роли этих интегринов в интравасации опухолевых клеток в лимфатические сосуды и колонизации ими лимфатических узлов. С другой стороны, результаты свидетельствуют о существенных различиях в механизмах инициации метастазов в регионарных лимфоузлах и распространенности поражения лимфатических узлов. Экспрессия интегрин CD104 оказалась связанной с наибольшей выраженностью лимфогенного метастазирования. Относительный риск такого варианта метастазирования при колокализации CD104 в цитоплазме и мембране в 6 раз выше. В отличие от этого при N1, N2 случаи с экспрессией CD104 встречались реже. Результат может свидетельствовать о том, что низкая доля случаев с коэкспрессией CD104 ассоциирована с меньшей в 3,5 раза частотой лимфогенного метастазирования с выраженностью N1,2.

Каков же возможный механизм, лежащий в основе ассоциации экспрессии CD104 с вовлечением в метастатический процесс максимального количества лимфатических узлов?

Рис. 3. Частота встречаемости цитоплазматической экспрессии и мембранной/цитоплазматической колокализации экспрессии CD104 в группах больных с наличием или отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах: а – частота встречаемости метастазов в регионарных лимфоузлах в зависимости от экспрессии CD104; б – частота с N0, N1,2, N3 в зависимости от цитоплазматической экспрессии CD104; в – частота с N0, N1,2, N3 в зависимости от цитоплазматической и мембранной коэкспрессии CD104.

Fig. 3. The frequency of cytoplasmic expression and membrane/cytoplasmic colocalization of CD104 expression in patients with or without metastases in regional lymph nodes: а – the frequency of lymphogenous metastasis depending on the expression of CD104; б – frequency with N0, N1,2, N3 depending on the cytoplasmic expression of CD104; в – frequency with N0, N1,2, N3 depending on cytoplasmic and membrane co-expression of CD104.

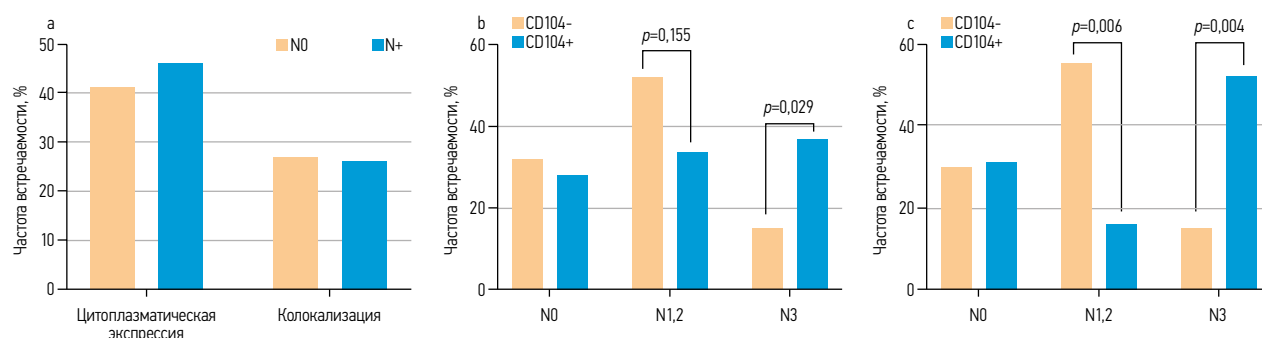
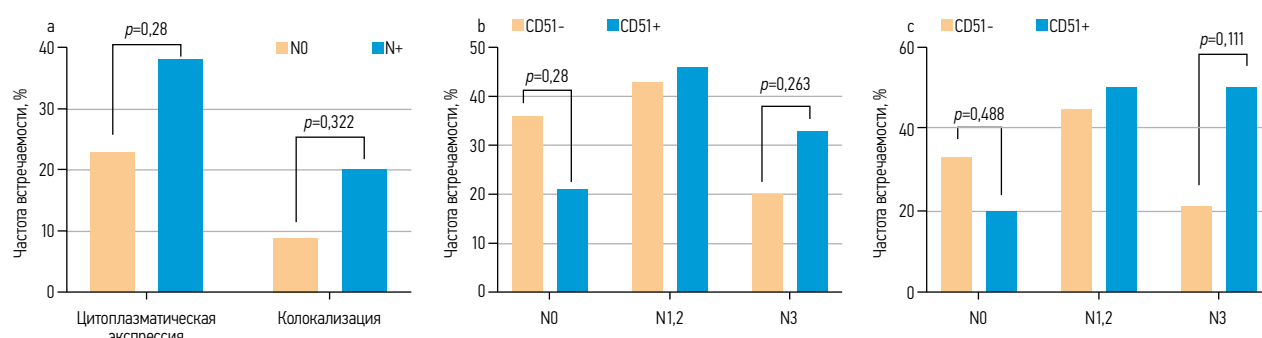


Рис. 4. Частота обнаружения негативной или позитивной цитоплазматической экспрессии или мембранной/цитоплазматической колокализации CD51 в группах больных в зависимости от наличия или выраженности лимфогенного метастазирования: а – частота встречаемости метастазов в регионарных лимфоузлах в зависимости от экспрессии CD51; б – частота с N0, N1,2, N3 в зависимости от цитоплазматической экспрессии CD51; в – частота с N0, N1,2, N3 в зависимости от цитоплазматической и мембранной коэкспрессии CD51.

Fig. 4. The frequency of negative or positive cytoplasmic expression or membrane/cytoplasmic colocalization of CD51 in patient groups, depending on the presence or severity of lymphogenous metastasis: а – the frequency of lymphogenous metastasis depending on the expression of CD51; б – frequency with N0, N1,2, N3 depending on the cytoplasmic expression of CD51; в – frequency with N0, N1,2, N3 depending on cytoplasmic and membrane co-expression and CD51.



Интегрин с наличием субъединицы CD104 ($\alpha\beta 4$) распознает внеклеточный лиганд ламинин, который окружает клетки, отделяя их от других клеток, и является компонентом базальной мембраны [6].

Потеря эпителиальной клеткой контакта с базальной мембраной, обязательная при метастазировании, препятствует пролиферации и стимулирует апоптоз (аноиксис) [13]. Однако клетки опухоли могут избежать гибели благодаря синтезу белков базальной мембраны. Исследования N. Zahir и соавт. (2003 г.) показали, что $\alpha\beta 4$ может опосредовать независимое от прикрепления выживание злокачественных эпителиальных клеток молочной железы благодаря стимуляции секреции ламинина-5 [14]. Такой процесс замещает потерю связи с базальной мембраной, восстанавливает способность к пролиферации и позволяет избежать аноиксиса [15]. В результате подобные опухолевые клетки приобретают способность расти независимо от прикрепления к строме. Важным для обсуждения полученных результатов является то обстоятельство, что опосредует якорь-независимый рост (anchorage-independent growth) опухоли именно интегрин $\beta 4$, активируя Shp2-Src-сигнальный путь. Причем, как полагают, приобретение способности к якорь-независимому росту содействует метастатическому распространению [15]. В трехмерных структурах, сформированных незлокачественными эпителиальными клетками молочной железы, $\alpha\beta 4$ обеспечивает выживание, независимое от прикрепления эпителиальных клеток. Именно связывание интегрин $\alpha\beta 4$ с ламинином стимулирует Ras и способствует устойчивости клеток к апоптозу в 3D ацинусах молочных желез посредством Рак-зависимой активации NF- κ B [16]. Эти результаты поддерживают представления о

значении $\beta 4$ в якорь-независимом выживании как отдельных клеток, так и клеточных комплексов в 3D культурах. Важно учитывать данные о том, что именно коллективная инвазия ассоциирована с лимфогенным метастазированием [17].

Якорь-независимый рост является отличительной чертой стволовых клеток и прогрессии. Установлено, что и другие исследуемые в данной работе интегрин α связаны и со стволовостью, и с якорь-независимым ростом. В карциномах молочной железы, легких и поджелудочной железы интегрин $\alpha\beta 3$ (CD51/CD61) перепрограммирует опухолевые клетки в фенотип стволовости с соответствующими свойствами, включая инициацию опухоли и самообновление [9]. Связь экспрессии α -интегрин с фенотипом стволовости отмечена и в исследовании J. Соорег и соавт. (2019 г.). Авторы считают, что скопление интегринов на поверхности неадгезивных опухолевых клеток способствует якорь-независимому росту [18].

Можно предположить, что механизм, обуславливающий связь экспрессии CD104 с выраженной распространенностью метастазов в регионарных лимфоузлах (N3), включает следующие звенья (шаги): экспрессия клетками опухоли CD104 ($\beta 4$), индукция экспрессии ламинина, якорь-независимость, позволяющая клеткам не фиксироваться в сторожевом лимфатическом узле, попадание в отдаленные лимфатические узлы, вероятность взаимодействия CD61($\beta 4$) одних клеток опухоли с ламинином на клеточной поверхности других, формирование многоклеточных кластеров, способных к якорь-независимому существованию, адгезия за пределами сторожевых лимфатических узлов и формирование метастазов на уровне N3. Это способствует развитию метастазов и ассоциированности экспрессии интегринов со стволовостью опухолевых клеток.

Заключение

В группе с наиболее продвинутым вариантом лимфо-генного метастазирования (N3) чаще обнаруживались случаи с позитивной экспрессией CD104. Причем дан-ная закономерность прослеживалась и в отношении ци-топлазматической экспрессии, и мембранной/цитоплаз-матической колокализации экспрессии CD104. Изучение роли связанной с интегринами якорь-независимости опухолевых клеток в лимфо-генном метастазировании перспективно как для прогноза распространенного лим-фо-генного метастазирования в предоперационном пери-оде, так и для поиска методов эффективного воздействия на опухоли, обладающие способностью к якорь-независи-мому функционированию.

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 свое-го авторства международным критериям ICMJE. Все авто-ры в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

Источник финансирования. Исследование было поддер-жано Российским научным фондом (грант №21-15-00140).

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant №21-15-00140).

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согла-сия на публикацию медицинской информации.

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследо-вания был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ (протокол №8952 от 24 января 2022 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Siberian State Medical University (protocol №8952 dated 24.01.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболевае-мость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шах-задовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиоло-гии» Минздрава России, 2021 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smernost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shahzadovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
2. Nathanson SD, Mahan M. Sentinel lymph node pressure in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(13):3791–6. DOI:10.1245/s10434-011-1796-y
3. Karaman S, Detmar M. Mechanisms of lymphatic metastasis. *J Clin Invest.* 2014;124(3):922–8. DOI:10.1172/JCI171606
4. Cracolici V, Parilla M, Henriksen KJ, Cipriani NA. An evaluation of CD61 immunohistochemistry in identification of vascular invasion in follicular thyroid neoplasms. *Head Neck Pathol.* 2020;14:399–405. DOI:10.1007/s12105-019-01048-8
5. Xiong J, Yan L, Zou C, et al. Integrins regulate stemness in solid tumor: an emerging therapeutic target. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):1–18. DOI:10.1186/s13045-021-01192-1
6. Zent R, Pozzi A. Cell-extracellular matrix interactions in cancer. New York, 2010; p. 19–41.
7. Bieri B, Pierce SE, Kroeger C, et al. Integrin-β4 identifies cancer stem cell-enriched populations of partially mesenchymal carcinoma cells. *Proceed Nat Acad Sci.* 2017;114(12):E2337–46. DOI:10.1073/pnas.1618298114
8. Kechagia JZ, Ivaska J, Roca-Cusachs P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(8):457–73. DOI:10.1038/s41580-019-0134-2
9. Seguin L, Kato S, Franovic A, et al. An integrin β3–KRAS–Rab complex drives tumour stemness and resistance to EGFR inhibition. *Nat Cell Biol.* 2014;16(5):457–68. DOI:10.1038/ncb2953
10. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2. Available at: <https://publications.iarc.fr/581>. Accessed: 15.07.2022.
11. Bertero L, Massa F, Metovic J, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria – What has changed and why? *Virchows Arch.* 2018;472(4):519–31. DOI:10.1007/s00428-017-2276-y
12. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опу-холи: Практические рекомендации RUSSCO.* 2020;10:3s2 [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO. 2020;10:3s2 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-09
13. Frisch SM, Screaton RA. Anokis mechanisms. *Curr Opin Cell Biol.* 2001;13(5):555–62. DOI:10.1016/S0955-0674(00)00251-9.
14. Zahir N, Lakins JN, Russell A, et al. Autocrine laminin-5 ligates α6β4 integrin and activates RAC and NFκB to mediate anchorage-independent survival of mammary tumors. *J Cell Biol.* 2003;163(6):1397–407. DOI:10.1083/jcb.200302023
15. Bertotti A, Comoglio PM, Trusolino L. β4 integrin activates a Shp2–Src signaling pathway that sustains HGF-induced anchorage-independent growth. *J Cell Biol.* 2006;175(6):993–1003. DOI:10.1083/jcb.200605114
16. Friedland JC, Lakins JN, Kazanietz MG, et al. α6β4 integrin activates Rac-dependent p21-activated kinase 1 to drive NF-κB-dependent resistance to apoptosis in 3D mammary acini. *J Cell Sci.* 2007;120(20):3700–12. DOI:10.1242/jcs.03484
17. Giampieri S, Manning C, Hooper S, et al. Localized and reversible TGFβ signalling switches breast cancer cells from cohesive to single cell motility. *Nat Cell Biol.* 2009;11(11):1287–96. DOI:10.1038/ncb1973
18. Cooper J, Giampieri FG. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance. *Cancer Cell.* 2019;35(3):347–67. DOI:10.1016/j.ccell.2019.01.007

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



Опыт применения препарата трастузумаба дерукстекана у пациентов с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы и HER2-позитивным раком желудка в реальной клинической практике

В.И. Евдокимов^{✉1}, А.А. Блощиненко¹, А.Е. Аболмасов¹, А.А. Виленский², М.С. Ласков¹

¹ООО «Университетская клиника головной боли» (Клиника доктора Ласкова), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность препарата трастузумаба дерукстекана в реальной клинической практике в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ серии клинических случаев применения трастузумаба дерукстекана (N=15) в условиях одного клинического центра – ООО «Университетская клиника головной боли» (Клиника доктора Ласкова) в рамках программы ввоза незарегистрированного препарата по жизненным показаниям. Проводилась оценка общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов, продемонстрированы отдельно взятые примеры эффективности препарата в реальной клинической практике.

Результаты. Частота объективного ответа сопоставима с результатами крупных рандомизированных исследований. Медиана наблюдения за пациентами составила 67 дней, 6-месячная общая выживаемость была 70,1% (95% доверительный интервал 49,4–99,6%), 6-месячная выживаемость без прогрессирования – 52,1% (95% доверительный интервал 29,9–90,6%). Значимых осложнений, связанных с терапией, в частности интерстициальной болезнью легких, не зарегистрировано.

Обсуждение. Эффективность трастузумаба дерукстекана оказалась сопоставимой с таковой в рандомизированных клинических исследованиях. Однако на уровне отдельно взятых клинических случаев отмечена несколько худшая эффективность терапии у исходно ослабленных пациентов (оценка по ECOG 3). Отдельно следует отметить, что в исследование включены пациенты, имевшие возможность приобрести дорогостоящий препарат, а следовательно, имеющие социальный статус, отличный от общей популяции, что могло сказаться на результатах в данной работе.

Заключение. Применение препарата трастузумаба дерукстекана в условиях реальной клинической практики продемонстрировало высокую эффективность его действия и удовлетворительный профиль безопасности.

Ключевые слова: метастатический HER-2 позитивный рак молочной железы, метастатический HER-2 позитивный рак желудка, HER2/neu, трастузумаб дерукстекан, Энхерту, конъюгаты, клинический случай, реальная клиническая практика

Для цитирования: Евдокимов В.И., Блощиненко А.А., Аболмасов А.Е., Виленский А.А., Ласков М.С. Опыт применения препарата трастузумаба дерукстекана у пациентов с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы и HER2-позитивным раком желудка в реальной клинической практике. Современная Онкология. 2023;25(3):336–341. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202457

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Гиперэкспрессия и амплификация HER2 является прогностическим биомаркером, ассоциированным с плохим прогнозом в отсутствие анти-HER2-терапии [1] и встречается в 15–20% [2] случаях рака молочной железы (РМЖ) и 6–30% случаях рака желудка (РЖ) и гастроэзофагеального перехода [3].

Агрессивность HER2-ассоциированных карцином и высокая частота их встречаемости сделали данный рецептор эффективной мишенью для таргетной терапии различных типов рака [4]. В настоящее время зарегистрировано несколько

таргетных препаратов для лечения ранних и поздних стадий РМЖ. Среди них моноклональные антитела – трастузумаб, пертузумаб и маргетуксимаб, низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы – лапатиниб, тукагиниб и нератиниб, а также конъюгаты моноклонального антитела с химиопрепаратом – трастузумаб эмтанзин и трастузумаб дерукстекан.

Трастузумаб дерукстекан представляет собой инновационный анти-HER2-конъюгат гуманизированного анти-HER2-моноклонального антитела (IgG1) с аминокислотной последовательностью трастузумаба, ингибитора топоизомеразы и расщепляемого линкера на основе тетра-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Евдокимов Владимир Игоревич** – врач-онколог ООО «Университетская клиника головной боли» (Клиника доктора Ласкова). E-mail: Evdokimov.onco@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0591-7921

Блощиненко Анатолий Алексеевич – врач-онколог ООО «Университетская клиника головной боли» (Клиника доктора Ласкова). ORCID: 0009-0004-5590-8603

Аболмасов Александр Евгеньевич – врач-онколог, медицинский директор ООО «Университетская клиника головной боли» (Клиника доктора Ласкова). ORCID: 0000-0002-3374-6736

Виленский Алексей Александрович – врач-онколог, химиотерапевт, зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0009-0006-0453-3316

Ласков Михаил Савельевич – канд. мед. наук, врач-онколог, врач-гематолог, рук. ООО «Университетская клиника головной боли» (Клиника доктора Ласкова). ORCID: 0009-0001-2450-2246

✉ **Vladimir I. Evdokimov** – oncologist, University Headache Clinic (Dr. Laskov's Clinic). E-mail: Evdokimov.onco@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0591-7921

Anatoly A. Bloshchchenko – oncologist, University Headache Clinic (Dr. Laskov's Clinic). ORCID: 0009-0004-5590-8603

Alexander A. Abolmasov – oncologist, University Headache Clinic (Dr. Laskov's Clinic). ORCID: 0000-0002-3374-6736

Alexey A. Vilensky – oncologist, Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0009-0006-0453-3316

Michail S. Laskov – Cand. Sci. (Med.), University Headache Clinic (Dr. Laskov's Clinic). ORCID: 0009-0001-2450-2246

Real-world experience with trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic HER2-positive breast cancer and HER2-positive gastric cancer: A retrospective study

Vladimir I. Evdokimov^{✉1}, Anatoly A. Bloshchchenko¹, Alexander A. Abolmasov¹, Alexey A. Vilensky², Michail S. Laskov¹

¹University Headache Clinic (Dr. Laskov's Clinic), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of trastuzumab deruxtecan in real-world practice in the Russian Federation.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of clinical case series related to the use of trastuzumab deruxtecan (N=15) in the setting of a single clinical center, University Headache Clinic (Dr. Laskov's Clinic), as part of the program for the import of an unapproved drug as a life-saving measure. The overall survival, progression-free survival, and objective response rate were assessed, and individual real-world cases of drug efficacy were presented.

Results. Objective response rates are comparable to those shown in large randomized trials. The median follow-up was 67 days; the 6-month overall survival was 70.1% (95% confidence interval [CI] 49.4–99.6%), and the 6-month progression-free survival was 52.1% (95% CI 29.9–90.6%). There were no significant complications associated with therapy; in particular, no events of interstitial lung disease were reported.

Discussion. The real-world efficacy of trastuzumab deruxtecan was comparable to that in randomized clinical trials. However, at the level of individual clinical cases, slightly lower efficacy was noted in initially frailer patients (ECOG score 3). Also, it should be noted that the study included patients who had the opportunity to purchase an expensive drug and, therefore, had a social status different from the general population, which could affect the results of this study.

Conclusion. The use of trastuzumab deruxtecan in real-world settings has demonstrated high efficacy and a good safety profile.

Keywords: metastatic HER-2 positive breast cancer, metastatic HER-2 positive gastric cancer, HER2/neu, trastuzumab deruxtecan, Enhertu, conjugates, case study, real-world clinical practice

For citation: Evdokimov VI, Bloshchchenko AA, Abolmasov AA, Vilensky AA, Laskov MS. Real-world experience with trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic HER2-positive breast cancer and HER2-positive gastric cancer: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):336–341. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202457

пептида, ковалентно связывающего трастузумаб и ингибитор топоизомеразы I [5, 6]. На данный момент препарат зарегистрирован в Российской Федерации для применения в виде монотерапии у пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным РМЖ, получивших ранее режим лекарственной терапии, содержащий анти-HER2-таргетные препараты, а также для лечения пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-слабоположительным РМЖ (по результату иммуногистохимического анализа – ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-), ранее получивших системную терапию по поводу метастатического заболевания или у которых возник рецидив во время или в течение 6 мес после завершения адъювантной химиотерапии. Пациенты с гормон-рецептор-положительным РМЖ должны ранее получить гормональную терапию или иметь к ней противопоказания*.

В исследовании DESTINY-Breast01 продемонстрирована эффективность и безопасность монотерапии препаратом трастузумабом дерукстеканом (T-DXd) у пациентов с HER2-положительным неоперабельным или метастатическим РМЖ, ранее получавших трастузумаб эмтанзин. При медиане наблюдения 25,6 мес (от 0,7 до 39,1) медиана продолжительности ответа составила 18,2 мес (95% доверительный интервал – ДИ 13,8–16,9), а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 19,4 мес (95% ДИ 14,1–25,0 мес). Частота объективного ответа (ЧОО), подтвержденная независимой централизованной экспертной оценкой, составила 62,0% [95% ДИ 54,5–69,0% (полный ответ 7,1%, частичный – 54,9%)]. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) 3-й степени или выше были нейтропения (у 20,7% пациентов), анемия (у 8,7%) и тошнота (у 7,6%). Развитие интерстициальной болезни легких (ИБЛ), связанной с применением T-DXd, подтверждено у 15,8% пациенток (n=29). Эти явления были преимущественно 1 или 2-й степени тяжести

(3,8 и 8,7% соответственно). Зарегистрирован 1 случай ИБЛ 3-й степени (0,5%) и не фиксировано ни одного случая ИБЛ 4-й степени. По результатам независимой экспертной оценки с ИБЛ связано 5 (2,7%) летальных исходов [7].

В исследовании DESTINY-Gastric01 продемонстрирована эффективность и безопасность применения T-DXd у пациентов с HER2-позитивным местно-распространенным или метастатическим РЖ/гастроэзофагеального перехода при прогрессировании заболевания на фоне ≥ 2 предшествующих линий терапии, включавших препарат фторпиримидинового ряда и препарат платины. Это исследование проводилось в научных центрах Японии и Южной Кореи.

Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе трастузумаба дерукстекана достигла 12,5 мес против 8,9 мес в группе терапии по выбору исследователя (отношение рисков – ОР 0,60, 95% ДИ 0,42–0,86), медиана ВБП также статистически значимо была выше в группе трастузумаба дерукстекана и составила 5,6 мес против 3,5 мес соответственно (ОР 0,47, 95% ДИ 0,31–0,71).

НЯ 3-й степени и выше зарегистрированы у 85,6% пациентов в группе трастузумаба дерукстекана и у 56,5% – в группе химиотерапии, преимущественно они были представлены нейтропенией (51,2 и 24,2%), анемией (38,4 и 22,6%), лейкопенией (20,8 и 11,3%).

Пулмонит отмечен у 16 (12,8%) пациентов в группе трастузумаба дерукстекана, 1–2-й степени – у 13 больных, 3-й степени – у 2, и в 1 случае зафиксировано осложнение 4-й степени [8].

В несравнительном исследовании DESTINY-Gastric02 оценка эффективности и безопасности T-DXd проводилась у пациентов с неоперабельным или метастатическим РЖ/гастроэзофагеального перехода, ранее получавших терапию, содержащую трастузумаб. Медиана количества ранее полученных режимов терапии по поводу мест-

*Общая характеристика лекарственного препарата Энхерту (лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 100 мг), с учетом изменения №1 от 03.05.2023. Регистрационное удостоверение: ЛП-№(001242)-(PT-RU) от 21.09.2022. Общая характеристика лекарственного препарата Энхерту доступна на информационном портале Евразийского экономического союза: <http://eec.eaeunion.org>.

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

ID	Возраст	Люминальный подтип	Исходный ECOG-статус	Метастазы в ЦНС	Соответствие критериям исследований DESTINY-Breast01, DESTINY-Gastric01	Количество курсов терапии	Количество линий предшествующей терапии	Наилучший ответ по критериям RECIST 1.1
12	39	Да	1	Нет	Нет	11	6	PR
4	38	Да	2	Да	Нет	18	5	PR
5	43	Да	1	Нет	Нет	14	5	PR
10	57	Да	1	Нет	Да	16	3	SD
3	53	Нет	0	Нет	Да	15	3	SD
8	38	Да	2	Нет	Да	9	10	PR
2	29	Да	2	Да	Нет	3	9	SD
6	47	Да	3	Да	Нет	2	6	SD
7	51	Да	1	Нет	Да	6	4	SD
9	48	Нет	1	Нет	Да	3	5	SD
11	67	N/A (РЖ)	1	Да	Нет	3	2	PR
13	26	N/A (РЖ)	3	Нет	Нет	2	12	PD
14	43	Да	2	Да	Нет	1	4	N/A
15	45	Да	3	Нет	Нет	1	6	N/A
1	70	Да	1	Нет	Нет	1	4	N/A

Примечание. ID – идентификационный номер, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, РКИ DB и DG – рандомизированные клинические исследования группы DESTINY-Breast01 и DESTINY-Gastric01, PR – partial response (частичный ответ), SD – stable disease (стабилизация заболевания), PD – progression disease (прогрессирование заболевания), N/A – неприменимо (оценка по RECIST 1.1 не проводилась).

но-распространенного или метастатического заболевания составила 1. Подтвержденная ЧОО – 41,8% (95% ДИ 30,8–53,4%), медиана ВБП – 5,6 мес (95% ДИ 4,2–8,3), медиана ОВ – 12,1 (95% ДИ 9,4–15,4) [9].

Таким образом, лекарственный препарат трастузумаб дерукстекана занял особое место в лечении HER2-позитивного РМЖ и РЖ. В сентябре 2022 г. препарат зарегистрирован в РФ. Однако до регистрации препарата на территории РФ было возможно проведение лекарственной терапии препаратом трастузумабом дерукстеканом при соблюдении ряда законодательных условий, а именно – по жизненным показаниям.

Материалы и методы

Данная работа является демонстрацией серии клинических случаев применения лекарственного препарата трастузумаба дерукстекана в условиях реальной клинической практики. Лечение проводилось в условиях одного клинического центра ООО «Университетская клиника головной боли» (Клиника доктора Ласкова) в частной клинической практике вне рамок программы обязательного медицинского страхования.

В исследование включены пациентки с HER2-положительным метастатическим РМЖ и пациенты с HER2-положительным РЖ, получавшие терапию данным препаратом в период с 01.12.2021 по 01.04.2023. За указанный период терапии получили 13 пациенток с HER2-положительным метастатическим РМЖ и 2 пациента с HER2-положительным метастатическим РЖ.

Ввоз лекарственного препарата для осуществления терапии по жизненным показаниям в период до регистрации препарата на территории Российской Федерации в период с 01.12.2021 по 01.09.2022 осуществлялся на основании Постановления Правительства РФ от 29.09.2010 №771 «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию РФ (вместе с "Правилами ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации")» [10] и с 01.09.2022 – Постановления Правительства РФ от 01.06.2021 №853 (в ред. от 10.08.2023) «Об утверждении Правил ввоза лекарствен-

ных средств для медицинского применения в Российскую Федерацию» [11].

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R Foundation for Statistical Computing. Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде среднего (стандартное отклонение), для качественных переменных – в виде наблюдаемого числа наблюдений (относительная частота). Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана–Мейера.

Принимая во внимание небольшой период наблюдения, малую выборку и гетерогенность популяции пациентов, осуществлена оценка следующих конечных точек: 6-месячная ВБП, 6-месячная ОВ и ЧОО.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 46,2 года, медиана возраста – 45 лет. Среди пациентов 14 человек – женского пола, 1 – мужского (ID 11). Из включенных пациентов у 13 зарегистрирован HER2-положительный РМЖ, у 2 – HER2-положительный РЖ; 5 (33,3%) из 15 больных имели метастазы в центральной нервной системе (ЦНС) на момент начала терапии. Только 8 (53,3%) пациентов изначально имели удовлетворительный статус ECOG 0–1, остальные включенные в исследование больные – ECOG 2–3. Среднее количество линий предшествующей терапии составило 5,8, медиана – 5 линий.

На момент среза данных среднее количество курсов терапии препаратом трастузумабом дерукстеканом составило 6,6 курса, медиана – 3 курса (табл. 1).

Эффективность проводимой терапии по ЧОО удалось объективно оценить у 12 из 15 включенных пациентов. Наилучшим ответом на лечение у 5 (41,7%) пациентов был частичный ответ, у 6 (50%) – стабилизация, у 1 (8,3%) пациентки зарегистрировано прогрессирование заболевания по критериям RECIST 1.1 (рис. 1).

Медиана наблюдения за пациентами составила 67 дней. При анализе выживаемости по методу Каплана–Мейера 6-месячная ОВ была 70,1% (95% ДИ 49,4–99,6%); рис. 2, 6-месячная ВБП – 52,1% (95% ДИ 29,9–90,6%); рис. 3.

Таблица 2. НЯ, абс. (%) Table 2. Adverse events, abs. (%)		
Событие (НЯ)	Любая степень	Серьезное НЯ (степень >3)
Гематологические		
Нейтропения	5 (33,3)	1 (6,6)
Анемия	7 (46,6)	1 (6,6)
Тромбоцитопения	2 (13,3)	0 (0)
Гастроинтестинальные		
Тошнота	7 (46,6)	0 (0)
Рвота	3 (20)	0 (0)
Диарея	2 (13,3)	0 (0)
Констипация	1 (6,6)	0 (0)
Общие		
Слабость	9 (60)	0 (0)
Снижение аппетита	9 (60)	0 (0)
Алопеция	3 (20)	0 (0)

Данные по НЯ были схожи с таковыми, полученными в других исследованиях по оценке применения препарата трастузумаба дерукстекана у пациентов с метастатическим РМЖ и представленными в литературе ранее (табл. 2). Основное гематологическое НЯ, зафиксированное у 7 (46,6%) пациентов, – анемия. Основным проявлением гастроинтестинальной токсичности была тошнота у 7 (46,6%) больных. Наиболее частыми побочными эффектами являлись слабость и снижение аппетита, наблюдались у 9 (60%) пациентов.

Примечательно, что серьезные НЯ, связанные с терапией лекарственным препаратом трастузумабом дерукстеканом, развились только у 2 пациентов – анемия 3-й степени тяжести и нейтропения 3-й степени тяжести по общим терминологическим критериям НЯ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE version 5.0). Не зарегистрированы НЯ, представляющие особый интерес, такие как ИБЛ/лекарственный пневмонит или снижение фракции выброса левого желудочка.

Каждый 3-й пациент вынужденно приостанавливал терапию по немедицинским причинам, что могло повлиять на эффективность лечения.

Обсуждение

Данная работа демонстрирует опыт применения лекарственного препарата трастузумаба дерукстекана в условиях реальной клинической практики. Имеется ряд ограничений, на которые стоит обратить внимание при интерпретации полученных данных.

Малая выборка (15 пациентов) и короткий период наблюдения, вероятно, повлияли на ОВ и ВБП, которые оказались несколько ниже, чем в группах клинических исследований DESTINY-Breast01 и DESTINY-Gastric01. Кроме того, на показатели ОВ и ВБП влияет значимая предпочтительность пациентов, в среднем ~6 линий терапии до применения трастузумаба дерукстекана. Почти 1/2 пациентов, включенных в данную работу, имели исходно низкий функциональный статус (ECOG 2–3), что негативно влияло на прогноз и потенциальную эффективность лечения.

Подавляющее большинство пациентов – 10 (66,6%) – не соответствовали критериям включения/исключения группы исследований DESTINY-Breast01 и DESTINY-Gastric01. Таким образом, в данной работе представлен реальный портрет пациента, которому потенциально может быть назначен препарат трастузумаб дерукстекан.

Следует отметить небольшой период наблюдения у части пациентов и в связи с этим – низкую медиану наблюдения в целом. В оценку в период с января по апрель 2023 г. вклю-

Рис. 1. Индивидуальные данные по каждому пациенту (ВБП, ЧОО).
Fig. 1. Individual data for each patient (progression-free survival, objective response rate).

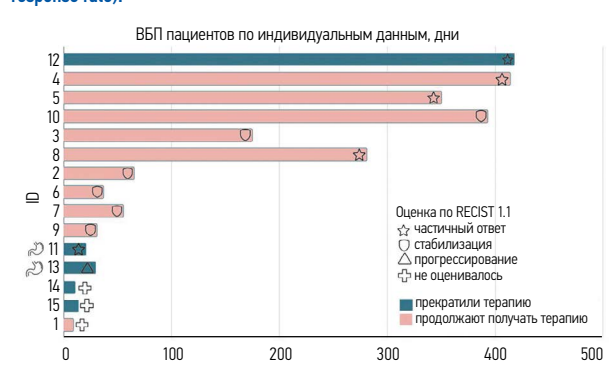


Рис. 2. ОВ.
Fig. 2. Overall survival.

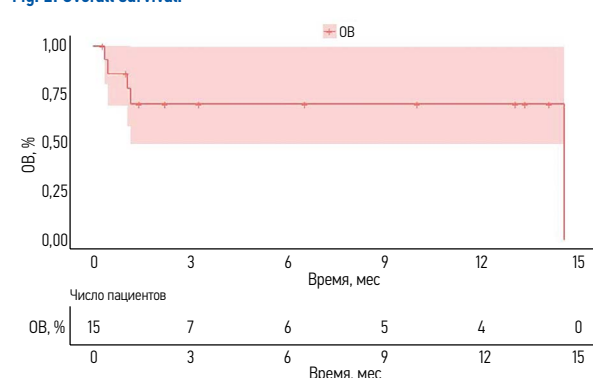
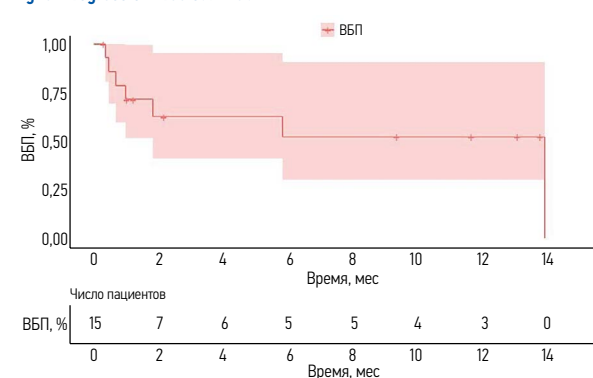


Рис. 3. ВБП.
Fig. 3. Progression-free survival.



чены 5 пациентов. Будет продолжен сбор ретроспективных данных с целью мониторинга оценки ВБП и ОВ в реальной клинической практике.

От причин, не связанных с лечением, умерли 3 пациента: 1 смерть наступила в результате развившегося желудочно-кишечного кровотечения (на фоне приема стероидных гормонов), летальный исход наступил, несмотря на частичный ответ после 3 курсов проведенной терапии (ID 11); 1 пациентка умерла от отека головного мозга на фоне лептоменингеального канцероматоза, объективно оценить динамику не удалось (ID 14); 1 смерть наступила в результате тромбоэмболии легочной артерии после 1-го курса терапии (ID 15). В результате прогрессирования злокачественного новообразования у пациентов произошло только 2 летальных исхода (ID 12 и 13).

Следует отдельно отметить, что 1/3 больных прерывали лечение вследствие немедицинских причин, в частности из-

Рис. 4. Пациентка №5, позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией с 18F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ КТ с 18-ФДГ) – апрель 2022 г., до начала терапии.
Fig. 4. Patient No.5, positron emission tomography with computed tomography with 18F-fluorodeoxyglucose; April 2022, before the therapy.

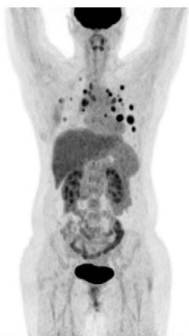
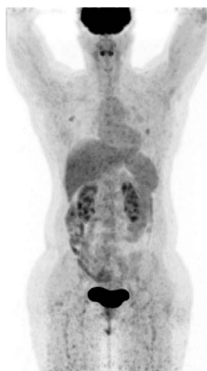


Рис. 5. Пациентка №5, ПЭТ КТ с 18-ФДГ, август 2022 г., после окончания терапии.
Fig. 5. Patient No.5, positron emission tomography with computed tomography with 18F-fluorodeoxyglucose; August 2022, after the therapy.



за трудностей с логистикой доставки препарата или по финансовым причинам. Прерывание терапии не повлекло за собой потерю контроля заболевания.

Важным фактором, влияющим на прогноз, является социальный статус пациентов, включенных в данную работу. По данным литературы [12], уровень дохода пациента может влиять на показатели выживаемости. Таким образом, в условиях реальной клинической практики и обеспечения пациентов препаратом в рамках программы обязательного медицинского страхования результаты могут отличаться от тех, что представлены в данной работе.

Демонстрация применения препарата трастузумаба дерукстекана на конкретных клинических примерах

С целью демонстрации эффективности лекарственного препарата трастузумаба дерукстекана более детально будут рассмотрены 2 клинических случая.

Пациентка №5 43 лет. Рак молочной железы, люминальный В, HER2-положительный (ИГХ 3+), исходно метастатический с января 2019 г. (кости, печень, легкие). Значимой сопутствующей патологии нет. Пациентка получила 5 линий лекарственной терапии с января 2019 по март 2022 г., включая все зарегистрированные на территории РФ анти-HER2-препараты – трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин, лапатиниб. После 3 проведенных курсов терапии препаратом трастузумабом дерукстеканом зарегистрирован частичный ответ (90%) по критериям RECIST 1.1 (рис. 4, 5). Терапия продолжается по настоящее время, сохраняется частичный ответ. Отдельно следует отметить, что у данной пациентки по логистическим причинам терапия дважды прерывалась более чем на 1,5 мес, что в конкретном случае не повлекло за собой прогрессирования заболевания.

Рис. 6. Пациент №11, аксиальная проекция, сравнение МРТ головного мозга с контрастным усилением (КУ) от февраля 2022 г. (слева) и от апреля 2022 г. (справа), уменьшение целевого очага в левой теменной доле.
Fig. 6. Patient No.11, axial plane, comparison of contrast-enhanced brain MRI dated February 2022 (left) and April 2022 (right), reduction of the target lesion in the left parietal lobe.

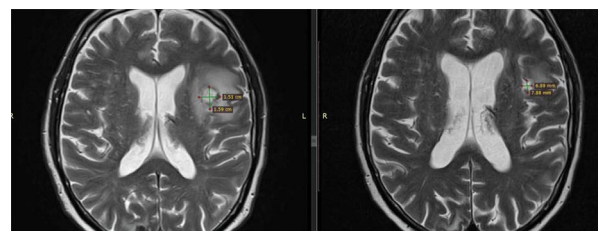
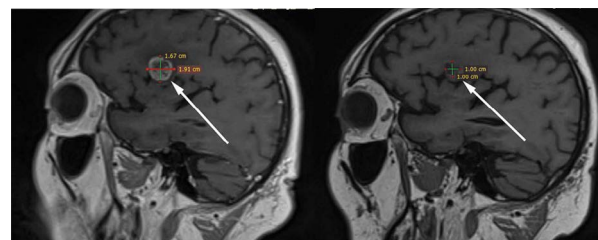


Рис. 7. Пациент №11, сагиттальная проекция, сравнение МРТ головного мозга с КУ от февраля 2022 г. (слева) и от апреля 2022 г. (справа), уменьшение целевого очага в левой теменной доле.
Fig. 7. Patient No.11, sagittal plane, comparison of contrast-enhanced brain MRI dated February 2022 (left) and April 2022 (right), reduction of the target lesion in the left parietal lobe.



Пациент №11 67 лет. Рак кардиоэзофагеального отдела желудка, исходно метастатическое поражение легких, костей, HER2 3+. Значимая сопутствующая патология: постинфарктный кардиосклероз (2020 г.), массивная тромбоэмболия легочной артерии (2020 г.).

Химиотерапия – 9 курсов 1-й линии химиотерапии по схеме FLOT+трастузумаб с 23.12.2020 по 24.05.2021, поддерживающая терапия по схеме капецитабин+трастузумаб проведена с 24.05.2021 по 03.12.2021. Полный ответ на лечение зарегистрирован летом 2021 г. Прогрессирование – множественное метастатическое поражение головного мозга в декабре 2021 г., без прогрессирования – вне ЦНС.

В декабре 2021 г. – лучевая терапия на весь объем головного мозга, суммарная очаговая доза 30 Гр, при контрольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастом – появление новых очагов в головном мозге (суммарно до 11). С февраля по апрель 2022 г. проведено 3 курса терапии препаратом трастузумабом дерукстеканом, в динамике – частичный интракраниальный ответ (рис. 6, 7).

Заключение

Применение лекарственного препарата трастузумаба дерукстекана в условиях реальной клинической практики продемонстрировало результаты, сопоставимые с данными, полученными в группе РКИ DESTINY-Breast01 и DESTINY-Gastric01. Препарат показал в целом управляемый профиль безопасности в условиях реальной клинической практики на отобранной реальной популяции пациентов, в частности тех, кого было бы невозможно включить в РКИ. В отдельных клинических случаях демонстрируется высокая эффективность препарата в отношении распространенного HER2-положительного РМЖ или РЖ, в том числе с метастазами в ЦНС.

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

- Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: Biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 2003;8(4):307-25. DOI:10.1634/theoncologist.8-4-307
- American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019–2020. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>. Accessed: 05.08.2023.
- Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: A new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1523-9. DOI:10.1093/annonc/mdn169
- Iqbal N, Iqbal N. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: Overexpression and therapeutic implications. *Mol Biol Int*. 2014;2014:852748. DOI:10.1155/2014/852748
- Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5097-108. DOI:10.1158/1078-0432
- Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, et al. The latest research and development into the antibody-drug conjugate, trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67(3):173-85. DOI:10.1248/cpb.c18-00744
- Saura C, Modi S, Krop I, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Updated survival results from a phase 2 trial (DESTINY-Breast01) [poster]. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021 Annual Meeting; September 16–21, 2021. Poster 279P.
- Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-30. DOI:10.1056/NEJMoa2004413
- Van Cutsem E, Di Bartolomeo M, Smyth E, et al. Primary analysis of a phase 2, open-label, single arm trial of trastuzumab deruxtecan in western patients with HER2-positive unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer on or after a trastuzumab-containing regimen. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021 Annual Meeting; September 16–21, 2021.
- О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации (вместе с «Правилами ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации»): Постановление Правительства РФ от 29.09.2010 №771 (вред. от 28.12.2016): [утратило силу]. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105543/ Ссылка активна на 20.08.2023 [О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территории Российской Федерации (вместе с «Правилами ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территории Российской Федерации»): Постановление Правительства РФ от 29.09.2010 №771 (в ред. от 28.12.2016): [утратило силу]. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105543/ Accessed: 20.08.2023 (in Russian)].
- Об утверждении Правил ввоза лекарственных средств для медицинского применения в Российскую Федерацию и признании утратившими силу некоторых актов и отдельных положений некоторых актов Правительства Российской Федерации: Постановление Правительства РФ от 01.06.2021 №853 (в ред. от 10.08.2023). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385632/?ysclid=lo5sjknlic453377889. Ссылка активна на 20.08.2023 [Об утверждении Правил ввоза лекарственных средств для медицинского применения в Российскую Федерацию и признании утратившими силу некоторых актов и отдельных положений некоторых актов Правительства Российской Федерации: Постановление Правительства РФ от 01.06.2021 №853 (в ред. от 10.08.2023). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385632/?ysclid=lo5sjknlic453377889. Accessed: 20.08.2023 (in Russian)].
- Leone J, Leone J, Vallejo C, et al. Factors associated with short- and long-term survival in metastatic HER2+ breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl.):1047. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1047

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: штрихи к эпидемиологическому портрету

И.В. Поддубная^{✉1}, Л.Г. Бабичева¹, Е.А. Барях¹⁻³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

Аннотация

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ) – это гетерогенное орфанное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся агрессивным течением, на долю которого приходится 30–40% всех неходжкинских лимфом. Ежегодно в России диагностируется примерно 3 тыс. первичных случаев ДВККЛ. Тенденция к неуклонному росту заболеваемости во всем мире и быстро меняющийся ландшафт лечения с внедрением инновационных опций требуют актуализации эпидемиологических данных. Несмотря на более глубокое понимание лимфомогенеза и молекулярной гетерогенности ДВККЛ, стандартом 1-й линии терапии остается режим R-CHOP, который получают подавляющее большинство (74%) пациентов в России и мире. Эффективность такого подхода сильно варьирует и зависит от ряда клинических, биологических и генетических факторов. В настоящее время наиболее эффективной и простой прогностической моделью является Международный прогностический индекс (IPI), согласно которому примерно 20% пациентов относятся к промежуточной/высокой группе риска раннего прогрессирования (IPI3-5) и требуют модификации терапии. После проведения стандартной иммунохимиотерапии 1-й линии 60–70% пациентов с ДВККЛ достигают длительной ремиссии с потенциалом излечения. К сожалению, возникновение рецидива или констатация рефрактерности заболевания у оставшихся 40% пациентов обуславливают крайне неблагоприятный прогноз с медианой общей выживаемости около 6 мес, с тенденцией к уменьшению с каждой последующей линией, обуславливая острую необходимость в разработке новых инновационных методов лечения пациентов с рецидивами ДВККЛ.

Ключевые слова: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома, эпидемиология, заболеваемость, рецидив, эффективность, прогноз

Для цитирования: Поддубная И.В., Бабичева Л.Г., Барях Е.А. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: штрихи к эпидемиологическому портрету. Современная Онкология. 2023;25(3):342–345. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202402

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Diffuse large B-cell lymphoma: strokes to the epidemiological portrait. A review

Irina V. Poddubnaya^{✉1}, Lali G. Babicheva¹, Elena A. Bariakh¹⁻³

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

²City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a heterogeneous orphan lymphoproliferative disease with an aggressive course, which accounts for 30–40% of all non-Hodgkin lymphomas. Approximately 3,000 new cases of DLBCL are diagnosed annually in Russia. The trend towards a steady increase in DLBCL incidence worldwide and the rapidly changing treatment landscape with the introduction of innovative options require the updating of epidemiological data. Despite a deeper understanding of the lymphomagenesis and molecular heterogeneity of DLBCL, the R-CHOP regimen remains the first-line standard of care for the vast majority (74%) of patients in Russia and worldwide. The effectiveness of this approach varies greatly and depends on several clinical, biological, and genetic factors. Currently, the most effective and simple prognostic model is the International Prognostic Index (IPI), according to which approximately 20% of patients are at intermediate/high risk of early progression (IPI3-5) and require therapy modification. After the first-line standard immunochemotherapy, 60–70% of DLBCL patients achieve long-term remission with the potential for cure. However, the occurrence of relapse or refractory disease in the remaining 40% of patients is associated with an abysmal prognosis with a median overall survival of about 6 months, which tends to decrease with each subsequent line, warranting an urgent need for new innovative treatments for patients with relapsed DLBCL.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, epidemiology, incidence, relapse, efficacy, prognosis

For citation: Poddubnaya IV, Babicheva LG, Bariakh EA. Diffuse large B-cell lymphoma: strokes to the epidemiological portrait. A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(3):342–345. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202402

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]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

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – это орфанная гетерогенная опухоль, которая происходит из В-клеток лимфоидной ткани, относится к группе неходжкинских лимфом (НХЛ) и является самым распространенным ее вариантом среди взрослого населения [1]. ДВККЛ отличается агрессивным течением и быстрым прогрессированием, при этом на начальном этапе (в 1-й линии терапии) заболевание является потенциально излечимым, а в случае развития рецидива характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом [2]. Растущая заболеваемость ДВККЛ во всем мире и быстро меняющийся ландшафт лечения с недавним одобрением новых терапевтических опций диктуют необходимость оценки актуальных эпидемиологических данных.

На долю ДВККЛ приходится примерно 30–40% всех НХЛ, в возрасте до 18 лет частота этого варианта В-клеточной опухоли не превышает 10%, при этом число больных значительно увеличивается среди населения старше 50 лет. Медиана возраста составляет примерно 60 лет, мужчины и женщины болеют ДВККЛ почти с равной частотой [1].

Говоря об эпидемиологических особенностях ДВККЛ в мире, можно отметить, что частота новых случаев составляет 5,5 на 100 тыс. населения в год, а уровень смертности – 1,7 на 100 тыс. населения в год [3].

По данным опубликованного прогноза, с 2020 по 2025 г. абсолютное число пациентов с ДВККЛ в США увеличится с 29 108 до 32 443, а в странах Западной Европы (включая Францию, Германию, Италию, Испанию и Великобританию) – с 26 078 до 27 981, причем общий темп прироста в США составит 11%, а в странах Западной Европы – 7%, в старших возрастных группах прирост будет еще выше [4].

Стоит отметить, что в России отсутствует централизованный регистр лимфопролиферативных заболеваний, позволяющий детально анализировать эпидемиологические данные по отдельным нозологическим единицам.

В Российской Федерации, по данным онкологического регистра за 2020 и 2021 г., заболеваемость НХЛ составила 10 112 и 9577 случаев соответственно [5, 6]. В 2022 г. число пациентов, взятых на учет с впервые в жизни установленным диагнозом НХЛ, достигло 14 798 с уровнем одногодичной летальности 17,4% [7]. Следует подчеркнуть, что более 1/2 (53%) пациентов на момент установления диагноза имеют трудоспособный возраст (20–65 лет), а среди 4326 умерших пациентов в 2021 г. трудоспособная популяция составила 42% (1839 летальных случаев) [6]. На долю ДВККЛ приходится примерно 30–40% всех НХЛ [1], что позволяет говорить об усредненном показателе – около 3 тыс. новых случаев ДВККЛ в год в России.

Среди всех вариантов В-крупноклеточных лимфом вариант ДВККЛ NOS/БДУ имеет наибольшую распространенность, составляя порядка 80–85% [2]. При этом GCB-подтип и non-GCB подтип ДВККЛ NOS встречаются в 50–60 и 40–50% случаев соответственно [2], double expressor лимфома (ДВККЛ с коэкспрессией с-MYC и BCL-2) – в 30% случаев [2]. Основываясь на литературных данных, усредненно популяция пациентов с ДВККЛ NOS в РФ может составлять 2,5 тыс. пациентов, среди них до 1,2 тыс. пациентов – с GCB подтипом, что также верно и для non-GCB подтипа, численность пациентов с double expressor лимфомой – примерно 750 пациентов.

В настоящее время наиболее часто в качестве терапии 1-й линии во всем мире применяется иммунохимиотерапия – R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон) или R-СНОР-подобные режимы (R-СНОЕР, R-miniСНОР). Доля пациентов, получающих стандартные инициальные опции, составляет 74% [8]. Аналогичные результаты получены при анализе данных отечественной реальной клинической практики: в 1-й линии терапии режимы R-СНОР и R-СНОЕР получают 74,8% пациентов с ДВККЛ [9], что соответствует примерно 2100 пациентам среди выявленных впервые случаев ДВККЛ в год в Российской Федерации.

Хотя среди онкологов не существует стандартного определения излечения, в отношении пациентов, у которых достигнут полный ответ и чья безрецидивная выживаемость после лечения 1-й линии составляет более 2 лет, можно говорить о полном излечении от заболевания [10].

При текущих стандартных подходах 1-й линии до 60–70% пациентов с ДВККЛ достигают длительной ремиссии с потенциалом излечения [11, 12]. В 30–40% случаев первичной ДВККЛ констатируются неудачи терапии, которые включают первичную резистентность – у 10–15% и ранние рецидивы – у 20–25% больных [10, 13]. По данным исследования российской рутинной практики, несмотря на небольшую медиану наблюдения (15 мес), неудачи терапии 1-й линии ДВККЛ составили около 35% [9]. По данным регистра Волгоградской области, доля пациентов с неудачей терапии 1-й линии, которым назначено лечение 2-й и последующих линий, составило 29% [14], что согласуется с международными данными. Исходя из сказанного, представляется допустимым говорить о популяции в 1100 пациентов среди впервые выявленных случаев ДВККЛ в год в Российской Федерации, которые имеют рецидивирующее или рефрактерное течение ДВККЛ.

Таким образом, более чем у 1/3 больных с ДВККЛ возможности стандартной иммунохимиотерапии 1-й линии признаются неудовлетворительными. Но именно эффективность 1-й линии является определяющей для прогноза заболевания; лишь при достижении полного ответа и преодолении критического рубежа в 2 года (POD24) вероятность развития позднего рецидива становится минимальной, составляя в среднем 5–6%, а общая выживаемость при таком сценарии сопоставима с общепопуляционными данными [11, 15], в то время как возникновение рецидива или констатация рефрактерности заболевания обуславливают крайне неблагоприятный прогноз с медианой общей выживаемости всего 5,9–6,3 мес при применении стандартных режимов химиоиммунотерапии [11, 15, 16].

В этой связи особое значение имеет стратификация первичных пациентов по уровню риска прогрессирования заболевания и выделение популяции неблагоприятного прогноза, которой необходима более эффективная терапия [17]. В ежедневной клинической практике доступен простой и удобный инструмент оценки риска прогрессирования заболевания – индекс IPI (международный прогностический индекс – МПИ), или другие прогностические клинические шкалы на его основе. Классический индекс IPI включает в себя 5 факторов неблагоприятного прогноза: возраст старше 60 лет, распространенные стадии заболевания (III или IV по классификации Ann Arbor), наличие более 1 экстра-

Информация об авторах / Information about the authors

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

Барях Елена Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд.-нием гематологии и химиотерапии ГБУЗ ГKB №52, доц. каф. общей терапии фак-та дополнительного образования ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

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

Elena A. Bariakh – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Hospital №52, Pirogov Russian National Research Medical University

нодальной зоны, повышение уровня лактатдегидрогеназы и тяжелое общее состояние, соответствующее ≥ 2 баллам по шкале ECOG [17]. Наличие 3 и более факторов неблагоприятного прогноза (IPI 3–5) говорит о промежуточном/высоком риске раннего прогрессирования, а 3-летняя общая выживаемость пациентов в этой популяции составляет 65%. В изолированной подгруппе высокого риска, соответствующей IPI 4–5, 3-летняя общая выживаемость не превышает 59% [18]. По оценке данных существующих регистров, доля первичных пациентов с ДВККЛ, отнесенных к группе промежуточного/высокого риска (IPI 3–5), составляет 14,8–23,1%, из них высокому риску прогрессирования (IPI 4–5) подвержены 3,4–6,3% [19, 20], а крайне неблагоприятный прогноз, сочетающий наличие всех 5 факторов риска (IPI-5), имеет 1% первичных пациентов с ДВККЛ [21]. В пересчете на число впервые выявленных пациентов в России группа промежуточного/высокого риска (IPI 3–5) может насчитывать примерно 400 пациентов, а к когорте высокого риска (IPI 4–5) можно отнести порядка 120 первичных пациентов.

При развитии рецидива ДВККЛ дальнейшая стратегия во многом зависит от возможности выполнить высокодозную химиотерапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Режимы BR (бендамустин и ритуксимаб), R-GemOx (ритуксимаб, гемцитабин, оксалиплатин), SEPP (циклофосфамид, этопозид, прокарбазин, преднизолон), GDP (цисплатин, гемцитабин, дексаметазон, филграстим) являются наиболее часто применяемыми вариантами терапии для пациентов, которым невозможно выполнить аутоТГСК [1]. По данным литературы, прогноз пациентов, которым проведена аутоТГСК, значительно лучше в сравнении с теми, которым данная процедура не проводилась: 5-летняя общая выживаемость составила 53 и 32% соответственно, а у подавляющего большинства (88%) пациентов, не являющихся кандидатами на аутоТГСК, в течение 5 лет развился рецидив [22]. Даже проведение аутоТГСК не может считаться панацеей, и риск развития рецидива остается высоким и составляет 40–50%, причем в большинстве случаев он диагностируется в первый год после трансплантации [23, 24].

По данным регистров Западной Европы, 64% пациентов с рецидивами получают терапию 2-й линии [4], что соответствует примерно 700 пациентам с ДВККЛ в год в РФ. По данным анализа регистра Волгоградской области, доля пациентов с рецидивами/рефрактерной ДВККЛ, которые подходили под критерии и которым показано выполнение

высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК, составила лишь 17%, а фактическое число больных, которым выполнена аутоТГСК, – всего 7% [14]. Иными словами, подавляющее большинство (83%) пациентов, нуждающихся во 2-й линии терапии, по данным отечественных источников, не являются кандидатами на проведение аутоТГСК, что соответствует 580 случаям в год в России.

Рецидивы после 2-й линии терапии, по данным европейских регистров, встречаются в 45% случаев, из них 3-ю линию получают чуть более 1/2 пациентов (53%) [4]. При пересчете на абсолютное количество случаев ДВККЛ в год в России популяция нуждающихся в 3-й линии терапии должна составлять около 315 пациентов, при этом большинство из них не являются кандидатами на проведение аутоТГСК [14], что соответствует около 140 пациентам в год.

Таким образом, ДВККЛ является орфанным заболеванием и представляет собой агрессивную НХЛ, которая в случае рецидива или рефрактерного течения имеет крайне неблагоприятный прогноз с медианой общей выживаемости во 2-й линии около 6 мес, а на более поздних линиях терапии – 4,4 мес, что также потенциально говорит о высокой потребности в инновационных методах терапии [25].

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. Проект клинических рекомендаций 2022 «Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта». Режим доступа: <https://rusoncohem.ru/klinrec/agressivnye-nefollikulyarnye-limfomy-proekt-2021-2022>. Ссылка активна на 15.05.2023 [Draft clinical guidelines 2022 "Aggressive non-follicular lymphomas – diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt's lymphoma." Available at: <https://rusoncohem.ru/klinrec/agressivnye-nefollikulyarnye-limfomy-proekt-2021-2022>. Accessed: 15.05.2023 (in Russian)].
2. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842–58. DOI:10.1056/NEJMra2027612
3. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: NHL – Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>. Accessed: 15.05.2023.
4. Kanas G, Ge W, Quek RGW, et al. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020–2025. *Leukemia Lymphoma*. 2022;63(1):54–63. DOI:10.1080/10428194.2021.1975188
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021 [Sostoiannie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2020 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow, 2021 (in Russian)].
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022 [Sostoiannie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2021 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow, 2022 (in Russian)].
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023 [Sostoiannie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2022 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow, 2023 (in Russian)].
8. Ghesquieres H, Cherblanc F, Belot A, et al. P1186: A large French real world multicentric prospective cohort of patients with lymphoma (REALYA): description of the diffuse large B cell lymphoma patients in real world in France. *Hemasphere*. 2022;6 (Suppl.):1072–3. DOI:10.1097/01.HS9.0000847608.68270.ea
9. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Первая линия терапии агрессивных неходжкинских лимфом в Российской клинической практике: данные исследования EQUILIBRIUM. *Онкогематология*. 2020;15(2):10–8 [Babicheva LG, Poddubnaya IV. The first-line therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas in Russian clinical practice: data from the EQUILIBRIUM study. *Oncohematology*. 2020;15(2):10–8 (in Russian)].
10. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014;32:1066–73.

11. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
12. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5027-33. DOI:10.1200/JCO.2005.09.137
13. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31:209-16. DOI:10.1016/j.beha.2018.07.014.
14. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю., и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. *Клиническая онкогематология*. 2019;12(2):154-64 [Kaplanov KD, Volkov NP, Klitochenko TYu, et al. Analysis Results of the Regional Registry of Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma: Risk Factors and Chemo-Immunotherapy Issues. *Clinical Oncohematology*. 2019;12(2):154-64 (in Russian)].
15. 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.
16. Wang S, Wang L, Hu J, Qian W. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from a multicenter real-world study in China. *Cancer Commun (Lond)*. 2021;41(3):229-39.
17. 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
18. 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
19. Knauf W, Abenhardt W, Mohm J, et al. Similar effectiveness of R-CHOP-14 and -21 in diffuse large B-cell lymphoma-data from the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Eur J Haematol*. 2019;103(5):460-71. DOI:10.1111/ejh.13295
20. Wu JQ, Song YP, Su LP, et al. Three-year Follow-up on the Safety and Effectiveness of Rituximab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma in Real-World Clinical Settings in China: A Prospective, Multicenter, Noninterventional Study. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(15):1767-75. DOI:10.4103/0366-6999.237401
21. McMillan AK, Phillips EH, Kirkwood AA, et al. Favourable outcomes for high-risk diffuse large B-cell lymphoma (IPI 3-5) treated with front-line R-CODOX-M/R-IVAC chemotherapy: results of a phase 2 UK NCRI trial. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1251-9. DOI:10.1016/j.annonc.2020.05.016
22. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333:1540-5.
23. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:4462-9.
24. Von Matt S, Bacher U, Banz Y, et al. Outcome of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Relapsing after Autologous Transplant before Availability of CAR-T Cell Treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2023;15(1):e2023025. DOI:10.4084/MJHID.2023.025
25. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):51-7. DOI:10.1038/bmt.2015.213

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Пищеводно-кишечный (-желудочный) анастомоз: опыт открытой онкохирургии и современные возможности видеоэндоскопических технологий

С.Н. Неред 

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

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

Аннотация

Наиболее слабым звеном лапароскопической гастрэктомии является пищеводный анастомоз, надежность которого, несмотря на большое количество предложенных методик, остается недостаточной. В статье представлены современные методики формирования интракорпорального пищевода, дана оценка их преимуществ и недостатков. Практически во всех методиках используется однорядный, преимущественно механический, шов. Вероятность сохранения герметичности однорядного пищевода в случае его заживления вторичным натяжением крайне мала. Как показал опыт открытой хирургии, размещение терминального отдела пищевода и первого ряда швов соустья в серозно-мышечном футляре, который образуется из стенки кишки или желудка при использовании методов инвагинации или окутывания, обеспечивает большую вероятность сохранения герметичности соустья при любом типе заживления. Расширение показаний к использованию этих способов в открытой хирургии и разработка методики интракорпорального пищевода с укрытием первого ряда швов стенкой анастомозируемого органа представляются перспективным направлением, которое сможет существенно снизить частоту несостоятельности швов анастомоза как в открытой, так и лапароскопической хирургии.

Ключевые слова: пищеводный анастомоз, лапароскопическая гастрэктомия, несостоятельность швов анастомоза, заживление анастомоза
Для цитирования: Неред С.Н. Пищеводно-кишечный (-желудочный) анастомоз: опыт открытой онкохирургии и современные возможности видеоэндоскопических технологий. Современная Онкология. 2023;25(3):346–356. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202299

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Esophageal anastomosis: experience of open surgery and modern possibilities of video endoscopic technologies. A review

Sergey N. Nered 

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

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

Abstract

The weakest link in laparoscopic gastrectomy is the esophageal anastomosis, the reliability of which, despite the large number of proposed techniques, remains insufficient. The article presents modern methods of intracorporeal esophageal anastomosis, assesses their advantages and disadvantages. Almost all techniques use a single-layered, mostly mechanical, suture. The probability of maintaining the tightness of a single-layered esophageal anastomosis in case of its healing by secondary tension is extremely small. The experience of open surgery has shown that the placement of the terminal esophagus and the first layer of sutures of anastomosis in a serous-muscular sheath, which is formed from the wall of the intestine or stomach using invagination or wrapping methods, provides a greater likelihood of maintaining the tightness of the anastomosis in any type of healing. Expanding indications for the use of these methods in open surgery and developing a technique for intracorporeal esophageal anastomosis with covering the first layer of sutures of anastomosis with the wall of the anastomosed organ seems to be a promising direction that can significantly reduce the incidence of anastomotic leak both in open and laparoscopic surgery.

Keywords: esophageal anastomosis, laparoscopic gastrectomy, anastomosis suture failure, anastomosis healing

For citation: Nered SN. Esophageal anastomosis: experience of open surgery and modern possibilities of video endoscopic technologies. A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(3):346–356. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202299

Проблема создания надежного и функционального пищевода-кишечного (-желудочного) анастомоза – ПК(-Ж)А – при операциях по поводу рака желудка (РЖ) и рака пищевода имеет долгую историю, содержащую

много драматических страниц. В 1940–1950-х годах послеоперационная летальность от несостоятельности швов пищевода-кишечного анастомоза при гастрэктомии (ГЭ), проксимальной резекции желудка и особенно резекции грудного

Информация об авторе / Information about the author

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

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

отдела пищевода достигала 25–40%. Для улучшения результатов предложены многочисленные методики пищевода-кишечного анастомоза (ПКА) и пищевода-желудочного анастомоза (ПЖА), внедрены сшивающие аппараты и определены принципы формирования этого соустья, что позволило снизить частоту несостоятельности швов анастомоза (НША) до 15–20%. В дальнейшем совершенствование методики пищевода-кишечного анастомоза в нашей стране и за рубежом происходило разными путями. Несмотря на то, что СССР являлся мировым лидером в разработке и практическом применении сшивающих аппаратов, интерес к их использованию для формирования пищевода-кишечного соустья значительно уменьшился на рубеже 1980–1990-х годов. Причиной этому стало появление погружных методик пищевода-кишечного соустья, выполняемых вручную, которые привели к качественному скачку в повышении надежности ПЖА. Хирурги, использующие эти методики, добились снижения частоты НША до 0,5–4,0%. В итоге в ведущих отечественных клиниках НША пищевода-кишечного анастомоза перестала значиться в числе основных причин смерти в послеоперационном периоде.

За рубежом для снижения частоты осложнений со стороны пищевода-кишечного соустья пошли путем модернизации, технического усовершенствования и повышения качества сшивающих аппаратов. Разработаны циркулярные сшивающие аппараты с двурядным скобочным швом; аппараты со сменной одноразовой кассетой, в которой объединили толкатель, нож, скобки и разовую упорную головку; аппараты одноразового применения; степлеры с физиологическим изгибом тубуса и т.п.

Благодаря высокому качеству этих аппаратов также удалось снизить частоту НША ПЖА при открытых операциях, хотя и не так значительно (до 3–12%), как в клиниках, использующих погружные методики. В США, Европе и Азии большинство хирургов по-прежнему предпочитают формировать пищеводные анастомозы с помощью циркулярных сшивающих аппаратов. При этом основные усилия направлены не столько на дальнейшее снижение частоты НША, сколько на разработку методов лечения этого осложнения [1, 2].

Проблема надежности пищеводных анастомозов вновь стала злободневной с момента внедрения в хирургию РЖ и рака пищевода лапаро- и торакоскопических операций. Это же относится и к робот-ассистированным вмешательствам, при которых методики формирования ПЖА не отличаются от лапароскопических. Видеоэндоскопические технологии применяются при РЖ и раке пищевода более двух десятилетий. Это направление получило быстрое развитие благодаря таким преимуществам, как уменьшение боли и объема кровопотери, оптическое увеличение изображения, более раннее выздоровление, лучшая косметика и сопоставимые онкологические результаты. Хирургические детали, такие как количество и расположение портов, метод диссекции лимфатических узлов, использование или отсутствие мини-лапаротомии, постепенно уточнены.

Если безопасность лапароскопической дистальной субтотальной резекции желудка доказана как опытом отдельных клиник, так и крупными многоцентровыми рандомизированными исследованиями (KLASS-01, KLASS-02, JCOG0912, JLSG0901, CLASS-01) [3–7], то отношение хирургов к лапароскопическим ГЭ и проксимальной резекции желудка значительно более настороженное. Основная причина этому – высокая по современным меркам частота НША пищевода-кишечного анастомоза. При торакоскопической резекции грудного отдела пищевода проблему надежности пищевода-кишечного соустья большинство хирургов решают путем отказа от внутригрудного соустья в пользу его формирования через открытый шейный доступ.

В желудочной хирургии в начальном периоде освоения лапароскопической ГЭ ПКА формировался экстракорпорально через 6–10-сантиметровую верхне-срединную мини-лапаротомию [8–10]. Эта методика аналогична методике,

используемой при обычной открытой ГЭ. Она по-прежнему остается весьма популярным методом реконструкции, однако из-за ограниченного пространства и глубокого расположения конца пересеченного пищевода эзофагоэюностомия из мини-доступа технически сложна, особенно у пациентов с ожирением или бочкообразной грудной клеткой. Помимо этого разрез под мечевидным отростком не позволяет вывести без натяжения тонкую кишку для формирования экстракорпорального межкишечного соустья. В силу этих причин нередко приходится увеличивать длину лапаротомного разреза, что сводит на нет преимущества малоинвазивной хирургии. Поэтому возросла потребность в интракорпоральном пищевода-кишечном анастомозе, результаты которого не зависят от телосложения пациента. С тех пор, как в 2005 г. J. Dulucq и соавт. сообщили о первой серии ГЭ, полностью выполненной лапароскопическим доступом [11], предложены многочисленные видеоэндоскопические способы формирования интракорпорального пищевода-кишечного анастомоза. Эти способы можно разделить на 2 основных типа: анастомозы, формируемые бок в бок с помощью линейного сшивающего аппарата, и анастомозы конец в бок с использованием циркулярного степлера или ручного шва. Формирование ПКА вручную требует от хирурга длительного периода обучения для приобретения навыков ручного интракорпорального шва, поэтому о ручном способе формирования анастомоза при лапароскопической операции сообщают лишь единичные авторы [12, 13]. При этом используется методика одно- или двухрядного соустья непрерывным швом. Большинство хирургов применяют для создания интракорпорального пищевода-кишечного соустья механический шов.

Методики ПКА с использованием циркулярного степлера

Очевидным преимуществом циркулярного степлера при формировании интракорпорального анастомоза является то, что хирурги уже знакомы с устройством и техническими особенностями его применения. Однако использование циркулярного степлера во время лапароскопической процедуры сопровождается некоторыми техническими трудностями. Первое препятствие – наложение циркулярного шва на конец пересеченного пищевода, второе – введение упорной головки сшивающего аппарата в пищевод. Введение инструмента может быть чрезвычайно затруднено, особенно если пищевод узкий, поэтому риск его разрыва велик. Существует несколько методик для установки упорной головки циркулярного степлера в пищевод:

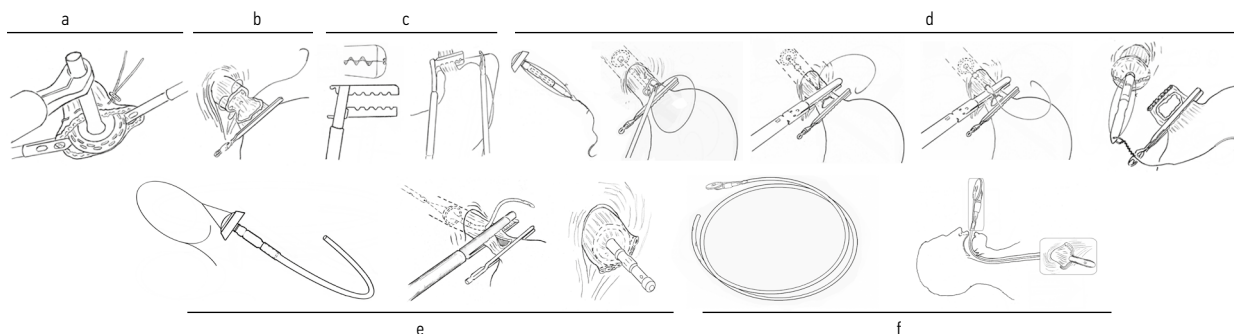
1. Первый метод аналогичен эзофагоэюностомии при открытой ГЭ. Под лапароскопическим визуальным контролем по краю пересеченного пищевода вручную накладывается кисетный шов, затем упорная головка вводится в пищевод (рис. 1, а). Для лучшего удержания упорной головки используются специальные щипцы: anvil-holding forceps; Ethicon (Johnson & Johnson), Endopath Anvil Grasper with Ratchet Handle, 10 mm [14]. Y. Takayama и соавт. [15] и Т. Во и соавт. [16] сохраняют часть задней стенки пищевода в процессе его пересечения, что облегчает наложение кисетного шва и введение упорной головки (рис. 1, б). После затягивания кисетного шва задняя стенка пищевода пересекается полностью.

2. Ручное интракорпоральное выполнение кисетного шва – технически сложная манипуляция, поэтому для облегчения этого этапа разработан инструмент Endo-PSI (II) [17, 18]. Устройство содержит стержень и губки и может быть введено через 12-миллиметровый порт в брюшную полость. Губками устройства захватывают пищевод, затем по расположенному в нем каналу под лапароскопическим контролем проводится прямая игла с полипропиленовой нитью 2-0 с захватом передней и задней стенок пищевода, тем самым формируется кисетный шов (рис. 1, с).

3. Для того чтобы избежать необходимости наложения кисетного шва на край пищевода, предложены методики с ушиванием наглухо проксимального конца пересеченного

Рис. 1. Способы введения в пищевод упорной головки циркулярного степлера при формировании интракорпорального ПКА: *a* – ручной способ кисетного шва и введения головки; *b* – сохранение задней стенки пищевода на этапе наложения кисетного шва; *c* – устройство Endo-PSI (II) для наложения кисетного шва; *d* – выведение штока упорной головки рядом со скрепочным швом; *e* – лифт-метод; *f* – метод трансоральной установки упорной головки (OrVil).

Fig. 1. Methods of introduction into the esophagus of the circular stapler anvil during the formation of intracorporeal esophageal-intestinal anastomosis (EIA): *a* – manual method of purse suture and anvil insertion; *b* – preservation of the posterior esophageal wall during purse suturing; *c* – Endo-PSI (II) device for purse suture; *d* – removal of the anvil rod next to the staple suture; *e* – lift method; *f* – method of transoral introduction of the anvil (OrVil).



пищевода линейным степлером и выведением штока упорной головки циркулярного степлера через боковую стенку пищевода рядом с поперечным линейным скобочным швом [19–21]. Так, в методике, о которой сообщают Т. Omori и соавт. [22], используется упорная головка с прикрепленной к ее штоку нитью с иглой. Головка, начиная с упорной части, полностью вводится в пищевод через отверстие, сделанное на его передней стенке дистальнее запланированного уровня пересечения пищевода. Игла выкалывается на передней стенке пищевода тотчас проксимальнее предполагаемой линии резекции, нить вытягивается. Пищевод пересекается и ушивается наглухо с помощью линейного степлера, при этом отверстие, через которое вводилась головка, остается на удаляемой части препарата. Затем через стенку пищевода рядом с линией скрепочного шва за нить вытягивается шток упорной головки (рис. 1, *d*).

4. Лифт-метод [23, 24]. К упорной части головки прикрепляется нить, к штоку головки – силиконовая трубка длиной 8–10 см. Нитью головка соединяется с концом назогастрального зонда, выведенным в брюшную полость через техническое отверстие на передней стенке пищевода, затем головка вводится в это отверстие путем подтягивания назогастрального зонда. В верхний угол технического отверстия смещается силиконовая трубка, тотчас под ней пищевод ушивается и пересекается с помощью линейного степлера. За силиконовую трубку выводится шток упорной головки (рис. 1, *e*).

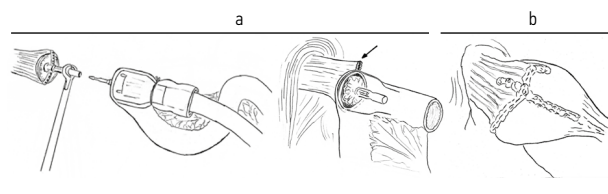
К недостаткам 3 и 4-го метода можно отнести возможность имплантационного распространения раковых клеток из-за близкого расположения технического отверстия к опухоли в случаях ее проксимальной локализации и трудности с интраоперационным морфологическим контролем края пересеченного пищевода.

5. Метод трансоральной установки упорной головки (OrVil™) [25–28]. Под лапароскопическим контролем с помощью линейного степлера пересекается и ушивается наглухо пищевод. Трансорально в пищевод вводится зонд, на наружном конце которого фиксирована упорная головка. Противоположный конец зонда извлекается в брюшной полости через отверстие на культи пищевода (рис. 1, *f*). Вслед за зондом вытягивается шток упорной головки. После пересечения нити, связывающей шток и зонд, последний удаляется через порт из брюшной полости.

Еще одной проблемой использования циркулярного степлера при лапароскопической ГЭ является сохранение пневмоперитонеума. Поскольку циркулярный степлер не может пройти через лапароскопические порты, для его введения требуется небольшой разрез. При этом пневмоперитонеум можно поддерживать с помощью специального устройства для герметизации ран [17] или путем прикрепления хирургической перчатки к циркулярному степлеру и ретрактору раны [25, 28].

Рис. 2. Перекрест механического шва при формировании ПКА: *a* – образование «уха» при использовании циркулярного степлера; *b* – перекрест швов при использовании линейных степлеров в П-образном ПКА.

Fig. 2. Intersection of the machine stitch during the formation of the EIA: *a* – formation of the “ear” when using a circular stapler; *b* – intersection of the stitches when using linear staplers in the U-shaped EIA.



Недостатки методик ПКА с использованием циркулярного степлера

Три последние методики позволяют выполнять ПКА без необходимости наложения кисетного шва на конце пищевода, однако их слабыми местами, увеличивающими риск НША, являются перекрест линейного и циркулярного скобочного шва и образование так называемого «собачьего уха» (одного или двух) – кармана на конце пищевода, образованного линейным швом за периметром циркулярного шва (рис. 2, *a*). Для устранения «собачьего уха» Н. Hirahara и соавт. предложили использовать устройство (Surgitie™) с петлеобразной нитью, в которую захватывают пищевод вокруг штока упорной головки и «собачьи уши», формируя тем самым подобие кисетного шва [26]. Y. Ishibashi и соавт. применяют дополнительные серозно-мышечные швы для закрытия «собачьего уха» и перекрестов механического шва [29].

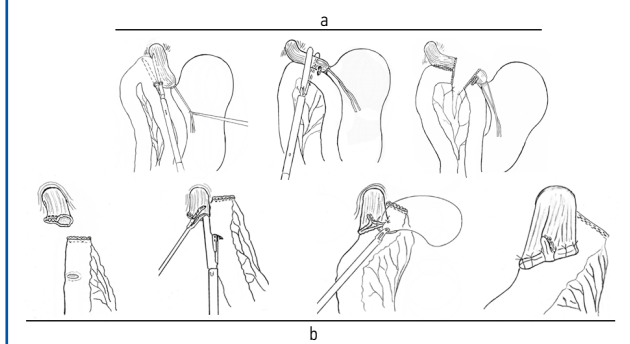
Кроме того, при OrVil-методе упорная головка должна проходить через глотку и по всей длине пищевода, что потенциально несет риск повреждения этих органов. Вызывает также опасения возможность инфицирования брюшной полости зондом, извлекаемым из пищевода через брюшную полость.

Методики ПКА с использованием линейных степлеров

В открытой хирургии линейный сшивающий аппарат для создания ПКА практически не используется. Лишь в некоторых публикациях сообщается об этой методике. Так, В. Walther и соавт. в 1989 г. применил ее при ГЭ у 15 пациентов, из которых у одного развилась НШ ПКА и один умер [30]. О формировании ПЖА с помощью линейного аппарата НЖКА при раке пищевода сообщали также Ю.Е. Березов и соавт. [31].

При лапароскопическом доступе создание эзофагоэнтомы с помощью линейных степлеров – весьма популярный вариант. Многие хирурги предпочитают линейные степлеры из-за удобства манипулирования ими в ограниченном пространстве, отсутствия необходимости наложения кисетного шва, меньшей вероятности повреждения пищевода, чем при введении упорной головки циркуляр-

Рис. 3. Интракорпоральный ПКА с помощью линейных степлеров:
 а – П-образный; б – ПКА методом перекрытия (overlap анастомоз).
Fig. 3. Intracorporeal EIA using linear staplers:
 а – U-shaped; б – EIA using the overlap method (overlap anastomosis).



ного шователя, возможности проведения аппарата через 12-миллиметровый порт.

ПКА с помощью линейного степлера формируется по типу «бок в бок». При этом анастомозируемая кишка может располагаться по отношению к пищеводу в двух вариантах: антиперистальтическом (П-образный анастомоз) и изоперистальтическом (анастомоз методом перекрытия); рис. 3. О первом варианте ПКА после тотальной ГЭ впервые сообщили I. Uyama и соавт. [32] в 1999 г. За рубежом антиперистальтический анастомоз бок в бок с использованием линейных степлеров часто называют «функциональным анастомозом конец в конец» (functional end-to-end anastomosis – FEEA) [33–35]. Термин FEEA получил распространение без какого-либо определенного подтверждения «функции» анастомоза. Следует согласиться с мнением М. Капо и соавт. о том, что функциональные свойства антиперистальтического анастомоза бок в бок, сформированного с помощью линейных степлеров, и ручного анастомоза конец в конец различаются, поэтому использование термина FEEA может ввести в заблуждение и его следует избегать [36]. Метод позволяет сформировать соустье с использованием только линейных степлеров без необходимости наложения швов вручную. Первый степлер используется для формирования анастомоза, а второй – для закрытия входного отверстия. Принцип процедуры заключается в том, что бранши линейного степлера вводятся в просветы анастомозируемой кишки и пищевода через их частично ушитые концы либо технические отверстия на боковой стенке. После срабатывания аппарата образуется общее входное отверстие, которое также ушивается линейным степлером, избыточная ткань резецируется. Иногда общее входное отверстие ушивают несколькими швами или грыжевыми скобами перед наложением линейного степлера, чтобы гарантировать его полное закрытие [37]. Некоторые авторы предпочитают анастомозировать тощую кишку с левой стороны пищевода [33, 37], другие – с правой [38, 39]. В большинстве методик с использованием линейных степлеров пересечение пищевода и тощей кишки выполняется перед формированием анастомоза [35, 37, 40]. Однако не все хирурги придерживаются этой последовательности [39], поскольку пересеченный пищевод легко сокращается, «ныряет» в средостение и становится труднодоступным для манипуляций с ним. Подтягивая пищевод за желудок, они на I этапе формируют анастомоз и лишь потом выполняют ГЭ. Так в методе, предложенном I. Kwon и соавт., анастомоз бок в бок выполняется между непересеченными пищеводом и тощей кишкой, при этом нейлоновая лента, проведенная вокруг кардио-эзофагеального перехода, облегчает тракцию пищевода вниз (см. рис. 3, а). Бранши 60-миллиметрового линейного аппарата вводятся через боковые технические отверстия на противобрыжеечной стенке кишки и правой стенке пищевода. Формируется ПКА, и затем с помощью другого 60-миллиметрового степлера три процедуры – пересечение пищевода, закрытие общего входного отверстия и пересечение тощей кишки – выполняются во время одного прошивания скобками [38]. Этот метод не показан

при опухолях, близко расположенных к пищеводно-желудочному переходу, поскольку гистологическое исследование линии резекции пищевода должно быть проведено до начала формирования ПКА.

Другой вариант использования линейных степлеров – это так называемый «метод перекрытия» – overlap анастомоз (см. рис. 3, б), при котором создается анастомоз бок в бок между пищеводом и изоперистальтически расположенной тощей кишкой [41–44]. При этом одна бранша аппарата вводится в анастомозируемую кишку в оральном направлении через небольшое боковое отверстие в стенке кишки, расположенное на расстоянии 6–7 см от ее пересеченного и ушитого наглухо конца, другая – в пищевод через техническое отверстие на его частично ушитом конце. Затем общее входное отверстие, образующееся после использования аппарата, закрывается с применением техники ручного непрерывного либо узлового шва. Большинство хирургов не используют эндоскопический линейный степлер для закрытия общего входного отверстия из-за риска сужения просвета анастомозированной кишки.

Недостатки методик ПКА с использованием линейных степлеров

Продольное расположение разреза на пищеводе при формировании соустья бок в бок всегда будет требовать более высокой мобилизации пищевода для достижения радикального уровня резекции по сравнению с поперечным его пересечением при использовании циркулярного степлера или ручной техники. При этом на более высокий уровень необходимо перемещать и анастомозируемую с пищеводом кишку, что может потребовать ее дополнительной мобилизации. У пациентов с коротким абдоминальным пищеводом анастомоз с применением линейного степлера тем более будет сложной процедурой, особенно это относится к П-образному варианту линейного соустья. Overlap анастомоз может применяться в случаях, когда опухоль распространяется на пищевод, однако высокий анастомоз в средостении требует навыков ручного наложения швов и завязывания узлов в узком пространстве, чтобы закрыть общее входное отверстие. Для облегчения этого этапа К. Inaba и соавт. [42] использовали экстракорпоральные узлы Родера и обнаружили, что они очень полезны в таких случаях.

Самым слабым местом анастомоза, сформированного линейным степлером, является верхний угол соустья. Под воздействием натяжения, которое создают анастомозированная кишка и ее брыжейка, может прорезываться самый верхний шов анастомоза. Столкнувшись с подобным осложнением, I. Kwon и соавт. [38] предложили накладывать ручную дополнительную швы между пищеводом и кишкой у верхнего угла анастомоза.

Линейный степлер ошибочно можно ввести в подслизистый «псевдопросвет» пищевода, поскольку его бранша достаточно узкая. Некоторые хирурги используют назогастральный зонд в качестве ориентира для безопасного введения линейного степлера в «истинный» просвет пищевода [37, 42, 45], а другие накладывают фиксирующие швы на край пищевода через все слои стенки [46].

Так же как при использовании циркулярных степлеров с выведением штока упорной головки рядом с поперечным скобочным швом, при линейном сшивании пищевода и кишки образуются слабые места в месте перекреста скобочных швов или скобочного и ручного шва (см. рис. 2, б, 3, б).

Малоизученными остаются функциональные свойства (частота рефлюкс-эзофагита, образование слепых карманов, девиация зоны соустья) пищеводных анастомозов, сформированных линейным степлером, особенно в отдаленные сроки после операции.

Сравнительная оценка методов использования циркулярных и линейных сшивающих аппаратов

М. Inokuchi и соавт. в систематическом обзоре, который включал 46 исследований, не выявили различий в частоте

НШ после лапароскопической ГЭ с применением 6 различных методов ПКА:

1) экстракорпорального с использованием циркулярного степлера;

2) интракорпорального с использованием кисетного шва и циркулярного степлера;

3) интракорпорального с использованием циркулярного степлера после поперечного пересечения пищевода линейным степлером;

4) интракорпорального с использованием циркулярного степлера с трансорально введенной упорной головкой (OrViTM);

5) интракорпорального с использованием линейного степлера методом overlap;

6) интракорпорального с использованием линейных степлеров по типу П-образного анастомоза.

Частота НШ ПКА в этих группах существенно не различалась и составила 2,1, 2,1, 2,9, 3,2, 2,9%, 1,1% соответственно. Частота стеноза эзофагоюноанастомоза оказалась выше при использовании устройства OrViTM (8,8%) по сравнению с другими методами (от 1,0 до 3,6%) [47].

Схожие результаты получены в корейском многоцентровом исследовании II фазы (KLASS-03), в котором сравнивались три метода ПКА: экстракорпорального с применением циркулярного степлера, интракорпорального с применением циркулярного степлера, интракорпорального с применением линейного степлера. Частота НШ составила 0; 3,1; 2,0%. Стеноз соустья наблюдался достоверно чаще после интракорпорального применения циркулярного степлера (10,9% против 0 и 2,0%), особенно при использовании упорной головки малого диаметра (21 мм) [48]. Более высокую частоту рубцовой стриктуры ПКА, сформированного циркулярным скрепчным швом, по сравнению с линейным соустьем отмечают многие авторы [34, 49].

По данным других авторов, линейный способ сшивания реже осложняется НШ, чем циркулярный [35, 41]. Так, А. Уметуга и соавт. в метаанализе, включавшем 1170 больных, сообщают о том, что циркулярный аппаратный ПКА достоверно чаще осложнялся НШ (4,7% против 1,1%; $p < 0,001$) по сравнению с линейным ПКА [34]. В последние годы методика линейного анастомоза по типу overlap получает все большее распространение [50, 51].

Сравнительная оценка ПКА при лапароскопическом и открытом доступах

Опыт отдельных клиник показал, что частота НШ ПКА после ГЭ лапароскопическим доступом колеблется в пределах 0–11,5% [10, 19, 27, 51–53], после открытой ГЭ этот показатель составляет 0,5–7,5% [2, 54–57].

В зарубежных одноцентровых исследованиях [16, 58] и метаанализах [47, 59, 60], целью которых являлась сравнительная оценка непосредственных результатов лапароскопических и открытых ГЭ, не выявлено достоверных различий в частоте НШ ПКА.

В 2019 г. опубликованы результаты двух проспективных одномоментных исследований (JCOG1401 и KLASS03). Частота НШ ПКА в исследовании JCOG1401 составила 2,5% (6 из 244), в исследовании KLASS03 – 1,9% (3 из 160). Полученные результаты позволили авторам этих исследований считать лапаро-ассистированную ГЭ безопасным методом при РЖ I стадии [61, 62].

В 2020 г. результаты китайского рандомизированного исследования CLASS02 показали, что безопасность лапароскопически ассистированной ГЭ, выполненной опытными хирургами при РЖ I стадии, сравнима с безопасностью открытой ГЭ. Хотя в группе лапароскопической ГЭ в соответствии с классификацией Clavien–Dindo наблюдались более тяжелые осложнения (степень 3 или выше; 7,6% против 3,8%), различий в частоте НШ ПКА не выявлено [63].

Однако практические результаты свидетельствуют о недостаточной надежности пищеводных анастомозов, сформированных лапароскопическим доступом. В этом отно-

шении показательно исследование, основанное на японской национальной базе данных, которое отражает результаты внедрения лапароскопической ГЭ в общую практику. Эта база включает более 90% всех ГЭ, выполненных в Японии в 2012–2013 гг. Анализированы 32 144 пациента. Путем специального статистического анализа (propensity score-matched) из них подобраны группы пациентов с одинаковыми прогностическими признаками, которым выполнена либо лапароскопическая, либо открытая ГЭ. Оказалось, что лапароскопическая ГЭ достоверно чаще осложнялась НША как при I стадии (5,4% против 3,6%; $p < 0,01$), так и при более распространенном РЖ (5,7% против 3,6%; $p < 0,02$), что требовало чаще прибегать к релапаротомии (5,2% против 3,3%; $p < 0,05$) [64].

Не менее убедительно проспективное многоцентровое исследование по оценке лапароскопических ГЭ, которое проводилось на базе 10 крупных онкологических центров России и Украины в период 2016–2018 гг. В анализ включены 74 больных в группе лапароскопических операций и 68 – в группе открытых. Хотя различия не достоверны, НШ ПКА в 1-й группе наблюдалась почти в 5 раз чаще, чем во 2-й (6,7% против 1,4%; $p = 0,12$) [65].

В обоих исследованиях авторы пришли к выводу, что лапароскопические ГЭ следует выполнять только в специализированных центрах подготовленной командой специалистов.

В клинических рекомендациях ESMO, CSCO, JGCA лапароскопическая ГЭ также пока не рассматривается как стандартный метод для широкого применения в клинической практике.

Пути совершенствования пищеводного анастомоза

При анализе литературы создается впечатление, что разработка методик интракорпорального пищеводного анастомоза определяется в основном техническими возможностями лапароскопического доступа и происходит без учета опыта и принципов открытой хирургии, в основу которых положены многочисленные морфологические и экспериментальные исследования механизмов заживления анастомозов между различными отделами пищеварительного тракта.

Механизмы заживления анастомоза

Большой вклад в изучение механизмов заживления анастомозов пищеварительной трубки внесли И.Д. Кирпатовский, А.А. Олышанецкий, В.И. Савельев, J. Hermann, M. Ravitch, W. Hesp и др. [66–71]. Гистологические исследования экспериментальных моделей анастомозов в разные сроки после их формирования показали, что процесс заживления анастомозов желудочно-кишечного тракта, в том числе пищеводного, аналогичен заживлению ран других тканей и происходит в 3 перекрывающихся этапа: фазы воспаления (лаг-фаза, фазы экссудации; дни 0–4), во время которой в процессе острой воспалительной реакции рана очищается от поврежденных тканей, а образовавшиеся фибриновые сгустки создают временный каркас для отложения исходных белков матрикса; фазы пролиферации (фазы фиброплазии) (дни 3–14), в которой начальные воспалительные клетки заменяются фибробластами, продуцирующими незрелый коллаген, замещающий первоначальный временный сгусток фибрина грануляционной тканью; фазы ремоделирования (фазы созревания) (с 10-го дня), во время которой происходит ремоделирование коллагена путем частичной замены коллагена типа III коллагеном I типа и реорганизации этой более прочной смеси коллагена в плотные пучки [69, 72, 73].

Коллаген в подслизистом слое играет наиболее важную роль в поддержании целостности и прочности анастомоза. В фазе воспаления коллагеновый матрикс расщепляется коллагеназами и металлопротеиназами. Коллагенолизис необходим для создания локального пула аминокислот, особенно уникальных для коллагена – пролина и лизина, используемых в последующем во вновь образуемом коллагене. Коллагенолизис протекает по краям раны. Эти ткани, подвергающиеся лизису коллагена вокруг раны, становятся ме-

Таблица 1. Классификация ПК(-Ж)А Table 1. Classification of esophageal-intestinal (-gastric) anastomosis	
Способы формирования 1-го (внутреннего) ряда швов пищевода-анастомоза	
1. Ручной	Сквозной шов через все слои стенки сшиваемых органов
	Сквозной шов через слизистые оболочки сшиваемых органов (Л.Я. Лейфер, 1940; Б.Е. Петерсон, 1955; И.Д. Кирпатовский, 1958)
	Непроницающий субмукозный шов (А.Ф. Черноусов и соавт., 1978)
	Вворачивающие (матрачные) швы (К. Mc Keown, 1981)
2. Аппаратный	Механический шов через все слои стенок сшиваемых органов (Т.В. Калинина и соавт., 1957), двухрядный механический шов через все слои стенок сшиваемых органов (М. Ravitch, 1979)
	Механический шов через слизистые оболочки сшиваемых органов (Б.Е. Петерсон, 1967; В.Л. Ганул, 1982)
	Компрессионный способ (Н.Н. Каншин, 1975; Ю.И. Патютко, 1991)
3. Анастомозы без шва слизистой оболочки	(W. Meyer, 1910; E. Bircher, 1925; А.А. Вишневецкий, 1942; G. Primo, 1955; А.А. Ольшевский, 1957; М.З. Сугал, 1976)
Способы формирования 2-го (наружного) ряда швов пищевода-анастомоза	
1. Непогружной (ряд узловых серозно-мышечных швов, ряд П-образных серозно-мышечных швов)	
2. Непрерывный расширяющий шов (Н.Н. Блохин, 1962)	
3. Укрытие 1-го ряда швов расщепленным серозно-мышечным лоскутом (Л.Я. Лейфер, 1947; S. Frank Redo, 1960; Y. Katikawa, 2001; S. Kuroda, 2016)	
3. Инвагинационный (Н.Ф. Березкин, 1931; D. Procter, 1967; К.Н. Цациниди, 1969)	
4. Муфтообразный (Н. Hilarowitz, 1931; В.И. Казанский, 1951; С. Bombeck, 1970; A. Boyd, 1975; М.З. Сугал, 1976; Г.В. Бондарь, 1982; М.И. Давыдов, 1987)	

нее прочными, чем нормальные ткани, и являются местом, наиболее подверженным несостоятельности на ранних стадиях заживления раны [73–75]. Следовательно, анастомоз будет непрочным до тех пор, пока достаточное количество нового коллагена не будет синтезировано фибробластами и гладкомышечными клетками. В результате в фазе воспаления и ранней фазе пролиферации механическая прочность анастомоза наиболее слабая и обеспечивается только швами. Приблизительно через 7 дней вновь образованная грануляционная ткань может самостоятельно удерживать стенки анастомоза. С учетом этого определены сроки начала кормления больного, которые в настоящее время подвергнуты сокращению в угоду концепции раннего восстановления пациента [76, 77].

На каждом этапе заживления анастомоза сложная сеть передачи сигналов между клетками опосредует этот процесс за счет высвобождения цитокинов и факторов роста, включая фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста β и фактор роста эндотелия сосудов. В эксперименте показано, что воздействия на эти сигнальные пути могут повышать прочность анастомозов у животных [78, 79], хотя перспектива этого направления в клинической практике остается неясной.

Длительность и особенности течения каждой фазы меняются в зависимости от того, по какому типу происходит заживление анастомоза. Так же, как кожная рана, шов на кишке может заживать по типу первичного или вторичного натяжения.

Заживление анастомоза по типу первичного натяжения происходит при слабо выраженной воспалительной реакции за счет сращения в первую очередь подслизистых слоев стенки, между которыми образуются соединительнотканые перетяжки и начинается взаимное прорастание сосудами. Этот механизм заживления завершается в наиболее короткие сроки и возможен только при хорошем сопоставлении подслизистых слоев стенки сшиваемых органов [66, 68, 80], что определяется способом формирования 1-го (внутреннего) ряда швов анастомоза. Значение подслизистого слоя

стенки в заживлении анастомоза подчеркивается многими авторами, поскольку он обладает наибольшей прочностью на разрыв [73] и является источником фибробластов, продуцирующих коллаген, который в конечном итоге скрепляет анастомоз. Предложены различные методы формирования 1-го ряда швов пищевода-анастомоза, способствующие лучшему сопоставлению подслизистых слоев сшиваемых органов [81, 82].

Заживление первичным натяжением по всей окружности соустья происходит не всегда. На отдельном участке или на протяжении всего внутреннего шва заживление может развиваться по типу вторичного натяжения. Процесс заживления соустья вторичным натяжением протекает следующим образом: воспалительные явления при нем выражены более длительно и резко; на первом этапе возникает краевой некроз слизистой оболочки, а иногда подслизистого и мышечного слоев стенки сшиваемых органов, развивается гнойно-экссудативная реакция с последующим отторжением некротических тканей, очищением раны и образованием диастаза между краями слизистых оболочек; затем дефект, образовавшийся по линии соустья, выполняется грануляционной тканью, наступает его эпителизация и формирование рубца [66].

При заживлении анастомоза вторичным натяжением не обязательно нарушается герметичность соустья с развитием клинической картины его несостоятельности. Вероятность нарушения герметичности соустья зависит от того, насколько глубокие слои сшитых стенок захватил краевой некроз, и от того, насколько обширные сращения на этапе первичной спайки анастомоза образуются между наружными слоями стенки сшитых органов при примененном способе соустья. При заживлении вторичным натяжением соединительнотканые сращения возникают в первую очередь между наружными (серозно-мышечными) слоями стенки анастомозируемых органов [66, 80]. Соединение наружных слоев сшиваемых органов создается 2-м (наружным) рядом швов анастомоза, поэтому от особенностей формирования наружного ряда швов во многом зависит сохранение герметичности анастомоза при заживлении его вторичным натяжением.

Таким образом, способы формирования внутреннего и наружного рядов швов анастомоза играют разную роль в заживлении и сохранении герметичности соустья. Вероятность заживления анастомоза по типу первичного натяжения в значительной мере определяется способом формирования 1-го ряда швов соустья, а исход заживления анастомоза по типу вторичного натяжения – способом 2-го (наружного) ряда швов.

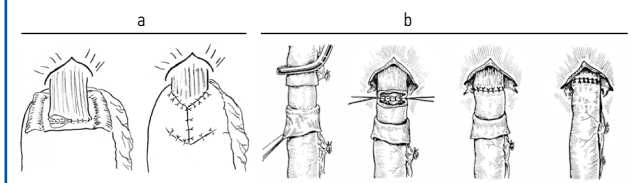
Опыт открытой хирургии

В открытой хирургии предложено большое количество способов формирования пищевода-анастомоза, что затрудняет анализ их свойств. Задача облегчается, если осознать, что все многообразие пищеводных анастомозов представляет собой сочетание способов формирования 1 и 2-го рядов швов соустья, численность которых сравнительно небольшая. Для того чтобы систематизировать существующие методики пищеводных анастомозов по способу формирования внутреннего и наружного ряда швов, С.Н. Нередом в 1984 г. предложена классификация, модифицированный вариант которой представлен в табл. 1.

К 1-му (внутреннему) ряду отнесены швы, проходящие через все или слизисто-подслизистые слои сшиваемых органов, ко 2-му (наружному) ряду – серозно-мышечные швы, обеспечивающие соприкосновение серозного и мышечного слоев.

Принцип этой классификации позволяет отдельно оценить вклад каждого из способов формирования внутреннего и наружного швов в надежность и функциональные свойства пищевода-анастомоза. Так, из приведенной классификации ясно, что многочисленные дискуссии о преимуществах и недостатках механического и ручного анастомоза по сути сводятся к сравнительной оценке способов формирования внутреннего ряда швов соустья, и изучение результатов их применения методологически правиль-

Рис. 4. Укрытие 1-го ряда швов анастомоза расщепленным серозно-мышечным лоскутом: а – ПЖА по Камикаве; б – ПКА по Лейферу.
Fig. 4. Covering the first line of anastomosis sutures with a split seromuscular flap: a – Kamikawa esophageal-gastric anastomoses; b – Leifer EIA.



но проводить при одинаковом способе формирования 2-го ряда швов соустья или его отсутствии, чтобы исключить влияние последнего на различие в результатах. Исследования однорядных анастомозов и анастомозов с одинаковым типом наружных швов не выявили существенных различий в частоте несостоятельности соустья в зависимости от того, каким способом сформирован 1-й ряд швов: ручным или механическим [83–86].

Поиск способа формирования 1-го ряда швов пищеводно-го соустья, который обеспечил бы наилучшие условия для его заживления первичным натяжением, безусловно, важная задача. Однако на практике оказывается более важной способность предлагаемого метода сохранять физическую и биологическую герметичность пищеводного анастомоза, особенно при заживлении его вторичным натяжением.

Возможность инфицирования брюшины через физический герметичный кишечный шов убедительно показана А.А. Запорожцем. *Escherichia coli* начинают проникать в брюшную полость через кишечный шов на 7–9-м часу после операции, когда в сшитых тканях при микроскопическом исследовании обнаруживаются выраженные воспалительные изменения. Укрытие шва салынником препятствует инфицированию брюшной полости [87]. Аналогичными антимикробными свойствами обладает серозная оболочка. Даже незначительное поступление микроорганизмов или кишечного сока вызывает в ней воспалительную реакцию, выражающуюся в выделении фибринозного экссудата, который склеивает соприкасающиеся серозные поверхности и обуславливает струю организацию соединительнотканых спаек.

При операциях на желудке или кишечнике ряд наружных серозно-мышечных швов обычно обеспечивают быстрое сращивание серозных покровов и надежный герметизм соустья. В связи с отсутствием серозного покрова на пищеводе площадь соприкосновения с ним серозной оболочки анастомозируемого органа, создаваемая одним рядом серозно-мышечных швов, может оказаться недостаточной для образования обширных сращиваний, обеспечивающих герметичность соустья. Так, об отсутствии пользы от применения ряда укрепляющих серозно-мышечных швов в аппарате ПКА свидетельствует исследование S. Nomura и соавт. [88]. Если применяется методика однорядного ПК(-Ж)А (аппаратного или ручного) без наружных серозно-мышечных швов, вероятность сохранения герметичности соустья в случае его заживления вторичным натяжением практи-

чески равна нулю. Укрытие 1-го ряда швов расщепленным серозно-мышечным лоскутом (рис. 4) [89–91] теоретически повышает биологический герметизм соустья, но подобные методики технически сложны, не отличаются механической прочностью сшиваемых слоев и могут приводить к нарушению их кровоснабжения.

Способы формирования 2-го (наружного) ряда швов ПК(-Ж)А, создающие большую площадь соприкосновения наружных слоев сшиваемых органов, чем один или два ряда серозно-мышечных швов, обеспечивают более благоприятные условия для сохранения герметичности анастомоза в случае заживления его вторичным натяжением. К таким способам можно отнести методы инвагинации и окутывания пищеводного анастомоза стенкой трансплантата. Наряду с образованием обширных сращиваний размещение терминального конца пищевода и внутреннего ряда швов соустья в серозном футляре, сформированном из стенки кишки или желудка, обеспечивает биологический герметизм соустья благодаря антимикробным свойствам брюшины. На возможность сохранения герметичности соустья, окутанного кишечной стенкой, даже при отсутствии швов через слизисто-подслизистые слои указывает опыт применения методики, предложенной М.З. Сигалом и соавт. После 538 ГЭ НШ ПКА наблюдалась лишь у 2% больных [92].

Авторами наиболее известных в нашей стране методик инвагинационных анастомозов являются Н.Ф. Березкин, К.Н. Цацаниди, анастомозов, окутанных стенкой кишки или желудка, – Н. Hilarowitz, В.И. Казанский, М.З. Сигал, Г.В. Бондарь, М.И. Давыдов (рис. 5, 6) [92–97]. Высокая надежность этих вариантов погружных анастомозов доказана многолетним опытом открытой хирургии и представлена в многочисленных исследованиях, преимущественно отечественных авторов [97–99].

Особо удачными результатами применения погружных анастомозов выделяются методики кулисного ПКА и ПЖА, предложенные М.И. Давыдовым, и муфтообразного ПКА по Г.В. Бондарю в модификации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (см. рис. 5, г, h, 6, d). Частота НШ кулисного соустья составила 0,49% на 205 операций, муфтообразного – 1,34% на 373 ГЭ [97, 100]. При этом благодаря Т-образному шиванию кишки в методике Г.В. Бондаря и сочетанию способов окутывания и инвагинации в анастомозе М.И. Давыдова резко снижается риск сузить соустье при формировании манжетки по сравнению с другими погружными анастомозами.

Функциональные свойства пищеводных анастомозов также могут быть рассмотрены в зависимости от способа формирования 1 и 2-го рядов швов анастомоза.

Меньшая частота рефлюкс-эзофагита и рубцовых стриктур при ручном способе формирования 1-го ряда швов пищеводного соустья по сравнению с механическим общеизвестна [101, 102]. Из-за ригидности скобочного шва кольцо соустья всегда находится в раскрытом состоянии, что способствует беспрепятственному забросу желудочного или кишечного содержимого в пищевод, развитию рефлюкс-эзофагита и последующему рубцеванию.

Рис. 5. Погружные ПКА: а – инвагинационный анастомоз К.Н. Цацаниди; б – укрытие приводящей кишки; в – ПКА Н. Hilarowitz; д – В.И. Казанского; е – М.З. Сигала; ф – Г.В. Бондаря; г – М.И. Давыдова; h – Г.В. Бондаря в модификации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Fig. 5. Buried EIAs: a – K.N. Tsatsanidi intestinal anastomosis; b – afferent intestine cover; c – EIA by N. Hilarowitz; d – V.I. Kazansky; e – M.Z. Sigal; f – G.V. Bondar; g – M.I. Davydova; h – G.V. Bondar modified by the Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

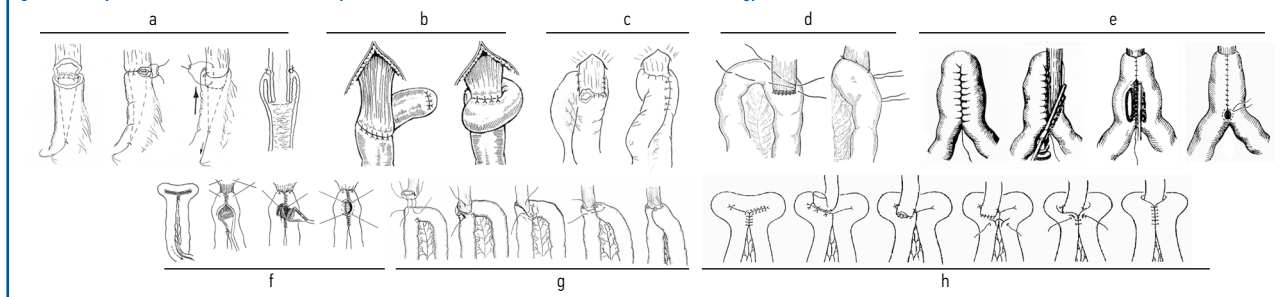
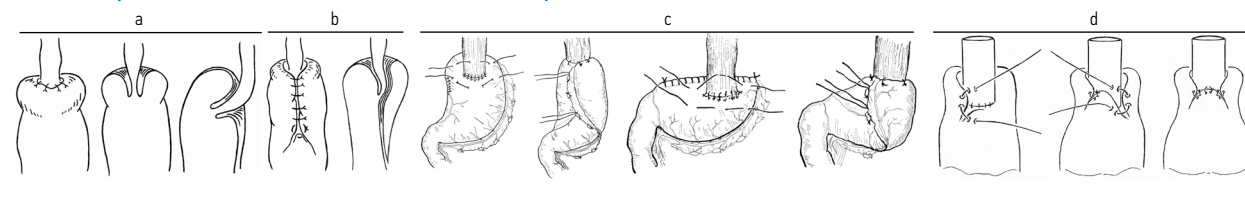


Рис. 6. Погружные ПЖА: а – инвагинационный по типу конец в конец и конец в бок; б – окутанный желудочной стенкой по типу фундопликации по Ниссену; с – по методу В.И. Казанского с целым и резецированным желудком; д – кулисный анастомоз по М.И. Давыдову.
Fig. 6. Buried esophageal-gastric anastomoses: а – invaginated end-to-end and end-to-side types; б – covered by the gastric wall similar to the Nissen fundoplication; с – V.I. Kazansky's method with an intact and resected stomach; d – M.I. Davydov slide anastomosis.



Второй (наружный) ряд швов пищевода анастомоза обычно используют для создания различных антирефлюксных «клапанных» механизмов в зоне пищевода-кишечного (-желудочного) соединения. В инвагинационном анастомозе это механизм наподобие «чернильницы-непроливайки», в муфтообразных анастомозах спавшееся состояние кольца соустья обеспечивается давлением газового пузыря в кишке или желудке, которыми окутан терминальный отдел пищевода. На снижение частоты рефлюкс-эзофагита при инвагинации или окутывании пищевода анастомоза указывают многие авторы [93, 103–105].

В открытой хирургии известны попытки сочетать механический шов со способом формирования 2-го ряда швов – инвагинацией или окутыванием [93, 106]. Они не нашли широкого применения, по-видимому, в связи с негативными функциональными свойствами скобочного шва (рубцовой стриктурой, рефлюкс-эзофагитом). Теоретической основой для улучшения функциональных свойств механического шва является создание сшивающих аппаратов, предполагающих отторжение ригидного скобочного шва вместе с силиконовыми прокладками или замену его компрессионными кольцами, также отторгающимися в просвет пищеварительного канала [107–109].

Заключение

В иностранных публикациях различие в частоте НШ ПЖА, сформированных открытым и лапароскопическим доступом, не кажется значительным. Это обусловлено тем, что за рубежом и при открытой ГЭ НШ наблюдается достаточно часто [2, 110, 111]. Особенно это заметно в статьях, посвященных результатам комбинированного лечения РЖ, где оценка частоты НШ могла быть более объективной, так как не являлась основной целью исследования. Так, в общеизвестном исследовании FLOT4 частота НША в группах MAGIC и FLOT составила 11 и 7% [112]. Во многом это объясняется тем, что как в открытой, так и лапароскопической хирургии отдается предпочтение однорядному механическому шву. По данным опроса, который провели голландские исследователи в разных регионах мира среди хирургов – членов международной ассоциации по изучению РЖ

(IGCA), механический шов используют при формировании ПЖА 84% респондентов [113]. Как следует из изложенного, однорядный шов не в состоянии обеспечить герметизм пищевода соустья в случае его заживления вторичным натяжением. Помещение терминального отдела пищевода и внутреннего ряда швов соустья в серозно-мышечный футляр, образующийся при использовании способов инвагинации или окутывания, обеспечивает большую вероятность сохранения герметичности соустья при любом типе заживления. Существующие методики ручного интракорпорального пищевода соустья – также непогружные. При лапароскопическом доступе частичное окутывание ПЖА по типу фундопликации применялось только с целью предупреждения рефлюкса [114, 115]. Расширение показаний к использованию этих способов в открытой хирургии и разработка методики интракорпорального пищевода соустья с укрытием 1-го ряда швов стенкой анастомозируемого органа представляется перспективным направлением, которое сможет существенно снизить частоту НША как в открытой, так и лапароскопической хирургии. Использование способа окутывания при мини-инвазивных операциях представляется технически более осуществимым, чем методика инвагинации. Первый ряд швов при этом может формироваться как аппаратным, так и ручным способом.

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

- Dai Y, Chopra S, Kneif S, et al. Management of esophageal anastomotic leaks, perforations, and fistulae with self-expanding plastic stents. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(5):1213-7.
- Lang H, Piso P, Stukenborg C, et al. Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma. *Eur J of Surg Oncol.* 2000;26:168-71. DOI:10.1053/ejso.1999.0764
- Kim W, Kim HH, Han SU, et al. Korean Laparo-endoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg.* 2016;263(1):28-35. DOI:10.1097/SLA.0000000000001346
- Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, et al. Short-term Outcomes of a Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Laparoscopic Distal Gastrectomy With D2 Lymphadenectomy to Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer (KLASS-02-RCT). *Ann Surg.* 2019;270(6):983-91. DOI:10.1097/SLA.0000000000003217
- Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912. *Gastric Cancer.* 2017;20:699-708. DOI:10.1007/s10120-016-0646-9
- Lee SW, Etoh T, Ohyama T, et al. Short-term outcomes from a multi-institutional, phase III study of laparoscopic versus open distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer (JLSSG0901). *J Clin Oncol.* 2017;35(15)_suppl. 4029. DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4029
- Huang C, Liu H, Hu Y, et al. Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: Five-Year Outcomes From the CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2022;157(1):9-17. DOI:10.1001/jamasurg.2021.5104

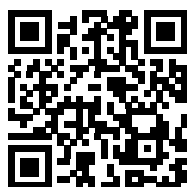
8. Azagra JS, Goergen M, De Simone P, et al. Minimally invasive surgery for gastric cancer. *Surg Endosc*. 1999;13:351-7.
9. Okabe H, Saton S, Inoue H, et al. Esophagojejunostomy through minilaparotomy after laparoscopic total gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2007;10:176-80. DOI:10.1007/s10120-007-0432-9
10. Jeong O, Ryu SY, Zhao XF, et al. Short-term surgical outcomes and operative risks of laparoscopic total gastrectomy (LTG) for gastric carcinoma: experience at a large-volume center. *Surg Endosc*. 2012;26:3418-25. DOI:10.1007/s00464-012-2356-7
11. Dulucq JL, Wintringer P, Stabilini C, et al. Laparoscopic and open gastric resections for malignant lesions: a prospective comparative study. *Surg Endosc*. 2005;19(7):933-8. DOI:10.1007/s00464-004-2172-9
12. Norero E, Muñoz R, Ceroni M, et al. Two-Layer Hand-Sewn Esophagojejunostomy in Totally Laparoscopic Total Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2017;17(3):267-76. DOI:10.5230/jgc.2017.17.e26
13. Wang Z, Wei Y, Liu X, et al. Application value of hand-sewn anastomosis in totally laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg Oncol*. 2021;19:229. DOI:10.1186/s12957-021-02249-8
14. Kinoshita T, Oshiro T, Ito K, et al. Intracorporeal circular-stapled esophagojejunostomy using hand-sewn purse-string suture after laparoscopic total gastrectomy. *Surg Endosc*. 2010;24:2908-12. DOI:10.1007/s00464-010-1041-y
15. Takayama Y, Kaneoka Y, Maeda A, et al. A Novel Technique of Hand-Sewn Purse-String Suturing by Double Ligation Method (DLM) for Intracorporeal Circular Esophagojejunostomy. *J Gastric Cancer*. 2019;19(3):290-300. DOI:10.5230/jgc.2019.19.e26
16. Bo T, Peiwu Y, Feng Q, et al. Laparoscopy-Assisted vs. Open Total Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: Long-Term Outcomes and Technical Aspects of a Case-Control Study. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:1202-08. DOI:10.1007/s11605-013-2218-1
17. Usui S, Nagai K, Hiranuma S, et al. Laparoscopy-assisted esophago-enteral anastomosis using "Endo-PSI (II)" and circular stapler. *Gastric Cancer*. 2008;11:233-7. DOI:10.1007/s10120-008-0481-8
18. Lee MS, Lee JH, Park DJ, et al. Comparison of short- and long-term outcomes of laparoscopic-assisted total gastrectomy and open total gastrectomy in gastric cancer patients. *Surg Endosc*. 2013;27:2598-605. DOI:10.1007/s00464-013-2796-8
19. Ali B, Park CH, Song KY. Intracorporeal esophagojejunostomy using hemi-double-stapling technique after laparoscopic total gastrectomy in gastric cancer patients. *Ann Surg Treat Res*. 2017;92(1):30-4. DOI:10.4174/astr.2017.92.1.30
20. Kim JH, Choi CI, Kim DI, et al. Intracorporeal esophagojejunostomy using the double stapling technique after laparoscopic total gastrectomy: A retrospective case-series study. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):2973-81. DOI:10.3748/wjg.v21.i10.2973
21. Muguruma K, Tanaka H, Sakurai K, et al. Laparoscopy-assisted Total Gastrectomy: A Simplified Approach. *Int Surg*. 2014;99:79-85. DOI:10.9738/INTSURG-D-13-00090.1
22. Omori T, Moon JH, Yamamoto K, et al. A modified efficient purse-string stapling technique (mEST) that uses a new metal rod for intracorporeal esophagojejunostomy in laparoscopic total gastrectomy. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:61. DOI:10.21037/tgh.2017.06.01
23. Nunobe S, Hiki N, Tanimura S, et al. Three-Step Esophagojejunal Anastomosis with Atraumatic Anvil Insertion Technique After Laparoscopic Total Gastrectomy. *J Gastrointest Surg*. 2011;15:1520-25. DOI:10.1007/s11605-011-1489-7
24. Hiki N, Fukunaga T, Yamaguchi T, et al. Laparoscopic esophagogastric circular stapled anastomosis: a modified technique to protect the esophagus. *Gastric Cancer*. 2007;10:181-6. DOI:10.1007/s10120-007-0433-8
25. Jeong O, Park YK. Intracorporeal circular stapling esophagojejunostomy using the transorally inserted anvil (OrVil) after laparoscopic total gastrectomy. *Surg Endosc*. 2009;23(11):2624-30. DOI:10.1007/s00464-009-0461-z
26. Hirahara H, Monma H, Shimojo Y, et al. Reconstruction of the esophagojejunostomy by double stapling method using EEA™ OrVil™ in laparoscopic total gastrectomy and proximal gastrectomy. *World J Surg Oncol*. 2011;9:55. DOI:10.1186/1477-7819-9-55
27. Chen XH, Hu YF, Luo J, et al. The safety of esophagojejunostomy via a transorally inserted-anvil method vs extracorporeal anastomosis using a circular stapler during total gastrectomy for Siewert type 2 adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Gastroenterol Rep*. 2020;8(3):242-51. DOI:10.1093/gastro/goz046
28. Hu YF, Wang D, Lin T, et al. An automatically contamination-avoiding technique for intracorporeal esophagojejunostomy using a transorally inserted anvil during laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg Oncol*. 2015;13:154. DOI:10.1186/s12957-015-0563-0
29. Ishibashi Y, Oka S, Kanda S, et al. Hemi-double stapling technique performed with a transorally inserted anvil for esophagojejunostomy in the surgical treatment of gastric cancer. *Asian J Endosc Surg*. 2020;13:168-74. DOI:10.1111/ases.12716
30. Walther BS, Zilling T, Johnsson F, et al. Total gastrectomy and oesophagojejunostomy with linear stapling devices. *Br J Surg*. 1989;76(9):909-12. DOI:10.1002/bjs.1800760911
31. Березов Ю.Е., Григорьев М.С. Хирургия пищевода. М.: Медицина, 1965 [Berezov YuE, Grigoriev MS. Khirurgiya pishchevoda. Moscow: Meditsina, (in Russian)].
32. Uyama I, Sugioka A, Fujita J, et al. Laparoscopic total gastrectomy with distal pancreateosplenectomy and D2 lymphadenectomy for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 1999;2:230-4.
33. Miura S, Kanaya S, Hosogi H, et al. Esophagojejunostomy With Linear Staplers in Laparoscopic Total Gastrectomy: Experience With 168 Cases in 5 Consecutive Years. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2017;27(5):101-7.
34. Umemura A, Koeda K, Sasaki A, et al. Totally laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer: Literature review and comparison of the procedure of esophagojejunostomy. *Asian J Surg*. 2015;38(2):102-12. DOI:10.1016/j.asjsur.2014.09.006
35. Hiyoshi Y, Oki E, Ando K, et al. Outcome of Esophagojejunostomy During Totally Laparoscopic Total Gastrectomy: A Single-Center Retrospective Study. *Anticancer Res*. 2014;34:7227-32.
36. Kano M, Hanari N, Gunji H, et al. Is "functional end-to-end anastomosis" really functional? A review of the literature on stapled anastomosis using linear staplers. *Surg Today*. 2017;47:1-7. DOI:10.1007/s00595-016-1321-9
37. Okabe H, Obama K, Tanaka E, et al. Intracorporeal esophagojejunal anastomosis after laparoscopic total gastrectomy for patients with gastric cancer. *Surg Endosc*. 2009;23:2167-71. DOI:10.1007/s00464-008-9987-8
38. Kwon IG, Son YG, Ryu SW. Novel Intracorporeal Esophagojejunostomy Using Linear Staplers During Laparoscopic Total Gastrectomy: p-Shaped Esophagojejunostomy, 3-in-1 Technique. *J Am Coll Surg*. 2016;223(3):25-9. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2016.06.011
39. Ziqiang W, ZhiMin C, Jun C, et al. A modified method of laparoscopic side-to-side esophagojejunal anastomosis: report of 14 cases. *Surg Endosc*. 2008;22:2091-4. DOI:10.1007/s00464-008-9744-z
40. Gong CS, Kim BS, Kim HS. Comparison of totally laparoscopic total gastrectomy using an endoscopic linear stapler with laparoscopic-assisted total gastrectomy using a circular stapler in patients with gastric cancer: a single-center experience. *World J Gastroenterol*. 2017;23(48):8553-61. DOI:10.3748/wjg.v23.i48.8553
41. Petersen TI, Pahle E, Sommer T, Zilling T. Laparoscopic Minimally Invasive Total Gastrectomy with Linear Stapled Oesophagojejunostomy: Experience from the First Thirty Procedures. *Anticancer Res*. 2013;33:3269-74.
42. Inaba K, Satoh S, Ishida Y, et al. Overlap method: novel intracorporeal esophagojejunostomy after laparoscopic total gastrectomy. *J Am Coll Surg*. 2010;211:25-9. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2010.09.005
43. Nagai E, Ohuchida K, Nakata K, et al. Feasibility and safety of intracorporeal esophagojejunostomy after laparoscopic total gastrectomy: Inverted T-shaped anastomosis using linear staplers. *Surgery*. 2013;153(5):732-8. DOI:10.1016/j.surg.2012.10.012
44. Wang J, Yang J, Yang XW, et al. Comparison of Outcomes of Totally Laparoscopic Total Gastrectomy (Overlap Reconstruction) versus Laparoscopic-Assisted Total Gastrectomy for Advanced Siewert III Esophagogastric Junction Cancer and Gastric Cancer of Upper and Middle Third of Stomach: Study Protocol for a Single-Center Randomized Controlled Trial. *Cancer Management Res*. 2021;13:595-604. DOI:10.2147/CMAR.S285598
45. Xing J, Xu K, Liu M, et al. Modified p-shaped esophagojejunostomy in totally laparoscopic total gastrectomy: a report of 40 consecutive cases from a single center. *J Int Med Res*. 2022;50(8):1-8. DOI:10.1177/03000605221116328
46. Kim HS, Kim MG, Kim BS, Yook JH. Totally laparoscopic total gastrectomy using endoscopic linear stapler: early experiences at one institute. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2012;22:889-97.
47. Inokuchi M, Otsuki S, Fujimori Y, et al. Systematic review of anastomotic complications of esophagojejunostomy after laparoscopic total gastrectomy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(32):9656-65. DOI:10.3748/wjg.v21.i32.9656
48. Yang HK, Hyung WJ, Han SU, et al. Comparison of surgical outcomes among different methods of esophagojejunostomy in laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I proximal gastric cancer: results of a single-arm multicenter phase II clinical trial in Korea, KCLASS 03. *Surg Endosc*. 2021;35:1156-63. DOI:10.1007/s00464-020-07480-0

49. Jeong O, Jung MR, Kang JH, Ryu SY. Reduced anastomotic complications with intracorporeal esophagojejunostomy using endoscopic linear staplers (overlap method) in laparoscopic total gastrectomy for gastric carcinoma. *Surg Endosc*. 2020;34:2313–20. DOI:10.1007/s00464-019-07362-0
50. Lee SW, Kawai M, Tashiro K, et al. The crossover technique for intracorporeal esophagojejunostomy following laparoscopic total gastrectomy: a simple and safe technique using a linear stapler and two barbed sutures. *Surg Endosc*. 2019;33(5):1386–93. DOI:10.1007/s00464-018-6413-8
51. Park SY, Lee IS, Kim A, et al. Surgical Outcomes and Follow-Up Results of 100 Cases of Laparoscopic Total Gastrectomy Using the Overlap Method with Stapled Closure. *J Minim Invasive Surg*. 2019;22(4):150–6. DOI:10.7602/jmis.2019.22.4.150
52. Oshi M, Kunisaki C, Miyamoto H, et al. Risk Factors for Anastomotic Leakage of Esophagojejunostomy after Laparoscopy-Assisted Total Gastrectomy for Gastric Cancer. *Dig Surg*. 2018;35:28–34. DOI:10.1159/000464357
53. Хатьков И.Е., Израйлов Р.Е., Васнев О.С., и др. Лапароскопическая гастрэктомия при местно-распространенном раке желудка. *Эндоскопическая хирургия*. 2018;24(2):8–12 [Khatkov IE, Izrailov RE, Vasnev OS, et al. Laparoscopic gastrectomy for locally advanced gastric cancer. *Endoskopicheskaja khirurgiya*. 2018;24(2):8–12 (in Russian)]. DOI:10.17116/endoskop20182428
54. Hyodo M, Hosoya Y, Hirashima Y, et al. Minimum Leakage Rate (0.5%) of Stapled Esophagojejunostomy with Sacrifice of a Small Part of the Jejunum after Total Gastrectomy in 390 Consecutive Patients. *Dig Surg*. 2007;24:169–72. DOI:10.1159/000102100
55. Xing J, Liu M, Qi X, et al. Risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after curative total gastrectomy combined with D2 lymph node dissection for gastric cancer. *J Int Med Res*. 2021;49(3):1–10. DOI:10.1177/03000605211000883
56. Deguchi Y, Fukagawa T, Morita S, et al. Identification of Risk Factors for Esophagojejunal Anastomotic Leakage after Gastric Surgery. *World J Surg*. 2012;36:1617–22. DOI:10.1007/s00268-012-1559-3
57. Watanabe M, Miyata H, Gotoh M, et al. Total gastrectomy risk model: data from 20,011 Japanese patients in a nationwide internet-based database. *Ann Surg*. 2014;260(6):1034–9. DOI:10.1097/SLA.0000000000000781
58. Kim MG, Kim BS, Kim TH, et al. The effects of laparoscopic assisted total gastrectomy on surgical outcomes in the treatment of gastric cancer. *J Korean Surg Soc*. 2011;80:245–50. DOI:10.4174/jks.2011.80.4.245
59. Haverkamp L, Weijs TJ, van der Sluis PC, et al. Laparoscopic total gastrectomy versus open total gastrectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2013;27:1509–20. DOI:10.1007/s00464-012-2661-1
60. Wang W, Zhang X, Shen C, et al. Laparoscopic versus open total gastrectomy for gastric cancer: an updated metaanalysis. *PLoS One*. 2014;9:e88753. DOI:10.1371/journal.pone.0088753
61. Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Single-arm confirmatory trial of laparoscopy-assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401. *Gastric Cancer*. 2019;22:999–1008. DOI:10.1007/s10120-019-00929-9
62. Hyung WJ, Yang HK, Han SU, et al. A feasibility study of laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: a prospective multicenter phase II clinical trial, KLASS 03. *Gastric Cancer*. 2019;22:214–22. DOI:10.1007/s10120-018-0864-4
63. Liu F, Huang C, Xu Z, et al. Morbidity and Mortality of Laparoscopic vs Open Total Gastrectomy for Clinical Stage I Gastric Cancer: The CLASS02 Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(10):1590–7. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.3152
64. Koderu Y, Yoshida K, Kumamaru H, et al. Introducing laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer in general practice: a retrospective cohort study based on a nationwide registry database in Japan. *Gastric Cancer*. 2019;22:202–13. DOI:10.1007/s10120-018-0795-0
65. Израйлов Р.Е., Поморцев Б.А., Хатьков И.Е., и др. Проспективное многоцентровое исследование по оценке эффективности лапароскопических гастрэктомий у больных с местно-распространенными формами рака желудка. *Эндоскопическая хирургия*. 2019;25(5):10–7 [Izrailov RE, Pomortsev BA, Khatkov IE, et al. Effectiveness of laparoscopic gastrectomy in patients with locally advanced gastric cancer: a prospective, multicenter study. *Endoskopicheskaja khirurgiya*. 2019;25(5):10–7 (in Russian)]. DOI:10.17116/endoskop20192505110
66. Кирпатовский Н.Д. Кишечный шов и его теоретические основы. М.: Медицина, 1964 [Kirpatovskii ND. *Kishechnyi shov i ego teoreticheskie osnovy*. Moscow: Meditsina, 1964 (in Russian)].
67. Ольшевский А.А. Несостоятельность пищевода анастомоза (экспериментальное исследование). *Вестник хирургии*. 1957;9:78 [Ol'shanetskii AA. Nesostoiatel'nost' pishchevodnogo anastomoza (eksperimental'noe issledovanie). *Vestnik khirurgii*. 1957;9:78 (in Russian)].
68. Савельев В.И. О заживлении и формировании пищевода-желудочного и пищевода-кишечного анастомоза при трансплевральной резекции пищевода в эксперименте. *Хирургия*. 1955;10:51–5 [Savel'yev VI. O zashivlenii i formirovanii pishchevodno-zheludochnogo i pishchevodno-kishechnogo anastomoza pri transplevral'noi rezeksii pishchevoda v eksperimente. *Khirurgiya*. 1955;10:51–5 (in Russian)].
69. Hermann JB, Woodward SC, Pulaski EJ. Healing of colonic anastomosis in the rat. *Surg Gynecol Obstet*. 1964;119:169–75.
70. Ravitch MM, Canalis F, Weinschelbaun A, McCornick J. Studies in Intestinal Healing: III. Observations on Everting Intestinal Anastomoses. *Ann Surg*. 1967;166(4):670–8.
71. Hesp W, Hendriks T, Schillings P, et al. Histological features of wound repair: a comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. *Br J Exp Pathol*. 1985;66:511–8.
72. Ballantyne GH. Intestinal suturing. Review of the experimental foundations for traditional doctrines. *Dis Colon Rectum*. 1983;26:836–43. DOI:10.1007/BF02554767
73. Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses. Part I. *Microsurgery*. 2006;26(3):131–6. DOI:10.1002/micr.20197
74. Hawley PR, Page Faulk W, Hunt TK, Dunphy JE. Collagenase activity in the gastro-intestinal tract. *Br J Surg*. 1970;57(12):896–900. DOI:10.1002/bjs.1800571206
75. Silberstein I, Rolandelli R. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract (Seventh Edition). Chapter 73. *Suturing, Stapling, and Tissue Adhesives*. 2013;1:920–8. DOI:10.1016/B978-1-4377-2206-2.00073-7
76. Lu YX, Wang YJ, Xie TY, et al. Effects of early oral feeding after radical total gastrectomy in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2020;26(36):5508–19. DOI:10.3748/wjg.v26.i36.5508
77. Liu Q, Ding L, Jiang H, et al. Efficacy of fast track surgery in laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2018;50:28–34. DOI:10.1016/j.ijsu.2017.12.026
78. Ishii M, Tanaka E, Imaizumi T, et al. Local VEGF Administration Enhances Healing of Colonic Anastomoses in a Rabbit Model. *Eur Surg Res*. 2009;42:249–57. DOI:10.1159/000210671
79. Reischl S, Wilhelm D, Friess H, Neumann PA. Innovative approaches for induction of gastrointestinal anastomotic healing: an update on experimental and clinical aspects. *Langenbeck's Arch Surg*. 2021;406:971–80. DOI:10.1007/s00423-020-01957-1
80. Jansen A, Becker AE, Brummelkamp WH, et al. The importance of the apposition of the submucosal intestinal layers for primary wound healing of intestinal anastomosis. *Surg Gynecol Obstet*. 1981;152(1):51–8.
81. Владимиров Ю.И. Адаптирующий шов при формировании пищевода-кишечного и пищевода-желудочного анастомозов. *Клиническая хирургия*. 1968;9:63–4 [Vladimirov Iul. Adaptiruyushchii shov pri formirovanii pishchevodno-kishechnogo i pishchevodno-zheludochnogo anastomozov. *Klinicheskaja khirurgiya*. 1968;9:63–4 (in Russian)].
82. Черноусов А.Ф., Странадко Е.Ф., Вашакмадзе Л.А., Маховский В.А. Прецизионный шов при формировании пищеводных соустьев. *Хирургия*. 1978;10:114–9 [Chernousov AF, Stranadko YeF, Vashakmadze LA, Makhovskiy VA. Pretsizionnyy shov pri formirovanii pishchevodnykh soustiy. *Khirurgiya*. 1978;10:114–9 (in Russian)].
83. Takeyoshi I, Ohwada S, Ogawa T, et al. Esophageal anastomosis following gastrectomy for gastric cancer: comparison of hand-sewn and stapling technique. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(34):1026–9.
84. Ikeda Y, Minagawa S, Koyanagi N, et al. Esophagojejunostomy with manual single layer suturing after a total gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 1997;66:127–9.
85. Fok M, Ah-Chong AK, Cheng SWK, Wong J. Comparison of a single layer continuous hand-sewn method and circular stapling in 580 oesophageal anastomoses. *Br J Surg*. 1991;78(3):342–5. DOI:10.1002/bjs.1800780323
86. Honda M, Kuriyama A, Noma H, et al. Hand-Sewn Versus Mechanical Esophagogastric Anastomosis After Esophagectomy. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg*. 2013;257(2):238–48. DOI:10.1097/SLA.0b013e31826d4723
87. Запорожец А.А. Причины возникновения спаек брюшины после первичных асептических операций на желудочно-кишечном тракте и метод их профилактики. *Вестник хирургии*. 2011;170(2):14–20 [Zapozhzhets AA. Prichiny vozniknoveniya spaikek briushiny posle pervichnykh asepticheskikh operatsii na zheludochno-kishechnom trakte i metod ikh profilaktiki. *Vestnik khirurgii*. 2011;170(2):14–20 (in Russian)].

88. Nomura S, Sasako M, Katai H, et al. Decreasing complication rates with stapled esophagojejunostomy following a learning curve. *Gastric Cancer*. 2000;3(2):97-101. DOI:10.1007/s100011703
89. Лейфер Л.Я. Модификация эзофаго-еюностомии при тотальной резекции желудка. *Врачебное дело*. 1947;6:509-10 [Leifer LYa. Modifikatsiya ezofagoiejunostomii pri total'noi rezektsii zheludka. *Vrachebnoye delo*. 1947;6:509-10 (in Russian)].
90. Kamikawa Y, Kobayashi T, Kamiyama S, Satomoto K. A new procedure of esophagogastrostomy to prevent reflux following proximal gastrectomy. *Shoukakeigeka*. 2001;24:1053-60.
91. Kuroda S, Nishizaki M, Kikuchi S, et al. Double-flap technique as an antireflux procedure in esophagogastrostomy after proximal gastrectomy. *J Am Coll Surg*. 2016;223(2):7-13. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2016.04.041
92. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Ш. Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака. Казань, 1987 [Sigal MZ, Akhmetzyanov FSh. *Gastrektomiya i reseksiya zheludka po povodu raka*. Kazan, 1987 (in Russian)].
93. Цацаниди К.Н., Богданов А.В. Пищеводно-кишечные и пищеводно-желудочные анастомозы. М.: Медицина, 1969 [Tsatsanidi KN, Bogdanov AV. *Pishchevodno-kishechnye i pishchevodno-zheludochnye anastomozy*. Moscow: Meditsina, 1969 (in Russian)].
94. Hilarowitz H. Zur Technik der totalen Magen extirpation. *Zbl Chir*. 1931;58:2613-7.
95. Казанский В.И. Чресплевральная резекция грудного отдела пищевода при раке. М.: Медгиз, 1951 [Kazanskii VI. *Chresplevralnaya reseksiya grudnogo otdela pishchevoda pri rake*. Moscow: Medgiz, 1951 (in Russian)].
96. Клименков А.А., Бондарь Г.В., Звездин В.П., и др. Опыт использования муфтообразного пищеводно-тонкокишечного анастомоза при гастрэктомии по поводу рака. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 1989;5:109-12 [Klimenkov AA, Bondar' GV, Zvezdin VP, et al. Opyt ispol'zovaniya muftoobraznogo pishchevodno-tonkokishechnogo anastomoza pri gastrektomii po povodu raka. *Khirurgiya. Zhurnal im. NI Pirogova*. 1989;5:109-12 (in Russian)].
97. Давыдов М.И., Тер-Аванесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. *Современная Онкология*. 2000;2(1):4-10 [Davydov MI, Ter-Avanesov MD. *Sovremennaya strategiya khirurgicheskogo lecheniya raka zheludka*. *Sovremennaya Onkologiya*. 2000;2(1):4-10 (in Russian)].
98. Волков С.В. Выбор метода формирования пищеводно-кишечного анастомоза после гастрэктомии. *Вестник Чувашского университета*. 2012;3:370-4 [Volkov SV. *Vybor metoda formirovaniia pishchevodno-kishechnogo anastomoza posle gastrektomii*. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2012;3:370-4 (in Russian)].
99. Иванов Ю.В., Данилина Е.С., Истомин Н.П., и др. Выбор способа формирования пищеводно-кишечного анастомоза после полного удаления желудка. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(6):437-44 [Ivanov YuV, Danilina ES, Istomin NP, et al. Choosing a method to perform an esophageal-intestinal anastomosis after complete removal of the stomach. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):437-44 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2020-48-067
100. Клименков А.А., Губина Г.И., Неред С.Н., и др. Погружные пищеводно-кишечные анастомозы в хирургическом лечении рака желудка. *Вопросы онкологии*. 1998;44(5):576-9 [Klimenkov AA, Gubina GI, Nered SN, et al. Pogruzhnye pishchevodno-kishechnye anastomozy v khirurgicheskom lechenii raka zheludka. *Voprosy onkologii*. 1998;44(5):576-9 (in Russian)].
101. Петерсон Б.Е., Малышева О.А., Плотников В.И. Рубцовые сужения пищевода-кишечного и пищевода-желудочного анастомозов. *Хирургия*. 1967;8:78-8 [Peterson BE, Malysheva OA, Plotnikov VI. *Rubtsovye suzheniya pishchevodno-kishechnogo i pishchevodno-zheludochnogo anastomozov*. *Khirurgiya*. 1967;8:78-8 (in Russian)].
102. Liu QX, Qiu Y, Deng XF, et al. Comparison of outcomes following end-to-end hand-sewn and mechanical oesophagogastric anastomosis after oesophagectomy for carcinoma: a prospective randomized controlled trial. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2015;47:118-23. DOI:10.1093/ejcts/ezu457
103. Procter DSC. The ink-well anastomosis in oesophageal reconstruction. *S Afr Med J*. 1967;41:187-9.
104. Bombeck CT, Coelho RGP, Nyhus LM. Prevention of Gastroesophageal Reflux After Resection of the Lower Esophagus. *Surg Gynec Obstet*. 1970;130(6):1035-43.
105. Boyd AD, Cukingnan R, Engelman RM, et al. Esophagogastrostomy. Analysis of 55 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70(5):817-25.
106. Nakamura M, Nakamori M, Ojima T, et al. Reconstruction after proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach: An analysis of our 13-year experience. *Surgery*. 2014;156:57-63.
107. Умаров А.У., Файнберг К.А., Липатов В.А., и др. Способ компрессионного формирования пищеводно-кишечного анастомоза. *Грудная хирургия*. 1986;5:63-6 [Umarov AU, Fainberg KA, Lipatov VA, et al. *Sposob kompressionnogo formirovaniia pishchevodno-kishechnogo anastomoza*. *Grudnaia khirurgiya*. 1986;5:63-6 (in Russian)].
108. Патютко Ю.И., Юшков С.Ф., Петровичев Н.Н., и др. Заживление компрессионных пищеводных анастомозов. *Вестник Всесоюзного онкологического научного центра Академии медицинских наук СССР*. 1991;2(1):28-33 [Patyutko Iul, Yushkov SF, Petrovichev NN, et al. *Zazhivlenie kompressionnykh pishchevodnykh anastomozov*. *Vestnik Vsesoiuznogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra Akademii meditsinskikh nauk SSSR*. 1991;2(1):28-33 (in Russian)].
109. Ручкин В.И., Робак А.Н., Мысливцев С.В., и др. Сравнительная характеристика ручного лигатурного и компрессионных никелидтитановых пищеводно-кишечных анастомозов при гастрэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012;7:64-9 [Ruchkin VI, Robak AN, Mislivtsev SV, et al. The comparative characteristics of manual and apparte esophagoenteroanastomosis. *Khirurgiya. Zhurnal im. NI Pirogova*. 2012;7:64-9 (in Russian)].
110. Phillips BR. Reducing gastrointestinal anastomotic leak rates: review of challenges and solutions. *Open Access Surg*. 2016;9:5-14. DOI:10.2147/OAS.S54936
111. Isozaki H, Okajima K, Ichinona T, et al. Risk factors of esophagojejunal anastomotic leakage after total gastrectomy for gastric cancer. *Hepato-gastroenterology*. 1997;44(17):1509-12.
112. Al-Batran S-E, Hofheinz R, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1697-708. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30531-9
113. Gertsen EC, Brenkman HJF, Haverkamp L, et al. Worldwide Practice in Gastric Cancer Surgery: A 6-Year Update. *Dig Surg*. 2021;38:266-74. DOI:10.1159/000515768
114. Hosoda K, Yamashita K, Katada N, et al. Potential benefits of laparoscopy-assisted proximal gastrectomy with esophagogastrostomy for cT1 upper-third gastric cancer. *Surg Endosc*. 2016;30:3426-36. DOI:10.1007/s00464-015-4625-8
115. Sugita H, Sakuramoto S, Oya S, et al. Linear stapler anastomosis for esophagogastrostomy in laparoscopic proximal gastrectomy reduce reflux esophagitis. *Langenbeck's Arch Surg*. 2021;406:2709-16. DOI:10.1007/s00423-021-02250-5

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



OMNIDOCOR.RU

Эндоскопические критерии ранней дифференциальной диагностики гастритоподобного варианта первичных неходжкинских лимфом и рака желудка

В.В. Лозовая^{✉1}, О.А. Малихова^{1,2}, А.О. Туманян¹, О.А. Гусарова¹

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

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

Аннотация

Цель. Выявить и изучить основные эндоскопические дифференциально значимые критерии, характерные и отличающие гастритоподобный вариант первичных неходжкинских лимфом (НХЛ) желудка от аденокарциномы (АК) и перстневидно-клеточного рака (ПКР) желудка.

Материалы и методы. В проспективном исследовании, проходившем на базе эндоскопического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2019 по июнь 2023 г., проанализированы данные комплексной эндоскопической диагностики, эндосонаграфического и морфологического исследований 106 пациентов с гастритоподобными вариантами первичных НХЛ желудка, АК и ПКР желудка. Комплексное эндоскопическое исследование включало осмотр в режимах белого света, увеличения, узкоспектральной визуализации (NBI, BLI, LCI), сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения.

Результаты. По результатам морфологического исследования все пациенты были разделены на три группы: MALT-лимфома желудка – 38 (35,8%) пациентов, АК желудка – 33 (31,1%) пациента и ПКР желудка – 35 (33,1%) пациентов. При MALT-лимфоме желудка опухоль чаще всего локализовалась в антральном отделе желудка (52,6%), при АК и ПКР – в теле желудка (45,5 и 60% соответственно). Наиболее крупные размеры опухоли наблюдались при ПКР желудка. В структуре опухоли при MALT-лимфоме желудка в 100% наблюдений определялись множественные точечные участки микродепрессий и мультицентричный характер поражения. При АК – участок депрессии в центральной части опухоли (45,5%), при ПКР – протяженные участки микродепрессий (51,4%) и мультицентричный характер поражения. При MALT-лимфоме желудка ямочный рисунок в 63,2% случаев по типу «воздушного шара», сосудистый в 84,2% случаев – древовидного типа. При АК сосудистый рисунок – петлевого типа (42,4%), при ПКР – штопорообразного типа (74,3%). Демаркационная линия наблюдалась только при АК (100%). При эндосонаграфическом исследовании при MALT-лимфоме опухоль исходила из глубоких слоев слизистой слоя (100%), изменения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) отсутствовали, при АК – из слизистой оболочки (100%), ЛУ не изменены, при ПКР – подслизистый характер распространения опухоли (100%), изменения в ЛУ (40%).

Заключение. Для улучшения качества эндоскопического исследования злокачественных гастритоподобных поражений желудка, определения глубины инвазии и распространения опухолевого процесса, оценки состояния регионарного лимфоколлектора необходимо проведение комплексного эндоскопического исследования с применением всех уточняющих методов эндоскопической диагностики.

Ключевые слова: первичные неходжкинские лимфомы желудка, аденокарцинома желудка, перстневидно-клеточный рак желудка, ранний рак, MALT-лимфома, гастритоподобная форма первичных неходжкинских лимфом желудка, эндоскопическая диагностика

Для цитирования: Лозовая В.В., Малихова О.А., Туманян А.О., Гусарова О.А. Эндоскопические критерии ранней дифференциальной диагностики гастритоподобного варианта первичных неходжкинских лимфом и рака желудка. Современная Онкология. 2023;25(3):357–364.

DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202363

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Первичные неходжкинские лимфомы (НХЛ) желудка – самые часто встречающиеся варианты экстра nodального поражения при злокачественных лимфомах желудочно-кишечного тракта, составляющие 60–75% от общего числа всех случаев лимфом желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Первичные НХЛ в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями желудка составляют от 1 до 5% [3].

Примерно 40% первичных лимфом желудка представлены В-клеточной лимфомой маргинальной зоны – MALT-лимфомой, являющейся неоплазией низкой степени злокачественности, 50% приходится на диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДБКЛ), обладающую высокой степенью злокачественности, и остальные 10% – на Т-клеточную лимфому и лимфому Ходжкина [4, 5].

Этиология развития MALT-лимфом желудка тесно связана с длительно текущим воспалительным процессом в слизистой оболочке (СО) стенки желудка (СЖ), обусловленной инфекцией *Helicobacter pylori*, в связи с чем антихеликобактерная терапия является одним из основных методов лечения у данной группы пациентов [6, 7]. В единичных исследованиях у пациентов с диагнозом ДБКЛ желудка эрадикационная антихеликобактерная терапия привела к полной ремиссии заболевания, что не позволяет исключить иницирующую роль инфекции *H. pylori* в патогенезе развития также и ДБКЛ желудка [8].

Клинические проявления первичных НХЛ желудка на ранних стадиях болезни неспецифичны: пациенты могут предъявлять жалобы на боли в эпигастрии, похудание, тошноту и рвоту. На более поздних стадиях болезни в связи с

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Лозовая Валерия Витальевна – врач-эндоскопист отд. эндоскопии Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: lera.lozovaya@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6262-7763

Малихова Ольга Александровна – д-р мед. наук, врач-эндоскопист, зав. отделом эндоскопии Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: malikhova@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0829-7809

✉ Valeria V. Lozovaia – endoscopist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: lera.lozovaya@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6262-7763

Olga A. Malikhova – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: malikhova@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0829-7809

Endoscopic criteria for early differential diagnosis of gastritis-like form of primary non-Hodgkin's lymphomas and gastric cancer: A prospective study

Valeria V. Lozovaia^{✉1}, Olga A. Malikhova^{1,2}, Armen O. Tumanyan¹, Olga A. Gusarova¹

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

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

Abstract

Aim. To reveal and study basic endoscopic differential-significant criteria characterizing gastric-like form of primary non-Hodgkin's lymphoma (NHL) from adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma (SRCC) of the stomach.

Materials and methods. In the prospective study, based of Blokhin National Medical Research Center of Oncology in the period from 2019 to June 2023, 106 patients with gastritis-like forms of primary NHL, adenocarcinoma and SRCC of the stomach were analyzed. Complex endoscopic study included examination in the modes of white light, magnification, narrow-band imaging (NBI, BLI, LCI) was done.

Results. All patients were divided into three groups: MALT gastric lymphoma (38 patients, 35.8%), gastric adenocarcinoma (33 patients, 31.1%), and SRCC (35 patients, 33.1%). At MALT-lymphoma the tumor was localized in the antrum of the stomach (52.6%), adenocarcinoma and SRCC – in the body (45.5 and 60%). In the tumor structure in MALT-lymphoma of the stomach in 100% of cases multiple point areas of microdepressions and multicenter character of the lesion were determined. At adenocarcinoma – depressed area in the central part of tumor (45.5%), at SRCC – extended areas of microdepressions (51.4%) and multicentric character of lesions. At MALT-lymphoma the pit pattern in 63.2% is of "balloon" type, vascular – of tree-like type (84.2%). In adenocarcinoma the vascular pattern was of the loop-type (42.4%), in SRCC – of the corkscrew-type (74.3%). Demarcation line was observed only in adenocarcinoma (100%). At endosonographic study at MALT-lymphoma the tumor was coming from deep layers of mucous coat (100%), changes of regional lymph nodes (LN) were absent, at adenocarcinoma – from mucous membrane (100%), LN were not changed, at SRCC – submucous spread of tumor (100%), changes in LN (40%).

Conclusion. Complex endoscopic examination is necessary to improve the quality of endoscopic examination of malignant gastric-like tumors, to determine the depth of invasion and spread of the tumor process, to assess the regional lymph drainage.

Keywords: primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach, adenocarcinoma of the stomach, signet ring cell carcinoma of the stomach, early cancer, MALT-lymphoma, gastritis-like form of primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach, endoscopic diagnostics

For citation: Lozovaia VV, Malikhova OA, Tumanyan AO, Gusarova OA. Endoscopic criteria for early differential diagnosis of gastritis-like form of primary non-Hodgkin's lymphomas and gastric cancer: A prospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):357–364. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202363

увеличением размеров опухоли в редких случаях могут отмечаться такие осложнения, как перфорация СЖ, кровотечение из опухоли, постгеморрагическая анемия [2].

Ранее для стадирования первичных лимфом желудка в клинической практике использовалась система Lugano, являющаяся модифицированной версией системы стадирования Ann Arbor [9]. Однако в настоящее время наиболее предпочтительна в характеристике опухолевого поражения желудка при лимфоме Парижская система, позволяющая описать глубину инвазии опухоли и тем самым в будущем оценить эффект от проводимой лекарственной терапии [10].

Для описания эндоскопической картины опухолевого поражения при первичных НХЛ желудка в России используется классификация, разработанная в отделении эндоскопии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Б.К. Поддубным и А.А. Машаловым в 1981 г. и усовершенствованная в 2010 г. О.А. Малиховой и И.В. Поддубной, согласно которой выделяются 6 макроскопических форм первичных НХЛ желудка:

- 1) гастритоподобный вариант;
- 2) язвенно-инфильтративная;
- 3) инфильтративная;
- 4) экзофитная;
- 5) язвенная;
- 6) смешанная [11].

Гастритоподобный вариант первичных НХЛ желудка является наиболее сложным как для клинической, так и эндоскопической диагностики в связи с отсутствием специфических клинических проявлений заболевания и ярко выраженных изменений СО желудка в зоне опухоли при осмотре в режиме белого света, что делает необходимым проведение комплексного эндоскопического исследования с применением всех уточняющих методов эндоскопической диагностики вне зависимости от направительного диагноза пациента [12–15].

По эндоскопической картине изменения СО в зоне опухоли, характерные для гастритоподобной формы первичных НХЛ желудка, мимикрируют под неспецифические воспалительные изменения СО, а также под различные макроскопические варианты рака желудка, в частности инфильтративную форму перстневидно-клеточного рака (ПКР) [12].

Первичные НХЛ желудка в сравнении с другими злокачественными поражениями желудка являются редко встречающимися опухолями, в связи с чем вызывают большие сложности в интерпретации эндоскопической картины и установке истинного диагноза, что приводит к неправильной тактике лечения данной категории пациентов [16].

Благодаря техническому усовершенствованию эндоскопического оборудования, появлению новых методов уточ-

Информация об авторах / Information about the authors

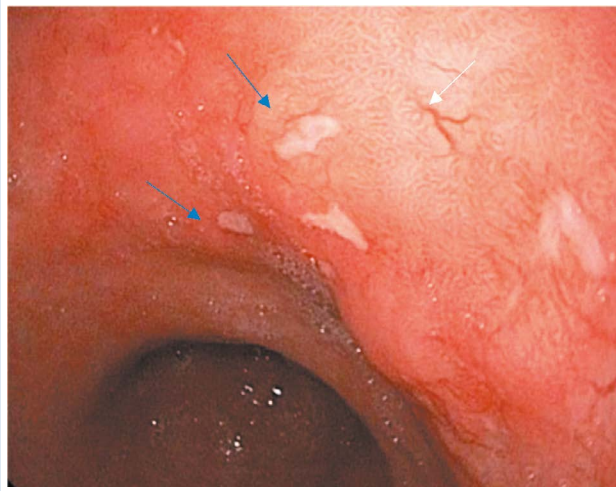
Туманян Армен Овикович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: tumanyan.armen.o@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5863-5197

Гусарова Ольга Андреевна – врач – ординатор-эндоскопист отд. эндоскопии Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: o.a.gusarova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6179-1115

Armen O. Tumanyan – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: tumanyan.armen.o@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5863-5197

Olga A. Gusarova – Medical Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6179-1115

Рис. 1. Гастритоподобный вариант (форма) первичных НХЛ желудка по типу эрозивного гастрита при осмотре в режиме белого света: определяется плоско-возвышающаяся опухолевая инфильтрация с гиперемированной разрыхленной поверхностью, со множественными эрозированными участками неправильной формы, покрытые налетом фибрина (обозначены синими стрелками). В структуре опухоли определяются извитые микрососуды древовидного типа (обозначены белой стрелкой).
Fig. 1. Gastritis-like form of primary non-Hodgkin's lymphomas (NHL) of the stomach by the type of erosive gastritis which viewed in white light mode: A flat-towering tumor infiltration is determined, with a hyperemic loosened surface, with multiple eroded areas, irregular in shape, covered with a coating of fibrin (indicated by blue arrows). In the structure of the tumor, convoluted microvessels of a tree type are determined (indicated by a white arrow).



няющей эндоскопической диагностики стало возможным на этапе проведения эзофагогастродуоденоскопии выявлять минимальные изменения СО, предопухолевую патологию и ранние формы злокачественных опухолей желудка [11, 17, 18]. Однако, несмотря на достигнутые результаты в диагностике и лечении онкологических заболеваний, ежегодно во всем мире отмечается неуклонная тенденция к росту числа новых выявленных случаев рака желудка и первичных НХЛ желудка на поздних стадиях болезни, что отражается в высоких показателях смертности от злокачественных новообразований желудка [19].

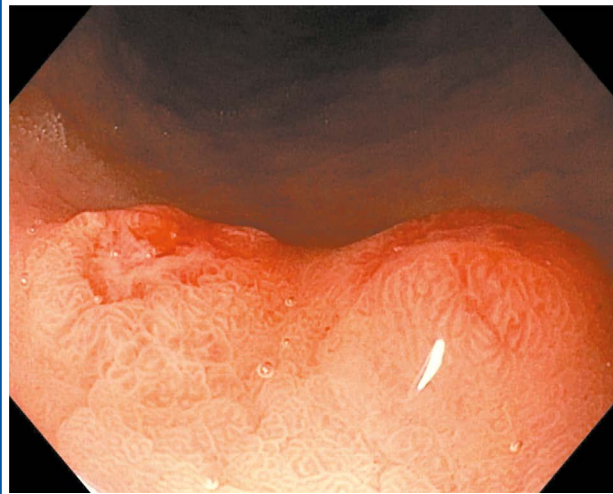
Вопрос дифференциальной эндоскопической диагностики первичных НХЛ желудка и рака желудка мало изучен. В зарубежной и отечественной литературе встречаются единичные клинические наблюдения пациентов с диагнозом первичной НХЛ желудка, а также случаи одновременного поражения желудка первичной НХЛ и раком желудка, что делает необходимым проведение исследования, посвященного изучению критериев эндоскопической дифференциальной диагностики первичных НХЛ желудка (в частности, гастритоподобного варианта) и рака желудка на ранних стадиях болезни [20–23].

Цель исследования – выявить и изучить основные эндоскопические дифференциально значимые критерии, характерные и отличающие гастритоподобный вариант первичных НХЛ желудка от аденокарциномы (АК) и ПКР желудка.

Материалы и методы

В проспективном исследовании проанализированы данные комплексной эндоскопической диагностики 106 пациентов с диагнозами: первичная НХЛ, АК и ПКР желудка. Всем пациентам выполнено комплексное эндоскопическое исследование, включающее осмотр в режимах белого света, увеличения, узкоспектральной визуализации (NBI, BLI, LCI), сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения. Каждое исследование сопровождалось обязательным взятием биопсийного материала методами щипцовой и глубокой ступенчатой биопсии для проведения морфологического исследования. Всем пациентам также было выполнено ультразвуковое эндоскопическое исследование (ЭУС, или эндосонография) с помощью

Рис. 2. АК антрального отдела желудка при осмотре в режиме белого света: определяются два рядом расположенных плоско-возвышающихся эпителиальных образования, овальной формы, с нерегулярным ЯР на верхушке образований, усиленным МСР.
Fig. 2. Adenocarcinoma of the antrum of the stomach which viewed in white light mode: Two adjacent flat-towering epithelial formations are determined, oval in shape, with an irregular pit pattern at the top of the formations, with an enhanced microvascular pattern.



видеоэзогастроскопов с радиальным типом сканирования с целью оценки глубины инвазии опухоли и вовлечения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) в опухолевый процесс.

Оценка эндоскопической картины выявленных изменений определялась по следующим критериям – локализация, размеры, макроскопический тип опухоли, характер поверхности опухоли, особенности архитектоники микрососудистого и ямочного рисунков (МСР и ЯР соответственно), эластичность и подвижность тканей, наличие или отсутствие демаркационной линии, состояние окружающей СО, эндосонографические особенности.

Результаты

По результатам морфологического исследования все пациенты (106 пациентов, 100%) разделены на 3 группы: MALT-лимфома желудка (38 пациентов, 35,8%), АК желудка (33 пациента, 31,1%) и ПКР желудка (35 пациентов, 33,1%). В исследование включены 59 (55,7%) женщин и 47 (44,3%) мужчин, возраст которых варьировал от 22 до 82 лет.

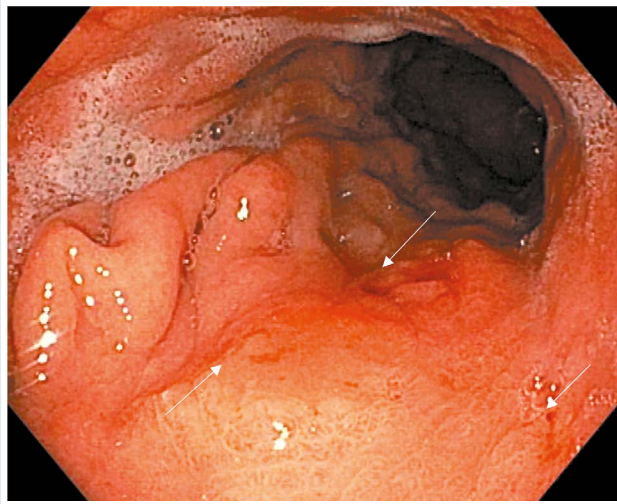
Локализация опухолей. По локализации опухоли MALT-лимфома желудка в 52,6% наблюдений (20 пациентов) определялась в антральном отделе, в 15,8% (6 пациентов) – в нижней трети тела и антральном отделе желудка, в 26,3% (10 пациентов) – в теле желудка и в 5,3% – в проксимальном отделе желудка; при АК опухоль определялась преимущественно в теле желудка – в 45,5% наблюдений (15 пациентов), в 36,4% наблюдений (12 пациентов) – в антральном отделе желудка, в 6,1% (2 пациента) – в пилорическом отделе и в 12,0% (4 пациента) – в проксимальном отделе желудка; при ПКР опухоль локализовалась преимущественно в теле желудка – в 60,0% наблюдений (21 пациент), в 20,0% (7 пациентов) опухоль занимала все отделы желудка, в 11,4% (4 пациента) – в теле и проксимальном отделе желудка и в 8,6% наблюдений (3 пациента) – в антральном отделе желудка.

Размеры и протяженность опухолевой инфильтрации. Указанные параметры варьировались – от 1 до 4 см при первичных НХЛ и АК желудка, наиболее крупные варианты опухоли встречались у пациентов с ПКР желудка.

Макроскопический тип опухоли. При осмотре в режиме белого света гастритоподобная форма MALT-лимфомы желудка в 89,5% наблюдений (34 пациента) определялась в виде множественных плоско-возвышающихся участков опухолевой инфильтрации с гиперемированной поверхностью, чередующихся с участками визуально неизменной СО бледно-розового цвета. В 10,5% наблюдений (4 пациента)

Рис. 3. ПКР желудка при осмотре в режиме белого света: в теле желудка отмечается утолщение задней стенки и большой кривизны за счет подслизистой опухолевой инфильтрации. Поверхность опухоли гиперемированная, в структуре опухоли определяются извитые микрососуды и точечные эрозии (обозначены белыми стрелками).

Fig. 3. Signet ring cell carcinoma of the stomach which viewed in white light mode: In the body of the stomach, there is a thickening of the posterior wall and a large curvature due to submucosal tumor infiltration. The surface of the tumor is hyperemic, convoluted microvessels and point erosions are determined in the structure of the tumor (indicated by white arrows).



опухоль представлена плоскими не возвышающимися над поверхностью СО участками белесоватого цвета. В 47,4% наблюдений (18 пациентов) в структуре опухоли определялись белесоватого цвета рубцовые изменения. В 71,1% наблюдений (27 пациентов) в структуре опухоли определялись линейные и точечные эрозированные участки. В 13,2% наблюдений (5 пациентов) поверхность опухоли была покрыта густым налетом слизи. В 100% наблюдений (38 пациентов) отмечался мультицентричный характер поражения желудка в виде чередования измененных и визуально свободных от опухолевого поражения участков СО (рис. 1).

При АК желудка при осмотре в режиме белого света опухоль в 100% наблюдений (33 пациента) определялась в виде единичных плоско-возвышающихся эпителиальных образований, размерами до 2,0 см в диаметре, с гиперемированной разрыхленной поверхностью (рис. 2).

При ПКР желудка в 100% наблюдений (35 пациентов) отмечался мультицентричный характер поражения в виде чередования участков подслизистой опухолевой инфильтрации, измененной СО в зоне опухоли и свободной от опухолевого поражения слизистой. В 85,7% наблюдений (30 пациентов) опухоль определялась в виде плоско-возвышающихся участков с разрыхленной поверхностью, с гиперемированным (65,7%, 23 пациента) или белесоватым оттенками (20%, 7 пациентов); в 14,3% наблюдений (5 пациентов) – в виде плоских участков, бледно-розового цвета, не отличающихся от свободной от опухолевого поражения СО. В 100% наблюдений (35 пациентов) в структуре опухоли определялись рубцовые изменения белесоватого цвета. В 37,1% наблюдений (13 пациентов) в структуре опухоли выявлены эрозированные участки (рис. 3).

Характер поверхности опухоли. При осмотре в режиме увеличения и сочетанного осмотра в режимах увеличения и узкоспектральной визуализации в структуре опухоли при гастритоподобном варианте MALT-лимфомы желудка в 100% наблюдений (38 пациентов) отмечались множественные отдельные точечные углубления (участки микродепрессии), расположенные в непосредственной близости друг от друга, но не сливающиеся. При АК желудка в 45,5% наблюдений (15 пациентов) в центральной части плоско-возвышающегося образования определялся участок депрессии. Поверхность опухоли при ПКР желудка характеризовалась неровным характером рельефа в 85,7% наблюдений (30 па-

Рис. 4. Гастритоподобный вариант (форма) первичных НХЛ желудка по типу эрозивного гастрита при осмотре в узкоспектральном режиме (NBI): в структуре опухоли определяются атрофические изменения (обозначены синей стрелкой); нарушение ЯР в виде расширения, удлинения и деформации ямок по типу «воздушного шара» (обозначены белыми стрелками) и недифференцируемые изменения в участках, покрытых налетом фибрина, что соответствует области эрозированных участков (обозначены красной стрелкой); древовидного типа изменения СР (обозначены желтой стрелкой).

Fig. 4. Gastritis-like form of primary NHL of the stomach by the type of erosive gastritis which viewed in a narrow-spectrum mode (NBI): In the structure of the tumor, atrophic changes are determined (indicated by a blue arrow); a violation of the pitting pattern in the form of expansion, elongation and deformation of the fossae in the form of a "balloon" (indicated by white arrows) and non-differentiated changes in areas covered with fibrin plaque, which corresponds to the area of eroded areas (indicated with a red arrow); tree-like changes in the vascular pattern are determined (indicated by a yellow arrow).



циентов) и множественными протяженными участками депрессии в структуре опухоли в 51,4% наблюдений (18 пациентов).

Особенности архитектуры ЯР и МР. При осмотре в режимах близкого фокуса, увеличения, узкоспектральной визуализации (NBI, BLI, LCI), сочетанного осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения в структуре опухоли при гастритоподобном варианте MALT-лимфомы желудка отмечалось 3 варианта изменений ЯР:

- 1) изменения ЯР, напоминающие «воздушный шар», в виде расширения, удлинения ЯР, с сохранением структуры и контуров ямок, крипты эпителия которых больше неизменной СО (63,2% наблюдений, 24 пациента);
- 2) деструкция желудочных ямок – полное/частичное исчезновение эпителия крипт желудка, неравномерность распределения ямок, характеризующихся различной формой и размерами (36,8% наблюдений, 14 пациентов);
- 3) атрофические изменения белесоватого цвета (47,4% наблюдений, 18 пациентов).

Атрофические изменения ЯР определялись только в сочетании с 1-м (34,2% наблюдений, 13 пациентов) или 2-м (65,8% наблюдений, 25 пациента) типами изменений ЯР. В 52,6% наблюдений (20 пациентов) отмечалась тенденция к увеличению размеров паттернов и их сливанию по направлению от периферии (область опухолевой инфильтрации глубоких слоев слизистой слоя) к центральной части опухоли (эпителий СО).

Для МР при гастритоподобном варианте MALT-лимфомы желудка также выделены 3 возможных варианта изменений:

- 1) древовидный тип, встречающийся в 84,2% наблюдений (32 пациента), напоминающий ствол дерева с отходящими от него ветками, характеризующийся множественными извитыми ангиолированными микрососудами разного диаметра;
- 2) линейный тип – единственный сосуд, характеризующийся более крупными размерами (по сравнению с сосудами древовидного типа), с четкими ровными контурами, глупым диаметром на всем протяжении микрососуда, встречающийся в 15,8% наблюдений (6 пациентов);
- 3) недифференцируемый вариант, определялся в 71,1% наблюдений (27 пациентов), формируется в результате сли-

Рис. 5. АК антрального отдела желудка при осмотре в узкоспектральном режиме (NBI): отмечается четкая граница в виде демаркационной линии между опухолевой тканью и неизменной СО желудка (обозначена белой стрелкой). ЯР в центральной части опухоли не дифференцируется (обозначен синей стрелкой), на периферии образования – нерегулярные, паттерны изогнутые, деформированные (обозначены красной стрелкой).

Fig. 5. Adenocarcinoma of the antrum of the stomach which viewed in a narrow-spectrum mode (NBI): There is a clear border in the form of a demarcation line between the tumor tissue and the unchanged gastric mucosa (indicated by a white arrow). The pit pattern in the central part of the tumor is not differentiated (indicated by a blue arrow), on the periphery of the formation it is irregular, the patterns of which are curved, deformed (indicated by a red arrow).

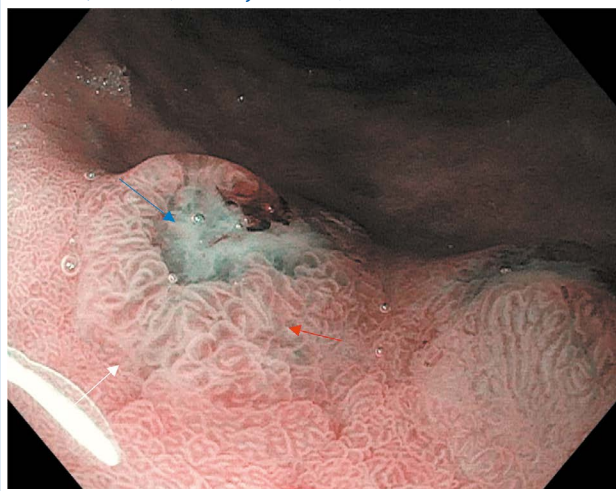
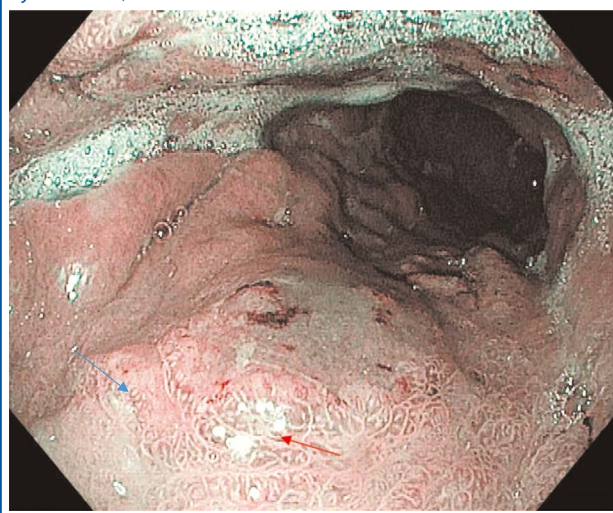


Рис. 6. ПКР тела желудка при осмотре в узкоспектральном режиме (NBI): в структуре опухоли отмечается чередование участков визуально неизменной СО с участками изменений по типу расширения желудочных полей, удлинения паттернов (обозначено красной стрелкой) и аморфных недифференцируемых участков (обозначено синей стрелкой).

Fig. 6. Signet ring cell carcinoma of the body of the stomach when examined in a narrow-spectrum mode (NBI): In the structure of the tumor, there is an alternation of areas of visually unchanged mucous membrane with areas of changes in the type of expansion of gastric fields, elongation of patterns (indicated by a red arrow) and amorphous non-differentiated areas (indicated by a blue arrow).



ния нескольких микрососудов в единую недифференцируемую площадку (наблюдается в эрозированных участках опухоли) и только в сочетании с 1-м (65,8% наблюдений, 25 пациентов) или 2-м (5,3% наблюдений, 2 пациента) типами изменений сосудистого рисунка (СР); рис. 4.

При АК желудка в 100% наблюдений (33 пациента) в структуре опухоли ЯР был представлен нерегулярными, деформированными, изогнутыми паттернами, с расширенной промежуточной частью крипт на периферии образования и недифференцируемым аморфным ЯР в центральной части опухоли. МР характеризовался множественными извитыми, неравномерно расширенными микрососудами, различной формы и размеров:

1) сетчатый тип – в виде множественных извитых микрососудов, напоминающих тонкую сеть (27,3% наблюдений, 9 пациентов);

2) петлевой тип (42,4% наблюдений, 14 пациентов);

3) прерывистый тип (30,3% наблюдений, 10 пациентов); рис. 5.

Для ПКР желудка в 100% наблюдений (35 пациентов) отмечалось чередование участков визуально неизменной СО с регулярным неизменным ЯР при локализации опухолевой инфильтрации в глубоких слоях подслизистого слоя и участков измененного ЯР при распространении опухоли на глубокие слои слизистого слоя и эпителий СО:

1) в виде расширения желудочных полей, удлинения паттернов и приобретения ими вытянутой формы;

2) аморфного ЯР.

МСР в структуре опухоли представлен аномальными извитыми микрососудами, с участками диффузного кровенаполнения штопорообразного (74,3% наблюдений, 26 пациентов) и сетчатого типов – в виде множественных извитых микрососудов, напоминающих тонкую сеть (25,7% наблюдений, 9 пациентов); рис. 6.

Эластичность и подвижность тканей. Для гастритоподобной формы MALT-лимфомы желудка в 100% наблюдений (38 пациентов) характерно сохранение подвижности, мягкости и эластичности тканей желудка в зоне опухоли, а также повышенная контактная кровоточивость при инструментальной пальпации. При АК желудка в случаях локализации опухоли в пределах слизистого и подслизистого слоев подвижность тканей была сохранена (93,9% наблюдений, 31 пациент), при инвазии опухоли в мышечный слой – снижена (6,1% наблюдений, 2 пациента). При ПКР желудка в 100% наблюдений (35 пациентов) отмечается выраженная ригидность СЖ в зоне опухоли.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от глубины инвазии опухоли и морфологического типа опухоли
Table 1. Distribution of patients by the depth of tumor invasion and the morphological type of the tumor

Морфологический тип опухоли	Глубина инвазии опухоли					Общее число пациентов
	Tis	T1a	T1b	T2	T3	
MALT-лимфома	0 (0%)	12 (11,3%)	17 (16,1%)	9 (8,5%)	0 (0%)	38 (35,9%)
АК	2 (1,9%)	22 (20,7%)	7 (6,6%)	2 (1,9%)	0 (0%)	33 (31,1%)
ПКР	0 (0%)	4 (3,8%)	1 (0,9%)	16 (15,1%)	14 (13,2%)	35 (33,0%)
Всего	2 (1,9%)	38 (35,8%)	25 (23,6%)	27 (25,5%)	14 (13,2%)	106 (100%)

Демаркационная линия является условной визуальной границей между опухолевой тканью и неизменной прилежащей СО. При гастритоподобной варианте MALT-лимфомы и ПКР желудка демаркационная линия не выражена в 100% наблюдений (у 38 и 35 пациентов соответственно). При АК желудка в 100% наблюдений (33 пациента) визуализировалась четкая демаркационная линия белесоватого цвета (см. рис. 5).

Окружающая фоновая СО. Для детальной оценки ЯР и МСР окружающей СО исследование проводилось в режимах увеличения и сочетанного осмотра в режимах увеличения и узкоспектральной визуализации. При гастритоподобном варианте MALT-лимфомы желудка в 100% наблюдений (38 пациентов) отмечалось нарушение ЯР в виде расширения ямок, появление плотных борозд белесоватого цвета, появление плотных борозд белесоватого цвета,

Таблица 2. Особенности макроскопической картины гастритоподобного варианта первичных НХЛ, АК и ПКР желудка
Table 2. Gross patterns of the gastritis-like variant of primary NHL, adenocarcinoma, and signet ring cell carcinoma of the stomach

Эндоскопические дифференциально-значимые признаки	Морфологический тип опухоли		
	MALT-лимфома (гастритоподобный вариант/форма первичных НХЛ желудка)	АК	ПКР
Локализация	Антральный отдел желудка (52,6%)	Тело желудка (45,5%); антральный отдел (36,4%)	Тело желудка (60,0%); все отделы желудка (20,0%)
Размеры	1–4 см	1–4 см	>1–4 см
Макроскопический тип опухоли	Множественные плоско-возвышающиеся участки опухолевой инфильтрации, с гиперемированной разрыхленной поверхностью, чередующиеся с участками визуально неизменной СО бледно-розового цвета (89,5%); мультицентричный характер поражения (100%); рубцовые изменения в структуре опухоли (47,4%); эрозии в структуре опухоли (71,1%)	Единичные плоско-возвышающиеся эпителиальные образования с гиперемированной разрыхленной поверхностью	Мультицентричный характер поражения в виде плоско-возвышающихся участков с разрыхленной поверхностью (85,7%); гиперемированной поверхности опухоли (65,7%); рубцовых изменений в структуре опухоли (100%); эрозии в структуре опухоли (37,1%)
Характер поверхности опухоли	Множественные точечные микродепрессии в структуре опухоли (100%)	Участок депрессии в центральной части опухоли (45,5%)	Неровный тип поверхности (85,7%) – множественные протяженные участки депрессии в структуре опухоли (51,4%)
Особенности архитектуры ЯР	По типу «воздушного шара» (63,2%); деструкция желудочных ямок – полное/частичное исчезновение эпителия крипт желудка, неравномерность распределения ямок, характеризующихся различной формой и размерами (36,8%); атрофические изменения (47,4%)	Нерегулярный, деформированные, изогнутые паттерны, с расширенной промежуточной частью крипт на периферии образования и недифференцируемый аморфный ЯР в центральной части опухоли (100%)	Расширения желудочных полей, удлинения паттернов и приобретение ими вытянутой формы (100%); аморфный ЯР (100%)
Особенности архитектуры МР	Древовидный тип (84,2%); линейный тип (15,8%); недифференцируемый вариант (71,1%)	Сетчатый тип (27,3%); петлевой тип (42,4%); прерывистый тип (30,3%)	Штопорообразный тип (74,3%); сетчатый тип (25,7%)
Эластичность и подвижность тканей	Сохранена (100%)	Сохранена (93,9%)	Выраженная ригидность (100%); ограничение подвижности (100%)
Демаркационная линия	Не выражена	Четкая	Не выражена
Состояние окружающей СО	Воспалительные изменения (100%); атрофические изменения (73,7%)	Воспалительные изменения (54,5%); атрофические изменения (45,5%)	Воспалительные изменения (82,9%); атрофические изменения (17,1%)
Эндоскопическая картина	Гипоэхогенная структура (100%); исходит из глубоких слоев слизистого слоя (100%); мультицентричность поражения (100%); толщина стенок 4–12 мм; локализация в пределах СО (11,3%); распространение на подслизистый слой (16,1%); распространение на мышечный слой (8,5%); отсутствие изменений ЛУ	Гипоэхогенная структура (100%); исходит из СО; толщина стенок 1–9 мм; локализация в пределах СО (22,6%); распространение на подслизистый слой (6,6%); распространение на мышечный слой (1,9%); отсутствие изменений ЛУ	Гипоэхогенная структура (100%); распространяется по подслизистому слою (100%); толщина стенок до 20 мм; мультицентричность поражения (100%); распространение на СО (3,8%); в пределах подслизистого слоя (0,9%); распространение на мышечный слой (15,1%); распространение на субсерозный слой (13,2%); поражение регионарных ЛУ (40%)

отсутствие регулярного четкого МСР и собирательных нул, что патоморфологически соответствовало воспалительным изменениям и разрушением поверхностного эпителия. В 73,7% наблюдений (28 пациентов) наблюдались выраженные нарушения ЯР, что соответствовало атрофическим изменениям СО. При АК в 54,5% наблюдений (18 пациентов) и ПКР желудка в 82,9% наблюдений (29 пациентов) окружающая СО характеризовалась регулярным ЯР и МСР и атрофическими изменениями в 45,5 и 17,1% наблюдений (15 и 6 пациентов) соответственно.

Эндоскопическая картина. При гастритоподобном варианте MALT-лимфомы желудка в 100% наблюдений (38 пациентов) опухоль исходила из глубоких слоев слизистого слоя, локально распространялась на эпителий СО. В связи с мультицентричным характером поражения при ЭУС-исследовании отмечалось неравномерное вовлечение участков слизистого и подслизистого слоев СЖ в опухолевый процесс. В зоне опухоли отмечалось утолщение СЖ от

4 до 12 мм за счет гипоэхогенного образования, исходящего из глубоких слоев слизистого слоя с локализацией в пределах СО в 11,3% наблюдений (12 пациентов), с распространением на подслизистый слой СЖ – в 16,1% наблюдений (16 пациентов), и в 8,5% наблюдений (9 пациентов) – на мышечный слой СЖ. Дифференцировка остальных слоев СЖ в зоне опухоли была сохранена. При гастритоподобном варианте MALT-лимфомы желудка специфические изменения регионарных ЛУ отсутствовали. При АК отмечалось утолщение СЖ за счет гипоэхогенного образования, исходящего и локализованного в пределах СО в 22,6% наблюдений (24 пациента), распространяющегося на подслизистый слой – в 6,6% наблюдений (7 пациентов) и на мышечный слой – в 1,9% наблюдений (2 пациента). Дифференцировка слоев в зоне опухоли отсутствовала, регионарные ЛУ в 100% наблюдений (33 пациента) не изменены. Максимальная толщина СЖ в зоне опухоли составляла 9 мм. Для ПКР желудка характерен мультицентричный, преимущественно

подслизистый характер распространения опухоли, что при ЭУС-исследовании определялось в виде утолщения подслизистого и локально слизистого слоев СЖ. В 100% наблюдений (35 пациентов) отмечалось утолщение подслизистого слоя на всем протяжении опухолевой инфильтрации. В 3,8% наблюдений (4 пациента) отмечалось распространение опухоли на СО, в 0,9% (1 пациент) опухоль локализовалась в пределах подслизистого слоя, в 15,1% (16 пациентов) распространялась на мышечный слой и в 13,2% (14 пациентов) – на субсерозный слой СЖ. Толщина стенок в области опухоли составляла от 7 до 20 мм. При ПКР в 40% наблюдений (14 пациентов) отмечалось поражение регионарных ЛУ, характеризующихся гипоехогенной структурой, овальной формой, размерами от 5 до 10 мм в диаметре. Результаты ЭУС-исследования представлены в табл. 1.

На основании комплексного эндоскопического исследования 106 пациентов с гастритоподобными вариантами злокачественного поражения желудка – первичной НХЛ, АК и ПКР желудка – выделены основные дифференциально значимые особенности эндоскопической картины, характерные для каждого отдельного вида неоплазий (табл. 2).

Заключение

Ежегодно во всем мире отмечается неуклонная тенденция к росту числа новых выявленных случаев рака желудка и первичных НХЛ желудка, что, вероятнее всего, обусловлено появлением скрининговых программ, нацеленных на выявление предопухолевой и ранней опухолевой патологии, усовершенствование методов дифференциальной эндоскопической диагностики и повышенной онкологической настороженностью врачей-клиницистов. Однако, несмотря на достигнутые результаты в диагностике предопухолевой патологии и ранних форм злокачественных опухолей желудка, сохраняются сложности в интерпретации эндоскопической картины гастритоподобных вариантов поражения желудка, в частности гастритоподобного варианта первичных НХЛ, АК и ПКР желудка. Наибольшую сложность в эндоскопической диагностике представляют гастритоподобные злокачественные поражения желудка в связи с отсутствием специфических изменений архитектуры ЯР и СР в структуре опухоли при осмотре в режиме белого света, что приводит к неправильной интерпретации полученных результатов. Проведение комплексного эндоскопического исследования с применением всех уточняющих методов эндоскопической диагностики – узкоспектральная визуализация (NBI, BLI, LCI), сочетанный ос-

мотр в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения, ЭУС-исследование – позволяет выявлять минимальные изменения ЯР и СР в зоне опухоли, характерные для каждого отдельного вида неоплазий, что способствует своевременной установке онкологического диагноза.

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

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

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (протокол №3262 от 13.04.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Blokhin National Medical Research Center of Oncology (protocol №3262 of 13.04.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Papaxoinis G, Papageorgiou S, Rontogianni D, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: A clinicopathologic study of 128 cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG). *Leuk Lymphoma*. 2006;47:2140-6. DOI:10.1080/10428190600709226
- Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2011;17(6):697-707. DOI:10.3748/wjg.v17.i6.697
- Vlăduț C, Ciocîrlan M, Costache, et al. Is mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma an infectious disease? Role of *Helicobacter pylori* and eradication antibiotic therapy (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(4):3546-53. DOI:10.3892/etm.2020.9031
- Feldman M, Lawrence JB. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 10th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015; 473-7.
- Sugita S, Iijima T, Furuya S, et al. Gastric T-cell lymphoma with cytotoxic phenotype. *Pathol Int*. 2007;57(2):108-14. DOI:10.1111/j.1440-1827.2006.02065.x
- Bhandari A, Crowe SE. *Helicobacter pylori* in Gastric Malignancies. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(6):489-96. DOI:10.1007/s11894-012-0296-y
- Gisbert JP, Calvet X. Review article: common misconceptions in the management of *Helicobacter pylori*-associated gastric MALT-lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(9):1047-62. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04839.x
- Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol*. 1996;178(2):122-7. DOI:10.1002/(SICI)1096-9896(199602)178:2<122::AID-PATH486>3.0.CO;2-D
- Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BM, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 2010;60(6):747-58. DOI:10.1136/gut.2010.224949
- Ruskoné-Fourmestreaux A, Dragosics B, Morgner A, et al. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut*. 2003;52(6):912-3. DOI:10.1136/gut.52.6.912
- Малихова О.А. Современная стратегия комплексной эндоскопической диагностики и мониторинг неходжкинских лимфом желудка. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010 [Malikhova OA. Sovremennaya strategiya kompleksnoi endoskopicheskoi diagnostiki i monitoring nekhodzhkinskikh limfom zheludka. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2010 (in Russian)].
- Kelessis NG, Vassilopoulos PP, Tsamakidis KG, et al. Is gastroscopy still a valid diagnostic tool in detecting gastric MALT lymphomas? A dilemma beyond the eye. Mucosa-associated lymphoid tissue. *Surg Endosc*. 2003;17(3):469-74. DOI:10.1007/s00464-002-8544-0
- Nonaka K, Ishikawa K, Arai S, et al. A case of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in which magnified endoscopy with narrow band imaging was useful in the diagnosis. *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4(4):151-6. DOI:10.4253/wjge.v4.i4.151
- Deng P, Min M, Ma CY, Liu Y. Linked color imaging technology for diagnosis of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(22):2759-60. DOI:10.4103/0366-6999.214137
- Mehra M, Agarwal B. Endoscopic diagnosis and staging of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24(5):623-6. DOI:10.1097/MOG.0b013e32830bf80f

16. Iftikhar J, Siddique MZ, Saqib M, et al. Gastric lymphoma: severe gastric outlet obstruction warranting stent placement. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022;32(8):S150-2. DOI:10.29271/jcpsp.2022.Supp2.S150
17. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology.* 1982;82(2):228-31. PMID:7054024
18. Chiarello MM, Fico V, Pepe G, et al. Early gastric cancer: A challenge in Western countries. *World J Gastroenterol.* 2022;28(7):693-703. DOI:10.3748/wjg.v28.i7.693
19. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660
20. Murakami T, Shoji T, Suzuki K, et al. Simultaneous occurrence of early gastric carcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the omentum. *Case Rep Gastroenterol.* 2014;8(1):101-6. DOI:10.1159/000362158
21. Suwa T, Uotani T, Inui W, et al. A case of signet ring cell carcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach diagnosed simultaneously via magnifying endoscopy with narrow-band imaging. *Clin J Gastroenterol.* 2021;14(2):453-9. DOI:10.1007/s12328-020-01325-y
22. Peng T, Deng L, Wang Y, et al. Establishing an endoscopic diagnostic process system (M-system) for gastric MALT lymphoma of superficial-spreading type. *Jpn J Clin Oncol.* 2021;51(4):560-8. DOI:10.1093/jjco/hyaa242
23. Kawamura M, Abe S, Oikawa K, et al. Topographic differences in gastric micromucosal patterns observed by magnifying endoscopy with narrow band imaging. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(3):477-83. DOI:10.1111/j.1440-1746.2010.06527.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2023



Междисциплинарный подход к ведению онкогематологических пациентов с иммунодефицитом на примере клинических случаев

Л.Г. Бабичева^{✉1}, А.В. Лунцов², Г.Н. Хусаинова³, И.В. Поддубная¹

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

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

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

Аннотация

Иммунодефицит возникает, когда один или несколько компонентов иммунной системы не функционируют должным образом, вследствие чего организм теряет способность противостоять в первую очередь инфекционным агентам. Большинство случаев иммунодефицита у взрослых являются приобретенными (вторичными), однако нередки и врожденные дефекты иммунитета. Первичные иммунодефициты – это гетерогенная группа врожденных ошибок иммунитета, которые приводят к различным клиническим и лабораторным проявлениям. Напротив, вторичные иммунодефициты – это приобретенное снижение количества иммунных клеток и/или нарушение их функции, что чаще всего характеризуется снижением уровня антител. Вторичный иммунодефицит у пациентов с В-клеточными гематологическими злокачественными новообразованиями является распространенным состоянием, которое может быть обусловлено как самим гемобластомом, так и вторичными, связанными с противоопухолевой терапией причинами. Как это ни парадоксально, иммунодефицит, первоначально приписываемый вторичным причинам, может быть обусловлен не диагностированным ранее первичным иммунодефицитом. Ранняя диагностика иммунодефицита и оптимизация стратегий ведения пациента с мультидисциплинарным подходом являются ключом к обеспечению наиболее эффективных методов специфического лечения, а также снижению частоты осложнений и смертности, связанных с инфекцией. В статье обсуждаются клиническая практика, рекомендации и проблемы диагностики иммунодефицита, а также эффективность заместительной терапии иммуноглобулинами на примере клинических случаев.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, вторичный иммунодефицит, иммуноглобулины, Привиджен, В-клеточные лимфопролиферативные заболевания, инфекционные осложнения, лимфома, множественная миелома, хронический лимфолейкоз

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Лунцов А.В., Хусаинова Г.Н., Поддубная И.В. Междисциплинарный подход к ведению онкогематологических пациентов с иммунодефицитом на примере клинических случаев. Современная Онкология. 2023;25(3):365–372. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202446

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) обусловлены врожденными дефектами иммунитета, которые манифестируют, как правило, в детском возрасте, однако могут дебютировать развитием В-клеточного лимфопролиферативного заболевания во взрослой популяции.

Напротив, вторичные иммунодефициты (ВИД) представляют из себя приобретенное снижение количества и/или нарушение функции иммунных клеток. Наиболее распространенным типом ВИД является снижение уровня антител, возникающее вследствие основного заболевания или в качестве осложнения противоопухолевой терапии [1, 2]. В эпоху активного использования иммуномодулирующих биологических препаратов крайне актуальной является своевременная дифференциальная диагностика первичного и вторичного иммунодефицита, в проведении которой огромную роль играет мультидисциплинарный подход с привлечением врачей-иммунологов.

Манифестация иммунодефицита, как первичного, так и вторичного, может быть обусловлена перенесенной инфекцией, аутоиммунным процессом, лимфопролиферативным и солидным злокачественным новообразованием [3]. Исследование, посвященное клиническим дебютам подтвержденного ПИД, показало, что у большинства (68%) пациентов в анамнезе отмечены эпизоды инфекции [4]. Известно, что пациенты с ПИД подвергаются повышенному риску развития гематологических злокачественных новообразований и аутоиммунных нарушений [5, 6].

ВИД представляет собой гетерогенную группу состояний, которые возникают, когда иммунная система скомпрометирована ненаследственными факторами. Наиболее распространенный вариант ВИД характеризуется снижением уровня сывороточного иммуноглобулина (Ig), называется гипогаммаглобулинемией, или нарушением функции IgG, несмотря на нормальный или даже повышенный уровень

Информация об авторах / Information about the authors

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

Лунцов Алексей Владимирович – канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог, зав. Республиканским центром клинической иммунологии ГАУЗ РКБ. ORCID: 0000-0003-2552-2107

Хусаинова Гульнара Наилевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии №2 ГАУЗ «РКБ им. проф. М.З. Сигала». ORCID: 0000-0003-1916-9925

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

Alexey V. Luntsov – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-2552-2107

Gulnara N. Khusainova – Cand. Sci. (Med.), Sigal Republican Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0003-1916-9925

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

An interdisciplinary approach to the management of oncohematological patients with immunodeficiency: clinical cases. A review

Lali G. Babicheva^{✉1}, Alexey V. Luntsov², Gulnara N. Khusainova³, Irina V. Poddubnaya¹

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

²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

³Sigal Republican Clinical Oncology Dispensary, Kazan, Russia

Abstract

Immunodeficiency occurs when one or more immune system components do not function properly, resulting in the body's inability to resist mostly infectious agents. Most cases of immunodeficiency in adults are acquired (secondary), but congenital immunodeficiencies are not uncommon. Primary immunodeficiencies are a heterogeneous group of innate immune errors that result in various clinical and laboratory manifestations. In contrast, secondary immunodeficiencies involve an acquired decrease in immune cell count and/or impairment of their function, commonly associated with an antibody level decrease. Secondary immunodeficiency in patients with B-cell hematological malignancies is a common condition attributed to both hematological malignancy and secondary antitumor therapy-related causes. Paradoxically, immunodeficiency, initially attributed to secondary causes, may be due to a previously undiagnosed primary immunodeficiency. Early diagnosis of immunodeficiency and optimization of management strategies with a multidisciplinary approach are critical to providing the most effective specific treatments and reducing the incidence of infection-related complications and mortality. The article addresses clinical practice, recommendations, and problems of immunodeficiency diagnosis and the effectiveness of immunoglobulin replacement therapy illustrated by clinical cases.

Keywords: primary immunodeficiency, secondary immunodeficiency, immunoglobulins, Privigen, B-cell lymphoproliferative diseases, infectious complications, lymphoma, multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia

For citation: Babicheva LG, Luntsov AV, Khusainova GN, Poddubnaya IV. An interdisciplinary approach to the management of oncohematological patients with immunodeficiency: clinical cases. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):365–372. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202446

антител, как, например, у пациентов с множественной миеломой – ММ [2, 7]. Вследствие гипогаммаглобулинемии пациенты с ВИД подвергаются более высокому риску развития опасных для жизни инфекций по сравнению со здоровой популяцией, таких как рецидивирующая синопульмональная инфекция, которая обычно обусловлена *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* [2].

Ключевые факты о ПИД и ВИД у пациентов с гемобластозами

Риск развития гемобластоза значительно увеличивается у взрослых пациентов с одним из вариантов ПИД – общей вариационной иммунной недостаточностью (ОВИН) [8, 9], и отсроченная его диагностика негативно сказывается на прогнозе из-за высокой частоты развития инфекционных осложнений с последующим нарушением режима противоопухолевой терапии и, как следствие, снижением ее эффективности [10]. Таким образом, пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями и лабораторными признаками иммунных аномалий, с наличием инфекций в анамнезе или без таковых должны быть обследованы на ОВИН и другие варианты ПИД до начала терапии. Это позволит своевременно модифицировать лечение и назначить адекватную сопроводительную терапию Ig с учетом выявленного ПИД.

В настоящее время приняты клинические критерии установления диагноза ПИД – ОВИН [11], которые следует использовать в клинической практике (табл. 1).

Учитывая высокий риск развития опухоли, представляется целесообразным скрининг на онкологические заболевания у пациентов с ПИД. Однако в настоящее время не существует консенсусных рекомендаций как по ранней диагностике, так и по последующему динамическому наблюдению за этими пациентами. Учитывая важность проблемы, некоторые исследователи даже предлагают специфическую гистологическую подклассификацию ПИД-ассоциированных лимфом [12].

Систематический обзор и метаанализ, включивший 48 исследований распространенности злокачественных новообразований у пациентов с ОВИН, показал, что общая распространенность злокачественных новообразований составляет 8,6% (790 случаев среди 8123 пациентов с ОВИН),

Таблица 1. Критерии постановки диагноза ОВИН
Table 1. Common variable immune deficiency diagnostic criteria

- ≥ 1 из следующих критериев:
 - повышенная подверженность инфекциям;
 - аутоиммунные проявления;
 - образование гранулем;
 - необъяснимая поликлональная лимфопролиферация;
 - ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи
- Выраженное снижение уровня IgG (в 2 повторных исследованиях на 2 SD от возрастной нормы, для взрослых – менее 4,5 г/л) и IgA с/без снижения уровня IgM
- ≥ 1 из следующих критериев:
 - неадекватный ответ на вакцинацию (и/или отсутствие изогемагглютининов);
 - малое количество переключенных В-клеток памяти (<70% от возрастной нормы)
- Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии
- Возраст >4 лет (симптомы могут дебютировать раньше)
- Отсутствие признаков глубокого нарушения Т-клеточного звена (наличие не более одного из трех критериев):
 - CD4+/мкл: 2–6 лет <300, 6–12 лет <250, старше 12 лет <200;
 - % наивных CD4+: 2–6 лет <25%, 6–16 лет <20%, старше 16 лет <10%;
 - Т-клеточная пролиферация отсутствует

из которых лимфома является лидером, доля которого достигает 40% среди всех опухолей [8].

В свою очередь, ВИД встречаются в 30 раз чаще врожденных ошибок иммунитета. Для онкогематологических пациентов ранняя настороженность в отношении развития ВИД и оценка иммунных функций в группах высокого риска являются ключом к разработке своевременной стратегии профилактики рецидивирующих инфекций, которые могут быть либо опасными для жизни, либо негативно влиять на непрерывность противоопухолевой терапии и качество жизни пациентов.

Известно, что различные классы противоопухолевых агентов (традиционные цитостатики – алкилирующие агенты и пуриновые аналоги, ряд таргетных препаратов с различными механизмами действия – табл. 2) оказывают негативное влияние на количество и функцию В-клеток. Незаменимая в настоящее время группа моноклональных антител, нацеленных на специфические эпитопы клеточной поверхности В-клеток (например, CD19, CD20, CD22, CD38 и CD52), снижает количество В-клеток или подавляет их функцию, в то время как ингибиторы тирозинкиназы Брутона (например, ибрутиниб) и фосфоинозитид-3-киназы

дельта (PI3Kδ; например, иделалисиб) влияют на выживаемость В-клеток за счет ингибирования рецептора В-клеток (BCR) или его сигнальных молекул. Другие усугубляющие иммунодефицит методы лечения включают ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), которые являются мощными супрессорами Т-клеток и т.д. [13].

Несмотря на наличие гематологического злокачественного новообразования, рецидивирующие, необычные, персистирующие или тяжелые инфекции зачастую являются для врачей-гематологов первым фактором, мотивирующим заподозрить ВИД [14]. Помимо наличия клинических проявлений ВИД для подтверждения диагноза требуются лабораторные тесты с измерением уровней Ig в сыворотке крови [2]. Одной из неудовлетворенных потребностей в области диагностики ВИД является отсутствие четкого консенсуса в отношении того, какие уровни IgG следует использовать для однозначного определения гипогаммаглобулинемии [7]. В недавнем экспертном консенсусном обзоре концентрация IgG в сыворотке крови <4 г/л определена как тяжелая гипогаммаглобулинемия, а уровень 4–6 г/л – как легкая гипогаммаглобулинемия [15].

Даже если инфекционные эпизоды редки или отсутствуют, следует рассмотреть необходимость оценки иммунной системы во время диагностики В-клеточного злокачественного новообразования, поскольку ранняя стратификация пациентов с высоким риском может предотвратить развитие тяжелых или рецидивирующих инфекций в процессе противоопухолевой терапии.

Для подтверждения ВИД в дополнение к определению уровня IgG в плазме рекомендуется функциональная оценка иммунного ответа на вакцинацию для подтверждения ВИД, особенно у пациентов с рецидивирующими инфекциями при нормальном уровне IgG [16]. Предыдущее использование внутривенных (ВВИГ) или подкожных Ig (ПКИГ) может исказить результаты ответа на вакцину. Поэтому рекомендуется подождать 3–6 мес после любого введения Ig [15]. В совокупности анализ истории болезни пациента и связанных с ним факторов риска, оценка уровней IgG и реакция на вакцинацию являются ключевыми неотъемлемыми частями диагностики ВИД у пациента с гемобластомом.

Таким образом, учитывая значимость обоих патологических состояний – иммунодефицит и гематологическое злокачественное новообразование, – важно, чтобы для диагностики и ведения этих пациентов использовался междисциплинарный подход.

Заместительная терапия Ig

Целью долгосрочной заместительной терапии Ig при ПИД является снижение частоты и тяжести инфекций и предотвращение долгосрочного ухудшения функции органов, а также улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL) детей, взрослых и пожилых людей с ПИД [17–24]. Первичный дефицит антител требует пожизненной заместительной терапии для снижения частоты и тяжести инфекций. Критерием эффективности является достижение контроля над клиническими проявлениями и достижение адекватного уровня IgG более 7 г/л непосредственно перед следующей инфузией.

Заместительная терапия Ig при ВИД доказала свою эффективность в устранении гипогаммаглобулинемии и снижении частоты развития инфекций у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [13]. В нескольких рекомендациях предполагается, что назначение Ig следует рассматривать только после того, как антибактериальные препараты доказали свою неэффективность [2]. Однако в клинической практике это решение основывается, как правило, на клинической картине и наличии в анамнезе тяжелых инфекций [25]. Если на момент постановки диагноза гематологического злокачественного новообразования гуморальная иммунная система демонстрирует значительную дисфункцию, может быть рассмотрено профилактическое использование Ig, например при высоком риске инфекций у пациентов с ММ, ХЛЛ или лимфомой [26, 27].

Таблица 2. Противоопухолевая терапия, ассоциированная с развитием ВИД у пациентов с хроническим лимфолейкозом, ММ и неходжкинской лимфомой (адаптировано [13])
Table 2. Antitumor therapy associated with secondary immunodeficiencies in patients with chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, and non-Hodgkin's lymphoma (adapted from [13])

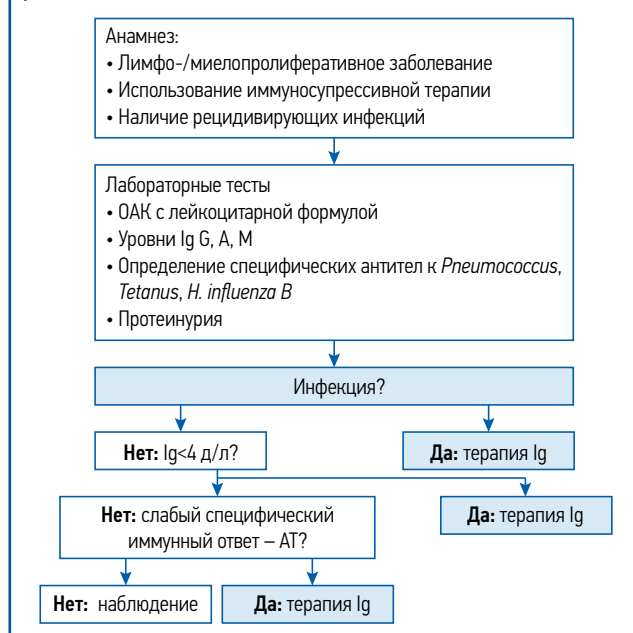
Группа	Механизм	Препарат	Мишень
Моноклональные антитела, нацеленные на антигены поверхности В-клеток	Подавляют В-клетки	Ритуксимаб Обинутузумаб Офатумумаб Велтузумаб Даратумумаб Изатуксимаб Алемтузумаб Милатумумаб	CD20 CD20 CD20 CD20 CD38 CD38 CD52 CD74
	Ингибируют активацию В-клеток	Эпратузумаб	CD22
Ингибиторы пути BCR	Ингибируют передачу сигналов от В-клеточных рецепторов	Ибрутиниб Иделалисиб	BCR PI3K
Ингибиторы BCL-2	Способствует апоптозу В-клеток	Венетоклакс	BCL-2
Пуриновые аналоги	Подавляют Т-клетки и В-клетки	Флударабин	Н/д
CAR-T	Подавляют В-клетки	Axicabtageneclotxel Tisagenleclelcel	CD19 CD19
Алкилирующие агенты	Гибель В-клеток и Т-клеток	Циклофосфамид Хлорамбуцил Бендамустин	Н/д Н/д Н/д
Стероиды	Подавляют иммуно-модулирующие факторы транскрипции	Преднизолон	Н/д
Трансплантация стволовых клеток (ауто-, алло-)	Угнетение В-клеток	Высокие дозы химиопрепаратов (ауто-) Иммуносупрессивная терапия (алло-)	Н/д Н/д
Примечание. Н/д – нет данных.			

Европейская экспертная консенсусная группа опубликовала рекомендации по началу заместительной терапии Ig у пациентов с ВИД и гематологическими злокачественными новообразованиями, основанные на нескольких параметрах, включающих гипогаммаглобулинемию, инфекции и ответ на вакцинацию [14]. Недавно комитеты по первичному иммунодефициту и измененному иммунному ответу AАААI выпустили практическое руководство по диагностике и лечению вторичной гипогаммаглобулинемии [7]. В этой подробной публикации подчеркивается важность соответствующих возрасту референсных диапазонов уровня IgG для педиатрических пациентов, а также стратификации низких уровней IgG (<700 мг/дл; 400–699 мг/дл; 200–399 мг/дл и 0–199 мг/дл) и продолжительности гипогаммаглобулинемии для определения длительности заместительной терапии Ig [7].

Показания для заместительной терапии расширены, чтобы включить всех пациентов с ВИД с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями, неэффективным противомикробным лечением и либо доказанным отсутствием специфических антител при иммунизации (отсутствие двукратного повышения), либо уровнем IgG в сыворотке <4 г/л (т.е. гипогаммаглобулинемия) [14].

Согласно рекомендациям при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) ВВИГ начинают с дозы 400 мг/кг каждые 3–4 нед для достижения минимального уровня IgG 6–8 г/л, а затем

Рис. 1. Алгоритм инициации заместительной терапии Ig при ВИД у онкогематологических пациентов.
Fig. 1. Algorithm for initiation of Ig replacement therapy in oncohematological patients.



титруют дозу для поддержания IgG на уровне >4 г/л [28]. При ММ начальная доза составляет 400 мг/кг, каждые 4 нед, но биологически значимый минимальный уровень IgG должен быть определен у каждого пациента индивидуально [28]. В настоящее время Ig также можно вводить в виде подкожной инъекции (ПКИГ), и этот путь введения постепенно становится все более приемлемым. Процесс принятия решения о выборе между лечением ПКИГ и ВВИГ должен включать пациентов и членов их семьи, чтобы наилучшим образом адаптировать лечение к их образу жизни [25, 29].

Устранение основной причины ВИД является первостепенной задачей. Однако возможность ее осуществления зачастую сомнительна при гематологических злокачественных новообразованиях, особенно требующих длительной, вплоть до пожизненной, противоопухолевой терапии. Кроме того, показано, что у некоторых пациентов низкие уровни IgG сохраняются в течение длительного времени после завершения лечения ритуксимабом, а в ряде случаев никогда не восстанавливаются [30, 31]. После проведения CAR-T-клеточной терапии многие из пациентов утрачивают возможность производить новые В-клетки памяти, что делает их уязвимыми перед новыми патогенами даже после прекращения клеточной терапии [32, 33].

Встречаются и противоречия, которые заключаются в констатации многочисленных инфекционных эпизодов у пациентов с нормальным уровнем IgG, в то время как в некоторых случаях при тяжелой гипогаммаглобулинемии не развиваются частые инфекции [16]. У пациентов с низким уровнем IgG и без рецидивирующих инфекций может быть целесообразно принять стратегию «наблюдай и жди», при которой уровни Ig регулярно контролируются в совокупности с мониторингом симптоматических инфекций, после регистрации которых целесообразно начало заместительной терапии. В случае принятия стратегии «наблюдай и жди» исследователи рекомендуют оценивать серологические ответы на проводимую пациентам плановую вакцинацию для адекватной оценки качества гуморального ответа.

Согласно отечественным методическим рекомендациям инициация заместительной терапии Ig у пациентов со злокачественным лимфопролиферативным заболеванием основана в первую очередь на наличии симптоматической гипогаммаглобулинемии, тяжелых или рецидивирующих инфекционных эпизодах (рис. 1) [34].

Российские клинические рекомендации подразумевают необходимость длительной заместительной терапии Ig: при ХЛЛ на любом этапе лечения при уровне IgG менее 5 г/л и рецидивирующих бактериальных инфекциях; при ММ, неходжкинской лимфоме на любом этапе лечения и у пациентов после трансплантации костного мозга, при уровне IgG менее 4 г/л и рецидивирующих бактериальных инфекциях; у пациентов с рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности антибактериальной терапии. Целесообразно рассмотреть необходимость назначения заместительной терапии Ig пациентам с рецидивирующими бактериальными инфекциями при нормальном уровне IgG.

При подборе дозы и кратности введений Ig ориентируются на пиковую и минимальную концентрации IgG. Контроль пиковой концентрации IgG осуществляют не ранее чем через сутки после первого введения ВВИГ, контроль минимальной концентрации проводят непосредственно перед следующим введением Ig. Минимальная концентрация IgG должна быть выше 4–5 г/л, а повторные определения минимальной концентрации проводят 1 раз в 6 мес. Рекомендуемая доза Ig составляет 0,2–0,4 г/кг каждые 3–4 нед в течение 12 мес [34].

При выборе Ig следует обратить внимание на концентрацию препарата: 10% Ig позволяют уменьшить объем и длительность инфузии, что особенно актуально для пациентов с сердечно-сосудистой патологией и заболеваниями почек. Важным параметром, позволяющим использовать препараты Ig у пациентов с сахарным диабетом, является применение в качестве стабилизатора аминокислоты, а не сахара. Следует отметить, что всем требованиям безопасности отвечает современный стабилизатор L-пролин, обеспечивающий возможность применения препарата у пациентов с сахарным диабетом, характеризующийся минимальным содержанием димеров, обуславливающих выраженность побочных эффектов, а также упрощающий хранение препарата вне холодильника за счет высокой степени стабилизации. Применение 10% ВВИГ Привиджена, стабилизированного L-пролином, сопровождается значительным сокращением времени, необходимого для проведения инфузии, объема инфузии, а также минимизацией количества нежелательных явлений [34].

С целью демонстрации междисциплинарного подхода при ведении онкогематологических пациентов с иммунодефицитом представляем описание двух клинических случаев.

Клинический случай №1

Онкогематолог:

Пациентка М., 1958 года рождения, впервые обратилась в ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала» в октябре 2019 г. с жалобами на дискомфорт в левом подреберье, увеличение селезенки. По данным комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) от 17.10.2019 выявлена спленомегалия (208×110×270 мм) с диффузно повышенным накоплением фтордезоксиглюкозы (SUV_{max} 2.8), а также диффузно повышенный метаболизм костного мозга, свидетельствующий об активации реактивного характера или специфической его инфильтрации. При морфоиммунологическом исследовании трепанобиоптата подвздошной кости от 12.12.2019 выявлено очаговое поражение В-клеточной лимфомой. В декабре 2019 г. в ГАУЗ РКБ пациентке выполнена спленэктомия. При морфоиммуногистохимическом исследовании послеоперационного материала установлен диагноз: лимфома маргинальной зоны селезенки (CD20+ в белой и красной пульпе, CD3+ мелкие реактивные Т-клетки, bcl-2+ в маргинальной зоне фолликулов, TCL-1+ в фолликулах, CD10-, bcl-6-, IgD-негативная реакция, индекс KI-67 – 10–12%).

После проведенной спленэктомии в течение 3 мес пациентка наблюдалась на базе ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала». В марте 2020 г. появились жалобы на выраженную слабость, повышение температуры тела до 38°C, кожный зуд.

При контрольном обследовании 30.03.2020 выявлена лимфаденопатия шейных, аксиллярных, забрюшинных и внутрибрюшных лимфатических узлов, максимальные размеры – 15 мм в диаметре. Клиническая ситуация расценена как прогрессирование, и с 04.04.2020 начата иммунохимиотерапия по программе R-CHOP-21 (ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно день 0, доксорубин 50 мг/м² внутривенно день 1, циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно день 1, винкристин 1,4 мг/м² – суммарно не более 2 мг – внутривенно день 1, преднизолон 100 мг внутрь, дни 1–5) на фоне сопроводительной терапии гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ). После 3-го курса химиоиммунотерапии, в июле 2020 г., пациентка перенесла затяжную новую коронавирусную инфекцию, лечение получала по месту жительства. Специфическая терапия была прервана.

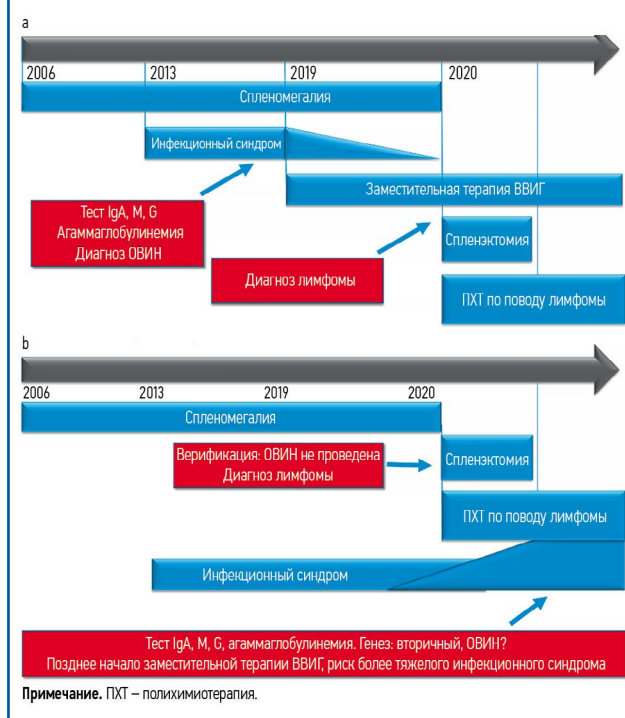
При контрольном обследовании ПЭТ/КТ от 17.11.2021 выявлено прогрессирование заболевания в виде генерализованной лимфаденопатии с распространением на новые зоны внутрибрюшных и периферических лимфатических узлов (SUV_{max} от 2,92 до 5,93), что соответствовало 5 баллам по шкале Deauville. Данные гемограммы: анемия 4-й степени (гемоглобин – 45 г/л), повышение уровня лактатдегидрогеназы до 1133 мг. С января по май 2021 г. на фоне активной сопроводительной, гемотрансфузионной терапии проведено 6 курсов химиоиммунотерапии по программе R-B (ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно 1 день, бендамустин 70 мг/м² внутривенно дни 2,3). Констатирована полная клиническая ремиссия.

Учитывая наличие у пациентки ПИД, ритуксимаб в поддерживающем режиме не назначался. Проводится динамическое наблюдение, и согласно результатам ПЭТ/КТ от 16.01.2023 сохраняется полный метаболический ответ.

Иммунолог:

Первичное направление к онкологу, а также наблюдение на всех этапах лечения осуществлено аллергологом-иммунологом Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ «РКБ». Анализ истории заболевания пациентки показал, что феномен спленомегалии наблюдался долгое время, с 2006 г. Также в 2016 г. проводилась консультация гематолога в связи с жалобами на слабость, похудение, субфебрилитет и увеличение селезенки, в общем анализе крови фиксировалась лейкопения (2200 клеток в мкл, без относительных изменений в лейкоцитарной формуле), размеры селезенки составляли по данным ультразвукового исследования 180×69 мм. С учетом отсутствия других патологических находок, в том числе по данным стеральной пункции и трепанобиопсии, пациентка наблюдалась с диагнозом тромбофлебитической селезенки. В августе 2019 г. в связи с длительным периодом фебрильной лихорадки она госпитализирована в отделение пульмонологии. В условиях стационара проведена первичная консультация врача аллерголога-иммунолога. При детализации анамнеза обращало на себя внимание наличие в течение последних 6 лет клинических проявлений инфекционных процессов: рецидивирующие инфекции респираторного тракта до 5 раз в год, в том числе ежегодные пневмонии, которые требовали неоднократных курсов антибактериальной терапии. Таким образом, в клинической картине заболевания имелись признаки иммунодефицитного состояния в виде инфекционного синдрома. В свою очередь проведенное иммунологическое обследование выявило агаммаглобулинемию: IgA – 0,023 г/л, IgM – 0,1 г/л, IgG – 0,29 г/л; повторное определение уровней сывороточных Ig также подтверждало наличие выраженного дефекта антителообразования. Кроме того, по результатам CD-типирования субпопуляций лимфоцитов отмечался абсолютный лимфоцитоз с повышением уровней как CD3 (3178 клеток в мкл), так и CD19 клеток (866 в мкл). В динамике по данным КТ отмечена прогрессия спленомегалии с размерами селезенки 270×115 мм с наличием увеличенных лимфоузлов перипортально и в воротах печени.

Рис. 2. Хронология клинической манифестации, этапов диагностики и проводимого лечения (клинический случай 1): а – развитие событий в реальной практике; б – гипотетическое развитие событий в случае несвоевременной диагностики ПИД.
Fig. 2. Chronology of clinical manifestation, stages of diagnosis and treatment (clinical case 1): а – sequence of events in real practice; б – hypothetical sequence of events in case of untimely diagnosis of primary immunodeficiencies.



Соответствие полученных данных критериям диагноза ПИД (см. табл. 1) – ОВИН позволило установить этот диагноз. При диагностике ОВИН имели значение наличие клинических признаков серьезных инфекций в анамнезе, сопутствующий лимфопролиферативный синдром как одно из возможных проявлений этого дефекта иммунитета, в сочетании с тяжелым нарушением антителообразования, но без угнетения клеточного звена иммунитета и убедительных данных за вторичный генез агаммаглобулинемии. Пациентке проведена заместительная терапия препаратами Ig человеческого нормального для внутривенного введения: использован препарат Привиджен первично в режиме насыщения в дозе 0,7 г/кг, с последующим введением в поддерживающем режиме 0,4 г/кг 1 раз в 4 нед. Следует отметить, что инфузии препарата пациентка переносила удовлетворительно, а претрансфузионный уровень IgG, являющийся лабораторным критерием эффективности заместительной терапии, быстро и устойчиво достигал требуемого значения более 7 г/л (7,2–8,8 г/л). Также в клинической картине отмечено купирование фебрильной лихорадки и отсутствие ее на амбулаторном этапе последующего наблюдения. Особенности выявленного синдрома лимфопролиферации позволили заподозрить его злокачественный характер, что подтверждено последующим дообследованием у онколога. Следует отметить, что специфическое лечение лимфомы осуществлялось на фоне продолжения заместительной терапии. Это в значительной степени позволило выполнить весь протокол лечения при удовлетворительном контроле инфекционного синдрома.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует важность своевременного мультидисциплинарного выявления первичного дефекта иммунитета – ОВИН как состояния, которое значительно повышает риски формирования лимфопролиферативного заболевания. Своевременное, при необходимости раннее, длительное назначение заместительной терапии препаратами Ig обеспечивает снижение вероятности развития инфекционных осложнений на фоне проведения противоопухолевой терапии (рис. 2).

Клинический случай №2

Онкогематолог:

Пациент 3., 1970 года рождения, впервые обратился в ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала» 04.07.2019 с жалобами на затрудненное глотание, дискомфорт в горле, заложенность носа, увеличение шейных лимфатических узлов, повышение температуры тела до 38,5°C, которые беспокоят в течение 3 мес. При первичном осмотре онколога выявлена гипертрофия небных миндалин с обеих сторон (6×5 см), незначительная шейная и паховая лимфаденопатия; 04.07.2019 выполнена биопсия небной миндалины. Иммуногистохимически опухолевые клетки демонстрируют диффузную мембранную экспрессию CD20+, CD5+, ядерную реакцию с антителами к Cyclin D1, CD10-, CD23 (визуализируются только фрагменты разрушенной фолликулярно-дендритической сети), разрозненные Т-лимфоциты (CD3+, CD5+), Ki-67 до 20%. По данным трепанобиопсии подвздошной кости костный мозг интактен. Согласно результатам ПЭТ/КТ от 06.08.2019 определяется гипертрофия глоточной и обеих небных миндалин (25×18 мм, SUV_{max} до 5,4), генерализованная лимфаденопатия периферических, средостенных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфатических узлов (размерами до 35 мм в диаметре и SUV_{max} от 2,4 до 7,8 в области печени и селезенки), спленомегалия (116×55×191 мм с SUV_{max} 3,2). Согласно данным всестороннего обследования установлен диагноз: мантийноклеточная лимфома с поражением небных миндалин, подчелюстных, позадиинженеальных, шейных, над- и подключичных, аксиллярных, парастеральных, диафрагмальных, переднесредостенных, паратрахеальных, аортолегочных, бифуркационных, бронхопульмональных, желудочных, общепеченочных, селезеночных, парапанкреатических, парааортальных, паракавальных, подвздошных, паховых лимфатических узлов, селезенки, стадия IIIBS. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 2-й степени, контролируемая лекарственными препаратами.

С 12.08.2019 проведено 3 курса индукционной терапии по программе R-BAC на фоне профилактики фебрильной нейтропении Г-КСФ (ритуксимаб 375 мг/м², 0 день, бендамустин 70 мг/м² внутривенно, дни 2, 3, цитарабин 800 мг/м² внутривенно, дни 2–4), интервал 28 дней. Лечение осложнялось гематологической токсичностью 3–4-й степени (нейтропения 3-й степени, тромбоцитопения 4-й степени, анемия 3-й степени), тяжелыми инфекционными осложнениями. По данным промежуточной ПЭТ/КТ 07.10.2019 отмечена положительная динамика, соответствующая 3 баллам по шкале Deauville. Учитывая проявления выраженной токсичности, в дальнейшем проведено 3 курса химиоиммунотерапии по схеме R-CHOP-21 на фоне сопроводительной терапии Г-КСФ. Курсы осложнялись гипергликемией (повышение уровня глюкозы до 17 ммоль/л в дни приема преднизолона, коррекция инсулином короткого действия). По окончании всей программы индукционной терапии проведена ПЭТ/КТ, констатирован полный метаболический ответ Deauville-2. Пациенту проводится поддерживающая терапия ритуксимабом, по данным ПЭТ/КТ в июне 2023 г. сохраняется полная ремиссия.

Иммунолог:

Первичная консультация аллерголога-иммунолога осуществлена в августе 2020 г. в связи с появлением в клинической картине заболевания признаков инфекционного синдрома: рецидивирующих инфекций респираторного тракта, частых обострений гнойного синусита, персистирующего кашля с отделением гнойной мокроты, с потребностью в применении антибактериальной терапии до 6 курсов в течение последнего года. Следует отметить, что до момента постановки диагноза лимфомы явных признаков склонности к инфекционным процессам у пациента не отмечено, их манифестация отмечена лишь в период проведения химиотерапии. Во время постановки диагноза лимфомы параметры гуморального звена иммунитета не оценивались. В свою очередь иммунологическое обследование при первичном обращении к аллергологу-иммунологу выявило наличие агам-

маглобулинемии: уровни IgA и IgM не определялись, а IgG значительно снижен до 2,4 г/л. При этом при CD-типировании субпопуляций лимфоцитов также обнаружено отсутствие CD19-клеток, при нормальном уровне других подгрупп лимфоцитов. Полученные клинические данные позволили установить диагноз ВИД у пациента. Манифестация инфекционного синдрома после начала лечения с иммуносупрессивным воздействием говорила в пользу этого диагноза, а формирование выраженной гипогаммаглобулинемии объяснялось также эффектами проводимого специфического лечения, развитием деплеции В-клеток на фоне таргетной терапии ритуксимабом. С целью коррекции выявленного дефекта антителообразования начата заместительная терапия по протоколу лечения вторичной гипогаммаглобулинемии препаратом Привиджен в режиме 0,4 г/кг 1 раз в 4 нед. Введение препарата пациент переносил удовлетворительно, трансфузионных реакций не отмечалось. Мониторинг уровня претрансфузионного уровня IgG показал стойкую нормализацию на уровне более 7 г/л. При этом в клинической картине отмечено значительное урежение и снижение степени тяжести инфекционных проявлений: респираторные инфекции отмечались в итоге троекратно в течение года, протекали легко, без осложнений, требовали амбулаторного лечения.

Как отмечено, изначально при постановке диагноза предположен вторичный генез иммунодефицита. Тем не менее продолженное наблюдение за пациентом с 2020 до 2023 г., т.е. в течение 3 лет после окончания специфического лечения по поводу лимфомы, включая таргетную терапию ритуксимабом, выявило следующие особенности. При контрольных исследованиях уровней сывороточных Ig к 2023 г. сохранялось полное отсутствие классов IgA и IgM, что свидетельствовало о сохранении дефекта антителообразования, а концентрация IgG компенсирована на фоне заместительной терапии, при этом CD-типирование показало стойкое восстановление уровня В-клеток до нормальных значений (353 в мкл). Подобные результаты могут говорить о феномене отсутствия реконструкции гуморального звена иммунитета, что может наблюдаться вследствие терапии В-клеточными агентами. С другой стороны, подобное устойчивое нарушение антителообразования также характерно и для первичного дефекта иммунитета – ОВИН. По данным литературы, манифестация ОВИН в ряде случаев может протекать в виде изолированного лимфопролиферативного синдрома, с присоединением инфекционных проявлений позднее, при этом агаммаглобулинемия фиксируется уже до начала инфекционного синдрома [35]. При отсутствии данных об исходных уровнях сывороточных Ig до начала лечения лимфомы диагноз ОВИН в нашем случае вызывает затруднение. Дополнительным критерием ОВИН (см. табл. 1) является нарушение антителообразования в ответ на специфическую вакцинацию. В обсуждаемом клиническом случае проведение этого функционального теста неинформативно на фоне заместительной терапии препаратами Ig. С другой стороны, современный подход к диагностике ПИД предполагает проведение генетического обследования с целью выявления мутаций, лежащей в основе дефекта иммунитета. Известно, что полногеномное секвенирование нового поколения может быть наиболее информативным методом генетического обследования в случаях заболеваний спектра ОВИН. Тем не менее частота выявленных патогенных мутаций при ОВИН в настоящее время составляет не более 20–30% [36]. В нашем клиническом случае у пациента при генетическом обследовании, которое проведено в 2022 г., значимых мутаций, соответствующих фенотипу ПИД, не обнаружено. В настоящее время заместительная терапия препаратами Ig продолжена, планируется дальнейший мониторинг, контроль маркеров восстановления гуморального звена иммунитета, а диагноз ПИД – ОВИН полностью не исключен.

Заключение

Приведенные клинические наблюдения демонстрируют гетерогенность клинических проявлений ПИД и объясня-

ют тот факт, что дефицит антител, первоначально приписываемый ВИД, на самом деле может быть вызван врожденной ошибкой иммунитета. На этом необходимо акцентировать внимание, так как врачи-гематологи должны знать о возможности взаимосвязи ПИД и ВИД у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями или аутоиммунными нарушениями.

С учетом того, что, с одной стороны, заболеваемость гематологическими злокачественными новообразованиями в мире имеет тенденцию к росту, а, с другой, активно внедряются в клиническую практику инновационные высокоэффективные таргетные биологические агенты, зачастую подавляющие активность В-клеток, ВИД неизбежно станет более распространенным состоянием. Инфекции, связанные с иммунодефицитом, встречаются у большинства пациентов с ХЛЛ, ММ и неходжкинской лимфомой и являются одной из основных причин летальности. Кроме того, инфекционные осложнения не только негативно влияют на контроль над заболеванием, нарушая режим противоопухолевой терапии, и на качество жизни пациентов, но и создают существенное финансовое бремя для систем здравоохранения для их терапии.

Ранняя диагностика ВИД, включающая тщательный анализ анамнеза, оценку уровней Ig и ответа на диагностическую вакцинацию, является ключом к инициированию и реализации оптимальной стратегии лечения, основанной на стратификации риска, и обуславливает улучшение исходов при гематологических злокачественных новообразованиях. Клиническая практика убедительно показывает, что использование заместительной терапии Ig при наличии низкого уровня IgG и/или тяжелых рецидивирующих инфекций в анамнезе значительно снижает частоту осложнений и связанных с ними госпитализаций.

Повышение осведомленности практикующих врачей о первичных и вторичных иммунодефицитах имеет явные

преимущества в обеспечении своевременной диагностики и индивидуальной стратегии ведения онкогематологических пациентов, разработанных на основе междисциплинарного подхода.

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.

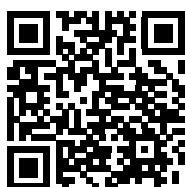
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chinen J, Shearer WT. Secondary Immunodeficiencies, Including HIV Infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl. 2):S195–203. DOI:10.1016/j.jaci.2009.08.040
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2019;10:33. DOI:10.3389/fimmu.2019.00033
- Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, et al. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2019;10:586. DOI:10.3389/fimmu.2019.00586
- Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, et al. Initial Presenting Manifestations in 16,486 Patients With Inborn Errors of Immunity Include Infections and Noninfectious Manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(5):1332–41.e5. DOI:10.1016/j.jaci.2021.04.015
- Mayor PC, Eng KH, Singel KL, et al. Cancer in Primary Immunodeficiency Diseases: Cancer Incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1028–35. DOI:10.1016/j.jaci.2017.05.024
- Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, et al. Primary Immunodeficiency and Autoimmunity: A Comprehensive Review. *J Autoimmun*. 2019;99:52–72. DOI:10.1016/j.jaut.2019.01.011
- Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: a work group report of the AAAAI primary immunodeficiency and altered immune response committees. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;149(5):1525–60.
- Kiaee F, Azizi G, Rafiemanesh H, et al. Malignancy in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(10):1105–13. DOI:10.1080/1744666X.2019.1658523
- Kralickova P, Milota T, Litzman J, et al. COVID-Associated Tumors: Czech Nationwide Study Focused on Epidemiology, Immunology, and Genetic Background in a Cohort of Patients With COVID. *Front Immunol*. 2019;9:3135. DOI:10.3389/fimmu.2018.03135
- Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of Cancer in Patients With Primary Immunodeficiencies. *Anticancer Res*. 2008;28(2B):1263–9.
- Vacca A, Melaccio A, Sportelli A, et al. Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: a randomized trial. *Clin Immunol*. 2018;91:110–5.
- Wehr C, Houet L, Unger S, et al. Altered Spectrum of Lymphoid Neoplasms in a Single-Center Cohort of Common Variable Immunodeficiency With Immune Dysregulation. *J Clin Immunol*. 2021;41(6):1250–65. DOI:10.1007/s10875-021-01016-4
- Shah N, Mustafa SS, Vinh DC. Management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies in the era of modern oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;181. DOI:10.1016/j.critrevonc.2022.103896
- Jolles S, Michallet M, Agostini C, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol*. 2021;106(4):439–49.
- Jolles S, Giralt S, Kerre T, et al. Secondary antibody deficiency in chronic lymphocytic leukemia and nonHodgkin lymphoma: Recommendations from an international expert panel. *Blood Rev*. 2022;101020.
- Colovic NBA, Martinovic-Cemerikic V, Jankovic G. Prognostic significance of serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. *Arch Oncol*. 2021;9:79–82.
- Gardulf A, Nicolay U, Math D, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:936–42.
- Gardulf A, Borte M, Ochs HD, Nicolay U. Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin Immunol*. 2008;126:81–8.
- Nicolay U, Kiessling P, Berger M, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol*. 2006;26:65–72.
- Gardulf A, Nicolay U. Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:434–42.
- Gardulf A, Bjorvell H, Gustafson R, et al. The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clin Exp Immunol*. 1993;92:200–4.

22. Lingman-Framme J, Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: an evidence-based review. *Drugs*. 2013;73:1307-19.
23. Fasth A, Nystrom J. Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin. *J Clin Immunol*. 2008;28:370-8.
24. Haddad E, Barnes D, Kafal A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulins for patients with primary immunodeficiency diseases. *Transfus Apher Sci*. 2012; 46:315-21.
25. Legendre P, Chahwan D, Marjanovic Z, et al. 2020. Utilization of intravenous or subcutaneous immunoglobulins in secondary immune deficiency (ULTIMATE): a retrospective multicenter study. *Clin Immunol*. 2020;215:108419.
26. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107-13.
27. Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med*. 1981;71(6):935-40.
28. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol*. 2014;5:626.
29. Spadaro G, Pecoraro A, De Renzo A, et al. Intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement in secondary hypogammaglobulinemia. *Clin Immunol*. 2016;166-167:103-4.
30. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clin Med*. 2016;16(6):571-6.
31. Mustafa SS, Jamshed S, Vadmalai K, Ramsey A. The use of 20 % subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with B cell nonHodgkin lymphoma with humoral immune dysfunction after treatment with rituximab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(9):e590-6.
32. Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood*. 2010;116(20):4099-102.
33. Porter DL, Hwang WT, Frey N, et al. 2015. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med*. 2015;7(303):303ra139.
34. Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Сопроводительная терапия онкогематологических пациентов при вторичных иммунодефицитах. *Современная Онкология*. 2020;22(2):119-26 [Poddubnaya IV, Babicheva LG. Accompanying therapy in oncohematological patients with secondary immunodeficiency. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(2):89-97 (in Russian)].
35. Yakaboski E, Fuleihan RL, Sullivan KE, et al. Lymphoproliferative Disease in COVID: a Report of Types and Frequencies from a US Patient Registry. *J Clin Immunol*. 2020;40(3):524-30. DOI:10.1007/s10875-020-00769-8
36. Ameratunga R, Lehnert K, Woon ST, et al. Review: Diagnosing Common Variable Immunodeficiency Disorder in the Era of Genome Sequencing. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(2):261-8. DOI:10.1007/s12016-017-8645-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Оценка клинического и экономического преимущества парентерального введения железа карбоксимальтозата у пациенток с онкогинекологической патологией

В.В. Саевец^{✉1,2}, А.Ю. Шаманова¹

¹ГАОУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Аннотация

Обоснование. Своевременная диагностика и коррекция железодефицитной анемии у пациенток онкологического профиля влияют на качество жизни и эффективность специального лечения. При этом крайне важным является выбор метода коррекции анемии, позволяющий достигнуть максимальной эффективности, безопасности с наименьшими финансовыми затратами для лечебного учреждения.

Цель. Провести оценку послеоперационных методов коррекции железодефицитной анемии у пациенток с онкогинекологической патологией на основании сравнительного анализа клинических и экономических результатов внутривенного введения железа карбоксимальтозата и переливания компонентов крови.

Материалы и методы. Проведено исследование 125 случаев злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы с железодефицитной анемией в анамнезе. Первую группу исследования (ГИ) составили случаи злокачественных новообразований 85 пациенток, получавших препарат железа карбоксимальтозата (ЖКМ) внутривенно в дозе 500–1000 мг; 2-ю группу – 40 пациенток с трансфузией эритроцитарной массы (ЭрМ). Проведен анализ клинических и экономических результатов применения методов коррекции анемии.

Результаты. В 1-й ГИ максимальный прирост уровня гемоглобина отмечен со 2-й недели приема препарата ЖКМ (медиана прироста 1,3 г/дл), достигающий максимальных показателей к 9–10-й неделе (медиана прироста 2,3 г/дл); во 2-й ГИ – на 1-й неделе после гемотрансфузии ЭрМ (медиана прироста 2,1 г/дл), с постепенно снижающимся показателем уровня гемоглобина в течение 3 нед после гемотрансфузии ЭрМ. Терапия железодефицитной анемии препаратом ЖКМ ни в одном случае не вызвала побочных эффектов. У 7 (17,5%) пациенток после переливания компонентов крови наблюдалась пирогенная реакция в виде гипертермии тела. Медиана времени от хирургического до начала специального лечения (лучевая терапия, противоопухолевая лекарственная терапия) в 1-й ГИ составила 19 дней [17; 25], во 2-й группе – 26 дней [22; 30] ($p=0,0021$).

Заключение. Для терапии железодефицитной анемии у пациенток с опухолями женской репродуктивной системы экономически выгодно применять высокодозные внутривенные препараты ЖКМ с длительно сохраняющимся клиническим эффектом.

Ключевые слова: железа карбоксимальтозат, онкогинекология, железодефицитная анемия

Для цитирования: Саевец В.В., Шаманова А.Ю. Оценка клинического и экономического преимущества парентерального введения железа карбоксимальтозата у пациенток с онкогинекологической патологией. Современная Онкология. 2023;25(3):373–377.

DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202442

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) органов репродуктивной системы (ОРС) у женщин – крайне актуальные социально значимые болезни, влияющие на демографический потенциал населения страны в мировом масштабе. ЗНО органов женской репродуктивной системы занимают лидирующие позиции в общей структуре заболеваемости ЗНО у женщин, выявляемыми на распространенных стадиях заболеваний и требующими агрессивных подходов терапии. Нередко само течение опухолевого процесса сопровождается кровотечениями и часто приводит к развитию анемий.

Мировая распространенность анемии среди населения составляет 24,8% с тенденцией к росту заболеваемости в мире и в России [1]. Анемия является сопутствующей патологией в 30–90% случаев ЗНО, в особенности при распространенных клинических стадиях [2]. ЗНО легкого и органов грудной полости, а также органов женской репродуктивной системы часто сопровождаются развитием анемии в 71 и 65% случаев соответственно и зависят от числа полученных пациентом курсов противоопухолевой лекарственной терапии [3, 4]. Данное состояние усугубляет течение послеоперационного периода у пациенток, которым при ЗНО ОРС проводятся обширные хирургические вмешательства, нередко с массивной

интраоперационной кровопотерей. Дальнейшее проведение противоопухолевой лекарственной терапии, по данным ряда авторов, в большинстве случаев осложняется развитием анемии до 60% всех случаев [4, 5].

При наличии в анамнезе у пациентки анемии ранний послеоперационный период нередко сопровождается переливанием компонентов крови с развитием осложнений и увеличением времени реабилитации. Временный эффект от гемотрансфузий часто требует коррекции анемии в последующем. Ранее в практике для коррекции анемии применялись стимуляторы эритропоэза (СЭ), а также их комбинации с парентеральным введением препаратов железа или переливанием крови. Данные подходы к лечению анемии часто сопровождались тромбоэмболическими осложнениями, что ухудшало показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [6, 7]. Общепризнано, что внутривенное введение высокодозных препаратов железа имеет преимущества перед его внутримышечным и пероральным приемом. В ряде работ отмечено, что только внутривенное введение препаратов железа безопасно, снижает необходимость переливания компонентов крови, эффективно повышает уровень гемоглобина у пациентов, которые проходят противоопухолевую лекарственную терапию [8].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Саевец Валерия Владимировна – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. отд.-нием ГАОУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», доц. каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: lalili2013@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2572-2408

Шаманова Анна Юрьевна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом лабораторно-диагностической службы ГАОУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». E-mail: anna-sha@bk.ru; ORCID: 0000-0002-9280-0608

[✉]Valeriya V. Saevets – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State Medical University. E-mail: lalili2013@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2572-2408

Anna Yu. Shamanova – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: anna-sha@bk.ru; ORCID: 0000-0002-9280-0608

Clinical and economic benefits of parenteral iron carboxymaltosate in patients with gynecological cancers: A retrospective observational study

Valeriya V. Saevets^{1,2}, Anna Yu. Shamanova¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Background. Timely diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in cancer patients affect the quality of life and the effectiveness of anti-tumor treatment. However, choosing a method for correcting anemia is imperative to achieve maximum efficiency and safety with the least financial costs.

Aim. To evaluate postoperative methods for treating iron deficiency anemia in patients with gynecological cancers based on a comparative analysis of the clinical and economic outcomes of intravenous iron carboxymaltosate and blood transfusions.

Materials and methods. A study of 125 cases of malignant neoplasms of the female reproductive system with a history of iron deficiency anemia was conducted. Study Group 1 included 85 patients with malignancies receiving 500–1000 mg of iron carboxymaltosate (ICM) intravenously; Group 2 included 40 patients with transfusion of packed red cells (PRC). Clinical and economic outcomes of methods for anemia treatment were analyzed.

Results. In Group 1, the maximum increase in hemoglobin level was observed from Week 2 of ICM treatment (median increase 1.3 g/dL) peaking by Week 9–10 (median increase 2.3 g/dL). In Group 2 the maximum increase in hemoglobin level was noted at Week 1 after PRC transfusion (median increase 2.1 g/dL), with a gradually decreasing hemoglobin level for 3 weeks after that. No side effects of ICM treatment were reported. In 7 (17.5%) patients, a pyrogenic reaction (hyperthermia) was reported after a blood transfusion. The median time from surgery to the beginning of anti-tumor treatment (radiation therapy, chemotherapy) in Group 1 was 19 days [17; 25] vs. 26 days [22; 30] in Group 2 ($p=0.0021$).

Conclusion. High-dose ICM therapy for iron deficiency anemia in patients with gynecological malignancies is cost-effective and shows a long-term clinical effect.

Keywords: iron carboxymaltosate, oncogynecology, iron deficiency anemia

For citation: Saevets VV, Shamanova AY. Clinical and economic benefits of parenteral iron carboxymaltosate in patients with gynecological cancers: A retrospective observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):373–377. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202442

В наших предыдущих исследованиях показано, что применение препаратов крови в раннем послеоперационном периоде улучшает гематологические показатели, но с коротким по продолжительности клиническим эффектом [9, 10]. При этом препарат железа карбоксималтосат (ЖКМ) наиболее удобен в применении на практике в амбулаторных условиях, не требует тест-дозы, не приводит к развитию аллергических реакций, а согласно инструкции по медицинскому применению ЖКМ можно единовременно вводить в дозировке 1000 мг не более 1 раза в неделю¹. Трансфузия эритроцитарной массы (ЭрМ) несет риск осложнений (тромбоэмболия, гемотрансфузионный шок, циркуляторная перегрузка), обязателен подготовительный период (определение группы крови и (или) ее компонентов), проведение биологических проб), имеет кратковременный эффект, может проводиться только в условиях круглосуточного стационара и требует обязательной госпитализации пациента. В соответствии с Приказом Минздрава России №183н от 2 апреля 2013 г. «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» вопрос о дальнейшей трансфузии (переливании) донорской крови и (или) ее компонентов решается консилиумом врачей с учетом клинических и лабораторных данных.

Клинические преимущества применения препарата ЖКМ описаны во многих зарубежных и российских научных публикациях по изучению препарата при ЗНО различных локализаций. Однако по-прежнему актуальным является изучение клинических и экономических преимуществ применения препарата ЖКМ в условиях отечественного здравоохранения для пациентов онкогинекологического профиля с проведенными обширными хирургическими вмешательствами и курсами противоопухолевой лекарственной терапии, а также обеспечение маршрутизации.

Цель – провести оценку методов коррекции железодефицитной анемии (ЖДА) у пациенток с онкогинекологической патологией на основании анализа клинических и экономических результатов применения внутривенного введения ЖКМ и переливания компонентов крови.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование случаев 125 онкологических пациенток с диагнозом ЖДА, проходивших лечение за период 2018–2023 гг. в условиях онкогинекологического отделения на базе ГАУЗ «ЧОКЦО и ЯМ».

Критерии включения в исследование: согласие пациенток на участие в исследовании; верифицированное ЗНО шейки матки, тела матки, вульвы, влагалища, яичников и маточных труб, первичная перитонеальная карцинома брюшины; лабораторно подтвержденная послеоперационная ЖДА в ходе клинко-лабораторного обследования с оценкой общего анализа крови и морфологических характеристик эритроцитов, показателей сывороточного железа и ферритина, уровня С-реактивного и общего белка.

Критерии исключения из исследования: инфекционная патология, аутоиммунные заболевания, отказ пациентки от участия в исследовании.

Все пациентки ($n=125$) распределены на 2 группы исследования (ГИ): 1-ю ГИ составили 85 пациенток, получавших лечение парентеральным препаратом ЖКМ; 2-ю ГИ – 40 пациенток с проведенной трансфузией ЭрМ. Всем пациенткам проведено хирургическое лечение согласно клиническим рекомендациям с послеоперационной лучевой или противоопухолевой лекарственной терапией в зависимости от распространенности опухолевого процесса. В ГИ проведены оценка лабораторных показателей, общего состояния пациенток (качества жизни) по шкале Карновского, развившихся осложнений, а также сравнительный анализ экономических затрат на терапию ЖДА и трансфузии ЭрМ. У всех пациенток на основании лабораторных анализов подтверждена сопутствующая патология (ЖДА). ЖКМ вводился внутривенно на 3–7-е сутки послеоперационного периода в однократной дозе 500–1000 мг препарата в неделю в амбулаторных условиях. Дозировка препарата рассчитывалась с учетом показателей массы тела пациентки и гемоглобина крови. Гемотрансфузия пациенткам проводилась в условиях стационара в первые 1–3-е сутки от момента

¹Инструкция по медицинскому применению препарата железа карбоксималтосат раствор для внутривенного введения 50 мг/мл. ЛСР-008848/10 от 18.09.2023.

Таблица 1. Распределение пациенток в зависимости от локализации ЗНО Table 1. Distribution of patients by malignancy localization				
Локализация ЗНО	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Шейка матки	12	14,2	7	17,5
Яичники/первичная перитонеальная карцинома	35	41,2	15	37,5
Тело матки	20	23,5	9	22,5
Вульва	6	7	3	7,5
Влагалище	3	3,5	1	2,5
Маточная труба	9	10,6	5	12,5
Итого	85	100	40	100

Таблица 2. Распределение пациенток в зависимости от вида лечения Table 2. Distribution of patients by treatment type				
Вид лечения	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Хирургическое	39	45,9	16	40
Предоперационная противоопухолевая лекарственная терапия	46	54,1	24	60
Итого	85	100	40	100

операции по показаниям на основании рекомендаций врача-трансфузиолога.

У всех пациенток оценены ближайшие и отдаленные результаты терапии ЖДА. После восполнения уровня железа проводили клинико-лабораторное обследование 1 раз в неделю в течение первых 5 нед, а затем на 9–10-й неделе от лечения препаратом ЖКМ или гемотрансфузии.

Результаты и обсуждение

Исследовательскую выборку составили 125 пациенток онкогинекологического профиля, сформировавшие 2 ГИ. В 1-й ГИ 85 пациенткам для коррекции ЖДА парентерально вводили препарат ЖКМ, 40 пациенткам 2-й ГИ проводилась трансфузия ЭрМ. Распределение пациенток в зависимости от локализации ЗНО онкогинекологического профиля представлено в табл. 1.

В 1-й ГИ (n=85) ЖДА 2-й степени тяжести (согласно критериям классификации анемии Всемирной организации здравоохранения) диагностирована у 35 (41,2%) пациенток, ЖДА 3-й степени тяжести – 50 (58,8%) человек. Все пациентки 1-й ГИ для коррекции ЖДА получали высокодозный препарат железа для внутривенного введения ЖКМ. Во 2-й ГИ гемотрансфузия выполнялась всем пациенткам – 40 (100%) человек, в данной группе подтверждена ЖДА 3-й степени тяжести (согласно критериям Всемирной организации здравоохранения).

Распределение пациенток в зависимости от специального метода лечения представлено в табл. 2.

Доза внутривенного препарата ЖКМ 500–1000 мг на 1 пациента однократно в послеоперационном периоде.

На основании рекомендаций врача-трансфузиолога пациенткам 2-й ГИ выполняли трансфузию ЭрМ: 5 (12,5%) пациенткам – 1 доза; 32 (80%) пациенткам – 2 дозы; 3 (7,5%) пациенткам – 3 дозы ЭрМ.

Профиль безопасности проводимой терапии ЖДА в рамках данного исследования на базе ГАУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» мы можем охарактеризовать следующим образом: при применении ЖКМ в 1-й ГИ ни в одном случае не зарегистрировано клинически значимых побочных эффектов. При введении ЭрМ во 2-й ГИ у 7 (17,5%) пациенток наблюдалась пирогенная реакция в виде гипертермии тела до 38°C.

Также в обеих ГИ проведен анализ времени от момента хирургического лечения до начала специального лечения (лучевая терапия, противоопухолевая лекарственная тера-

пия). В 1-й ГИ медиана времени составила 19 дней [17; 25], во 2-й ГИ – 26 дней [22; 30]. Таким образом, время начала специального лечения в 1-й ГИ оказалось на 7 дней меньше, чем во 2-й ГИ ($p=0,0021$). Следовательно, коррекция ЖДА с помощью препарата ЖКМ пациентам онкогинекологического профиля после проведенного хирургического лечения позволяет начать необходимую специальную терапию (химиотерапию и лучевую) в более ранние сроки.

Анемия – частая патология, сопровождающая течение онкологического заболевания более чем в 1/2 случаев и развивающаяся в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии [4, 5]. Неспецифические симптомы, такие как слабость, быстрая утомляемость, одышка, характерные для течения ЗНО, часто усугубляются при анемии и влияют на тяжесть состояния пациентов [11]. Кроме того, некоторые исследования показали, что анемия в процессе терапии ЗНО также может оказывать негативное влияние на выживаемость и локо-региональный контроль после лучевой терапии, например при раке области головы и шеи и раке шейки матки [12].

Для лечения анемий у пациенток с ЗНО используются трансфузия ЭрМ, энтеральные и парентеральные формы препаратов железа, СЭ. Ранее широко применяемым методом лечения анемий являлась гемотрансфузия ЭрМ, обладающая преимуществом в быстром достижении эффекта, что крайне важно при массивных кровотечениях. Однако имеются недостатки трансфузии ЭрМ – краткосрочный эффект и часто возникающие осложнения [13, 14].

ЖКМ – широко используемый высокодозный препарат железа для внутривенного введения для коррекции ЖДА при различных клинических состояниях. По данным ряда авторов, также эффективно применение ЖКМ до оперативного вмешательства у пациенток с онкогинекологической патологией, что соответствует рекомендациям отечественных и зарубежных медицинских сообществ, эффективно и экономически выгодно в сравнении с препаратами крови [8]. ЖДА является наиболее распространенным типом предоперационной анемии и может быть вызвана основным заболеванием, расстройством или дефицитом питания (например, кровотечением, диетой, мальабсорбцией, хроническими воспалительным заболеванием или раком). Таким образом, терапевтическое использование добавок железа (которые увеличивают запасы железа в организме и концентрацию гемоглобина) со стимулирующими эритропоэз препаратами или без них является факультативным лечением предоперационной анемии, что поможет избежать необходимости переливания крови в периоперационном периоде [8].

Данные нашего исследования эффективности парентерального введения ЖКМ в послеоперационном периоде согласуются с результатами других исследований. Так, Т. Steinmetz и соавт. в своей работе у 639 пациентов с ЗНО различных локализаций при применении ЖКМ описал низкую частоту развития нежелательных явлений – всего в 2,3% случаев [15].

Результаты нашего исследования продемонстрировали прирост уровня гемоглобина в обеих ГИ после введения ЖКМ и гемотрансфузии ЭрМ (рис. 1).

В 1-й ГИ прирост уровня гемоглобина отмечен незначительный с 1-й недели приема препарата ЖКМ до 0,2 г/дл, а со 2-й недели – более выраженный прирост (медиана прироста: 1,3 г/дл), достигающий максимальных показателей прироста у ряда пациенток к 9–10-й неделе (медиана прироста 2,3 г/дл). Во 2-й ГИ максимальный прирост уровня гемоглобина отмечен на 1-й неделе после гемотрансфузии ЭрМ (медиана прироста 2,1 г/дл), с постепенно снижающимся показателем уровня гемоглобина в течение 3 нед после гемотрансфузии ЭрМ.

Проведено дальнейшее обследование пациенток 1 и 2-й ГИ с показателем уровня гемоглобина $\leq 10,0$ г/дл, получавших противоопухолевую лекарственную терапию в послеоперационном периоде. Средний уровень гемоглобина составлял 9,1 (диапазон 8,5–10,3) г/дл.

В 1-й ГИ средний подъем показателей гемоглобина сразу после лечения в течение первых суток – 17%, средний подъем показателей через 3–4 нед после лечения – 41%. Во 2-й ГИ:

Рис. 1. Сравнительная гистограмма прироста уровня гемоглобина в крови (г/дл) у пациенток групп исследования (1 и 2-й ГИ) с течением времени (недели) после применения препарата ЖКМ и компонентов крови. Fig. 1. Comparative histogram of the hemoglobin increase (g/dL) in patients of the study groups (Groups 1 and 2) over time (weeks) after the ICM therapy and blood transfusions.

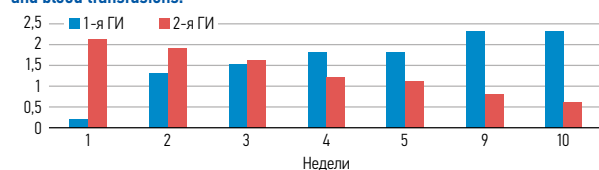


Таблица 3. Затраты на проведение методики коррекции ЖДА
Table 3. Costs of the iron deficiency anemia therapy

	В 1-й ГИ препаратом ЖКМ	Во 2-й ГИ ЭрМ	Разница в стоимости
Средняя стоимость дозы препарата, руб.	4100	12 100	-8000
Средняя стоимость использованных доз препарата на 1 пациента, руб.	8200	24 200	-16 000

средний подъем показателей сразу после лечения в течение первых суток – 29%, средний подъем показателей через 3–4 нед после лечения – 19%.

При этом наши результаты согласуются с данными зарубежных исследователей, показавших, что внутривенное введение препаратов железа без СЭ безопасно и эффективно при лечении анемии у онкологических больных, проходящих активное лечение химиотерапией [16].

В ходе изучения экономического преимущества препарата ЖКМ нами выявлено, что средняя стоимость дозировки на одного пациента препаратом ЖКМ (доза 500 мг) составила 4100 руб. Средняя стоимость трансфузии ЭрМ на одного пациента (средняя доза – 600–700 мл) – 12 100 руб. Стоимость амбулаторного лечения одного пациента при использовании препарата ЖКМ в дозе 1000 мг составила 8200 руб., а при выполнении гемотрансфузии ЭрМ без учета затрат при госпитализации в круглосуточный стационар стоимость лечения составила 24 200 руб. Разница в стоимости лечения – 16 000 руб. на одного пациента. Таким образом, препарат ЖКМ обладает фармакоэкономическим преимуществом перед гемотрансфузией ЭрМ (табл. 3).

Несколько десятилетий для коррекции анемии у онкологических пациентов применялись СЭ [17, 18]. Однако большинство рандомизированных клинических исследований по анализу лечения пациентов онкологического профиля патологии с анемией показали, что применение СЭ в 30–50% случаев неэффективно [17, 18]. Так называемая гипорезистентность к СЭ у пациентов с ЗНО частично объясняется функциональным состоянием дефицита железа в значительной подгруппе пациентов. У данных пациентов наблюдается увеличение эритропоэза, но это превышает скорость доставки железа, несмотря на адекватные его запасы в организме [7]. Комбинация СЭ с парентеральным введением препаратов железа в ряде исследований показала преимущества в отношении частоты отклика на терапию, времени ответа на терапию, снижения необходимой дозы СЭ, улучшения качества жизни пациентов [7].

В 2023 г. международная группа экспертов пришла к единому мнению, что раннее выявление и эффективное лечение анемии могут снизить риски, связанные с хирургическим вмешательством, и улучшить результаты лечения. Экспертами разработаны следующие рекомендации по диагностике и лечению анемии у пациентов, которым запланировано хирургическое вмешательство: всем пациентам рекомендованы обследование на ЖДА и соответствующая коррекция до проведения хирургического лечения. Исключение составляют только те пациенты, которым запланировано проведение незначительных манипуляционных процедур [19].

Заключение

У пациенток онкогинекологического профиля с ЖДА применение внутривенного высокодозного препарата ЖКМ в послеоперационном периоде в сравнении с трансфузией ЭрМ позволяет достичь сопоставимых результатов эффективности метода. При этом в долгосрочной перспективе препарат ЖКМ обладает преимуществом перед трансфузией ЭрМ в отношении минимального количества неблагоприятных побочных эффектов (осложнений) и более длительно сохраняемых показателей уровня гемоглобина крови. Применение препарата ЖКМ позволит обеспечить существенное снижение количества проводимых гемотрансфузий. Внедрение ЖКМ в рутинную клиническую практику – это современная, безопасная, клинически эффективная опция, позволяющая экономить ресурс здравоохранения при лечении пациенток онкогинекологического профиля.

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 авто-

ры 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. Материал для публикации подготовлен при поддержке компании CSL Vifor. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work. This article was supported by CSL Vifor. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. Eds. B. de Benoist, E. McLean, I. Egli, M. Cogswell.
- Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcome of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116(7):11-26. DOI:10.1016/j.amjmed.2003.12.008
- Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol.* 2010;21:v244-7. DOI:10.1093/annonc/mdq202
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004;40(15):2293-306. DOI:10.1016/j.ejca.2004.06.019
- Ludwig H, Müldür E, Endler G, et al. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol.* 2013;24:1886-92. DOI:10.1093/annonc/mdt118
- Henry D, Dahl N, Auerbach M, et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist.* 2007;12:231-42. DOI:10.1634/theoncologist.12-2-231
- Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol.* 2008;26:1611-8. DOI:10.1200/JCO.2006.10.4620
- Abdel-Razeq H, Abbasi S, Saadi I, et al. Intravenous iron monotherapy for the treatment of non-iron-deficiency anemia in cancer patients undergoing chemotherapy: a pilot study. *Drug Des Devel Ther.* 2013;30(7):939-44. DOI:10.2147/DDDT.S45674
- Moore RA, Gaskell H, Rose P, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disorders.* 2011;11:4. DOI:10.1186/1471-2326-11-4
- Савец В.В., Алексеева А.П., Таратонов А.В., и др. Анализ экономической эффективности терапии железодефицитной анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Уральский медицинский журнал.* 2021;20(2):59-63 [Saeveva VV, Alekseeva AP, Taratono AV, et al. Analysis of economic efficiency of iron deficiency anemia therapy in patients with malignant tumors. *Ural Medical Journal.* 2021;20(2):59-63 (in Russian)]. DOI:10.52420/2071-5943-2021-20-2-59-63
- Crawford J, Cella D, Cleeland C, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer.* 2002;95:888-95. DOI:10.1002/cncr.10763
- Thomas G. The effect of hemoglobin level on radiotherapy outcomes: the Canadian experience. *Semin Oncol.* 2001;28:60-5. DOI:10.1016/s0093-7754(01)90215-5
- Орлова Р.В., Гладков О.А., Жуков Н.В. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. *Практические рекомендации RUSSCO.* 2020;10(3s2):32-8 [Orlova RV, Gladkov OA, Zhukov NV. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu anemii pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh. *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO.* 2020;10(3s2):32-8 (in Russian)].
- Connor J, O'Shea A, McCool K, et al. Peri-operative allogeneic blood transfusion is associated with poor overall survival in advanced epithelial ovarian cancer; potential impact of patient blood management on cancer outcomes. *Gynecol Oncol.* 2018;151:294-8. DOI:10.1016/j.ygyno.2018.08.040
- Steinmetz T, Tschene B, Harlin O, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol.* 2013;24(2):475-82. DOI:10.1093/annonc/mds338
- Abdel-Razeq H, Saadeh SS, Malhis R, et al. Treatment of anemia in cancer patients undergoing chemotherapy with intravenous ferric carboxymaltose without erythropoiesis-stimulating agents. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920953292. DOI:10.1177/1758835920953292
- Gordon D, Nichols G, Ben-Jacob A, et al. Treating anemia of cancer with every-4-week darbepoetin alfa: final efficacy and safety results from a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Oncologist.* 2008;13:715-24. DOI:10.1634/theoncologist.2007-0241
- Littlewood T, Bajetta E, Nortier J, et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:2865-74. DOI:10.1200/JCO.2001.19.11.2865
- Shander A, Corwin HL, Meier J, et al. Recommendations From the International Consensus Conference on Anemia Management in Surgical Patients (ICCAMS). *Ann Surg.* 2007;244(4):581-90. DOI:10.1097/SLA.00000000000005721

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Частота встречаемости схем с высоким риском развития фебрильной нейтропении и частота развития дозолимитирующей нейтропении среди пациентов, получающих цитотоксическую терапию по поводу злокачественных новообразований: результаты исследования FLAME

А.В. Снеговой^{✉1}, И.Б. Кононенко¹, И.В. Сорокина², А.М. Березина³, О.Н. Просьяникова⁴

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Россия;

⁴АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить долю и профиль пациентов с высоким риском развития фебрильной нейтропении (ФН), получающих цитотоксическую химиотерапию (ХТ), а также частоту возникновения ФН и дозолимитирующей нейтропении после 1-го цикла ХТ.

Материалы и методы. В работе представлены результаты исследования FLAME – первого российского наблюдательного исследования у пациентов с солидными опухолями, получавших только цитотоксическую ХТ или комбинацию с таргетными, иммуноонкологическими препаратами. Методом случайной выборки ретроспективно в исследование включены 500 пациентов с медианой возраста 59 лет (18–83 лет) из 25 медицинских учреждений Российской Федерации.

Результаты. Схемы ХТ с высоким (>20%) риском развития ФН получали 25,2% (126/500) пациентов, 53% (265/500) пациентов – с промежуточным риском, из которых половина – 132/265 (49,8%) пациентов – имели хотя бы один дополнительный фактор риска ее возникновения в соответствии с международными рекомендациями NCCN. Таким образом, высокий риск развития ФН в соответствии с назначенной терапией и оценкой индивидуальных прогностических неблагоприятных факторов отмечен у 51,6% (258/500) пациентов. Первичную профилактику гранулоцитарными колониестимулирующими факторами получили 36,8% (95/258) пациентов из группы высокого риска развития ФН.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что в клинической практике значительную долю составляют пациенты с высоким риском развития ФН, которым в подавляющем большинстве случаев не проводится первичная профилактика ФН.

Ключевые слова: фебрильная нейтропения, нейтропения, колониестимулирующие факторы, гранулоцитарные колониестимулирующие факторы

Для цитирования: Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Сорокина И.В., Березина А.М., Просьяникова О.Н. Частота встречаемости схем с высоким риском развития фебрильной нейтропении и частота развития дозолимитирующей нейтропении среди пациентов, получающих цитотоксическую терапию по поводу злокачественных новообразований: результаты исследования FLAME. Современная Онкология. 2023;25(3):378–384. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202452

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Снеговой Антон Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. противоопухолевой терапии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», председатель общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии RASSC. E-mail: drsneg@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0170-5681

Кононенко Инесса Борисовна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром лекарственного лечения опухолей НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», исполнительный дир. общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии RASSC. ORCID: 0000-0002-7142-2986

Сорокина Ирина Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-9404-3698

Березина Анна Михайловна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО «РАНХиГС». ORCID: 0009-0007-9140-8747

Просьяникова Оксана Николаевна – канд. мед. наук, федеральный мед. советник АО «Биокад». ORCID: 0009-0005-3684-6301

Anton V. Snegovoy – D. Sci. (Med.), Prof., Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: drsneg@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0170-5681

Inessa B. Kononenko – Cand. Sci. (Med.), Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7142-2986

Irina V. Sorokina – Cand. Sci. (Biol.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-9404-3698

Anna M. Berezina – Independent Expert of Research Projects, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. ORCID: 0009-0007-9140-8747

Oxana N. Prosyankova – Cand. Sci. (Med.), Biocad. ORCID: 0009-0005-3684-6301

The frequency of regimens associated with high risk of febrile neutropenia and the incidence of dose-limiting neutropenia among patients receiving cytotoxic therapy for malignancies: the FLAME study results

Anton V. Snegovoy^{✉1}, Inessa B. Kononenko¹, Irina V. Sorokina², Anna M. Berezina³, Oxana N. Proslanikova⁴

¹Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia;

⁴Biocad, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To assess the proportion and profile of patients at high risk of febrile neutropenia (FN) receiving cytotoxic chemotherapy (CT), as well as the incidence of FN and dose-limiting neutropenia after one cycle of CT.

Materials and methods. The paper presents the results of the FLAME study, the first Russian observational study in patients with solid tumors who received only cytotoxic CT or a combination with targeted, immuno-oncological drugs. By random sampling, the study retrospectively included 500 patients with a median age of 59 years (18–83 years) from 25 medical institutions in the Russian Federation.

Results. CT regimens with a high (>20%) risk of FN were received by 25.2% (126/500) of patients; 53% (265/500) of patients had intermediate risk, and half of them (132/265 [49.8%]) had at least one additional risk FN factor following international NCCN guidelines. Thus, a high risk of FN, according to the therapy and the assessment of individual prognostic adverse factors, was noted in 51.6% (258/500) of patients. 36.8% (95/258) of patients with high risk for FN received primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors.

Conclusion. The study showed a significant proportion of patients with a high risk of FN, and most of them do not receive primary prophylaxis of FN.

Keywords: febrile neutropenia, neutropenia, colony-stimulating factors, granulocyte colony-stimulating factors

For citation: Snegovoy AV, Kononenko IB, Sorokina IV, Berezina AM, Proslanikova ON. The frequency of regimens associated with high risk of febrile neutropenia and the incidence of dose-limiting neutropenia among patients receiving cytotoxic therapy for malignancies: the FLAME study results. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):378–384. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202452

Введение

Нейтропения и ее осложнения, в том числе фебрильная нейтропения (ФН), являются наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) системной химиотерапии (ХТ), приводящими к редукции дозы, удлинению межкурсового интервала и/или ее прекращению. В результате снижения интенсивности лечения происходит ухудшение контроля над заболеванием, качества жизни и основных показателей эффективности проводимой противоопухолевой терапии, в частности общей выживаемости [1–3]. Этот факт крайне важен при планировании противоопухолевого лечения и необходимости назначения препаратов гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) с целью поддержания дозовой интенсивности терапии, а также профилактики развития ФН. Комплексная оценка риска развития ФН включает нозологию, режим ХТ, индивидуальные прогностические неблагоприятные факторы, а также цель лекарственного лечения. В зависимости от режима ХТ пациент относится к группе высокого риска развития ФН (>20%), промежуточного риска (10–20%) или группы низкого риска (<10%). Степень риска для каждой схемы лечения рассчитывается на основании наблюдаемой в клинических исследованиях частоты ФН у пациентов, не получающих профилактическое введение Г-КСФ.

Согласно международным и российским рекомендациям первичная профилактика ФН показана при режимах с высоким риском ее развития, дозоуплотненных режимах, а также в режимах промежуточного риска при наличии одного и более индивидуального фактора риска [4–7]. Согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) факторы риска ФН включают в себя возраст 65 лет и старше, предшествующую химиолучевую терапию, почечную и печеночную недостаточность, длительно существующую нейтропению, цитопению вследствие опухолево-

го поражения костного мозга, а также недавние обширные хирургические вмешательства и наличие раневой поверхности [8]. Для профилактики ФН применяют Г-КСФ. Данные об эффективности и безопасности последних получены в исследованиях реальной клинической практики и многочисленных рандомизированных клинических исследованиях [9]. На сегодняшний день доказано, что применение Г-КСФ сокращает продолжительность и тяжесть нейтропении, снижает риск развития ФН, а также позволяет проводить более интенсивные режимы ХТ [10]. Однако в настоящее время отсутствуют данные, позволяющие говорить о частоте встречаемости схем с высоким и промежуточным риском у пациентов, получающих цитотоксическую терапию, а также частоте развития ФН в российской популяции.

Цель исследования – оценка доли и профиля пациентов с высоким риском развития ФН в общей популяции в соответствии со стратификацией по нозологиям, а также оценка частоты возникновения ФН и дозолимитирующей нейтропении после 1-го цикла ХТ. Дозолимитирующая нейтропения определялась как нейтропения, повлиявшая на удлинение межкурсового интервала и/или редукцию дозы цитостатиков.

Материалы и методы

Наблюдательное исследование FLAME проводилось под эгидой Ассоциации онкологов России. В период с 1 августа 2020 по 30 октября 2020 г. проведен ретроспективный анализ историй болезни 500 пациентов с установленным диагнозом злокачественного новообразования в возрасте старше 18 лет. На момент сбора данных пациенты должны были получить до двух циклов ХТ в рамках назначенного протокола лечения, который мог включать препараты таргетной или иммунотерапии. Протокол исследования включал сбор данных по основным демографическим, анамнестическим и

клиническим характеристикам пациентов: возраст, пол, тяжесть состояния по шкале ECOG, результаты лабораторных исследований, наличие сопутствующих заболеваний и сведений об антимикробной профилактике в анамнезе. Производилась оценка частоты развития всех случаев НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) по классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0.

Статистический отчет выполнен с помощью программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics. Количественные данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартного квадратического отклонения, для оценки смещения распределения представлялась медиана. Номинальные данные представлены в виде доли пациентов с тем или иным признаком от общего размера выборки.

Характеристика пациентов и противоопухолевой терапии, соответствующая диагнозу

Исходные демографические данные и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст составил 56,6 $\pm$ 12,78 года с медианой 59 лет (18–83). Подавляющее большинство – женщины (63,8%). Распределение пациентов по нозологическим группам представлено на рис. 1.

В структуре заболеваемости преобладали рак молочной железы (РМЖ) и колоректальный рак, которые составили более 1/2 случаев (53,6%).

У большинства пациентов статус ECOG соответствовал 0–1; III–IV стадия заболевания диагностировалась в 67,2% случаев.

Пациенты получали широкий спектр режимов ХТ, причем наиболее распространенным оказался режим АС (доксорубин и циклофосфамид), доля которого составила 14% (70/500) в общей популяции включенных пациентов и 40,9% (70/171) среди пациентов с РМЖ (рис. 2). Следует отметить, что у 5 пациентов доксорубин с циклофосфамидом назначался в dose-dense режиме. Далее в порядке убывания следовали FOLFOX6 (оксалиплатин, кальция фолинат, фторурацил) – 62 (12,4%); паклитаксел + карбоплатин – 47 (9,4%); DCH + пертузумаб (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб) – 30 (6%); доцетаксел (75 мг/м²) – 22 (4,4%); XELOX (капецитабин, оксалиплатин) – 19 (3,8%); DC (доцетаксел, циклофосфамид) – 15 (3%); DCH (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб) – 14 (2,8%) и FOLFIRINOX (иринотекан, оксалиплатин, кальция фолинат, фторурацил) – 13 (2,6%).

У всех пациентов оценивались дополнительные факторы риска развития ФН в соответствии с рекомендациями NCCN [11].

Результаты

Схемы с высоким риском развития ФН получили 126 (25,2%) из 500 пациентов. Из них у 55 (43,6%) больных первичная профилактика ФН проводилась с использованием непегилированных и пегилированных форм Г-КСФ. Следует отметить, что продолжительность применения непегилированных форм составила в среднем 3,3 дня.

Режимы ХТ, связанные с промежуточным риском развития ФН, получали 265 (53%) пациентов. Согласно рекомендациям NCCN 132 (49,8%) из них имели ≥ 1 фактора риска развития ФН, причем возраст 65 лет и старше являлся ведущим фактором риска. Первичную профилактику ФН с использованием Г-КСФ получили 40 (30,3%) из 132 больных: 25 (62,5%) назначены непегилированные Г-КСФ, остальные получили пегилированные формы, однако 2 (13,3%) из 15 пациентов выбыли из анализа. Доля пациентов с низким риском развития ФН составила 21,8% (109/500). В основном у данной категории больных в качестве противоопухолевой терапии использовались антиметаболиты и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа как в монорежиме, так и в различных комбинациях при суммарном риске развития ФН <10%.

В общей сложности 258 (51,6%) пациентов имели высокий риск развития ФН по совокупности факторов: выбранная схема ХТ, а также наличие дополнительных факторов риска. Первичную профилактику получали 36,8% (95/258) пациентов. Распределение пациентов в зависимости от риска развития ФН представлено на рис. 3.

Таблица 1. Демографические данные и клинический статус пациентов; анамнез нейтропении и лечения
Table 1. Patient demographic and clinical status; history of neutropenia and treatment

	n=500	%
Возраст $\pm$ CO, медиана	56,6 $\pm$ 12,8, медиана 59	
Пол		
Мужчины	181	36,2
Женщины	319	63,8
Статус по ECOG		
0	215	43,0
1	260	52,0
2	25	5,0
Локализация опухоли		
РМЖ	171	34,2
Колоректальный рак	97	19,4
Рак легкого	44	8,8
Рак желудка	35	7
Рак яичников	28	5,6
Рак поджелудочной железы	20	4
Другие	105	21
Стадия заболевания на момент постановки диагноза		
Ia	24	4,8
Ib	10	2,0
Ic	4	0,8
IIa	67	13,4
IIb	57	11,4
IIc	2	0,4
IIIa	66	13,2
IIIb	56	11,2
IIIs	46	9,2
IVa	104	20,8
IVb	43	8,6
IVc	21	4,2
Линия лечения		
1-я	200	40
2-я	55	11
3-я	15	3
4-я	13	2,6
5+	8	1,6
Адьювантная	101	20,2
Неоадьювантная	108	21,6
Факторы риска ФН согласно NCCN		
Возраст от 65 лет и старше	151	30,2
Наличие в анамнезе нейтропении до начала оцениваемого лечения	27	5,4
Гемоглобин <12 г/дл	129	25,8
Открытые раны или раневая инфекция	4	0,8
Лучевая терапия	64	12,8
Цитопения вследствие опухолевого поражения костного мозга	4	0,8
Недавние обширные хирургические вмешательства	53	10,6
Почечная, печеночная недостаточность	11	2,2
Режимы ХТ в зависимости от риска ФН		
Риск ФН $\geq 20\%$	126	25,2
Риск ФН 10–20%	265	53
Риск ФН $\leq 10\%$	109	21,8

Частота развития нейтропении и ФН

Нейтропения различной степени тяжести, а также ФН, соответствующие критериям CTCAE v 5.0, зарегистрированы у 73 (14,6%) и 15 (3%) пациентов соответственно. В общей сложности после 1-го цикла ХТ дозолимитирующая нейтропения (3–4-й степени тяжести) и ФН диагностированы у 62/500 (12,4%) пациентов (табл. 2, 3). По частоте развития осложнений в зависимости от локализации опухолевого процесса наибольшая частота выявлена при РМЖ, раке ободочной кишки, раке желудка и раке яичников (см. табл. 2). В зависимости от схемы ХТ дозолимитирующая нейтропения (3–4-й степени тяжести) и ФН наиболее часто диагностированы при использовании режимов FOLFOX, АС, TCHP, FOLFIRI, FOLFIRINOX, а также паклитаксела в сочетании с карбоплатином.

Частота развития дозолимитирующей и ФН у пациентов, которым назначена ХТ с риском развития ФН $>20\%$, составила 13,5% (17/126). У 10/17 пациентов нейтропенические осложнения развились, несмотря на проводимую первичную профилактику.

Рис. 1. Распределение пациентов по локализациям злокачественного новообразования.
Fig. 1. Distribution of patients by malignancy location.

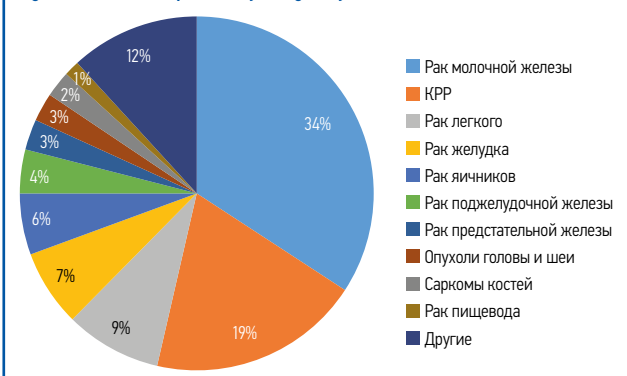


Рис. 2. Распределение пациентов по схемам цитотоксической терапии.
Fig. 2. Distribution of patients by cytotoxic therapy regimens.

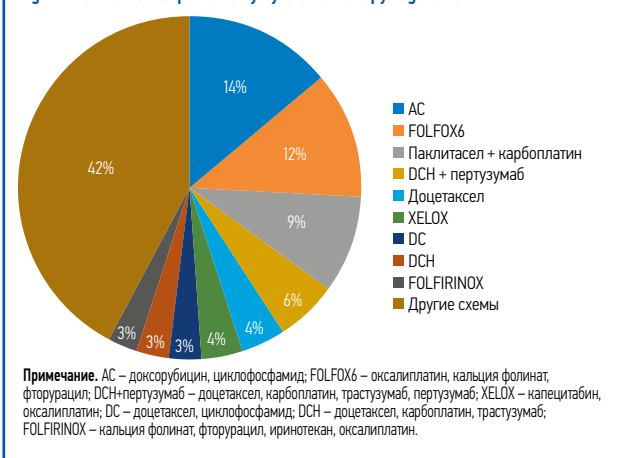
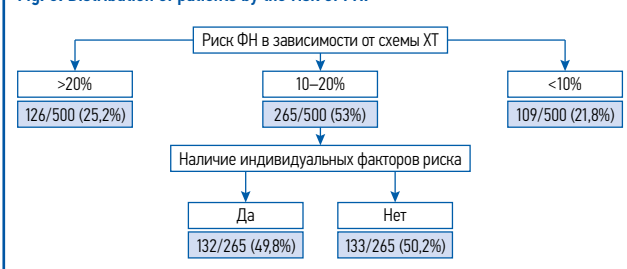


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от риска развития ФН.
Fig. 3. Distribution of patients by the risk of FN.



В подгруппе пациентов с промежуточным риском ФН дозолимитирующая и ФН наблюдались в 13,6% (36/265). Следует отметить, что у 15 пациентов с ФН первичную профилактику негепилированными Г-КСФ с медианой продолжительности введения Г-КСФ 1 день получили 13/15 больных, 2/15 первичную профилактику не получали.

В целом увеличение межцикловых интервалов между 1 и 2 циклами наблюдалось у 26,2% (131/500). Редукция дозы ХТ отмечена у 11 (2,2%) больных.

Различные НЯ зарегистрированы в 34,2% (171/500) случаев (табл. 4). В структуре всех зарегистрированных НЯ наиболее частым стала нейтропения – 14,6% (73/500). СНЯ отмечены в 8,6% (43/500) случаев. В структуре СНЯ преобладала гематологическая токсичность (нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия) 3–5-й степени по CTCAE v.5. (табл. 5). НЯ в виде болевого синдрома в области поясничного отдела позвоночника 2-й степени тяжести, тромбоцитопении 2 и 3-й степени по CTCAE v.5, имеющие определенную, вероятную или возможную связь с назначением

Таблица 2. Дозолимитирующая нейтропения и ФН относительно нозологии
Table 2. Dose-limiting neutropenia and FN by nosology

Нозология	Дозолимитирующая нейтропения, абс.	ФН, абс.
Герминогенные опухоли	3	–
Рак головы и шеи	–	1
Рак ободочной кишки	7	1
РМЖ	17	4
Рак яичников	3	4
Рак желудка	7	1
Рак мочевого пузыря	1	–
Саркома костей	1	1
Саркома мягких тканей	–	1
Рак прямой кишки	4	–
Рак предстательной железы	1	–
Рак легкого	–	1
Рак поджелудочной железы	3	1
Всего	47	15

негепилированных Г-КСФ, отмечены у 4 пациентов. У 9 пациентов развитие ФН исследователи связали с назначением негепилированных Г-КСФ. Назначение пролонгированных (гепилированных) форм Г-КСФ связано с развитием лейкоцитоза 2-й степени у 1 пациента и головной боли 3-й степени – у другого пациента по шкале CTCAE v.5.

Обсуждение

На сегодняшний день профилактика ФН у пациентов с высоким риском ее развития признана неотъемлемым компонентом основной противоопухолевой терапии пациентов со злокачественными новообразованиями [4–8]. В ряде практических и клинических рекомендаций, одобренных Минздравом России, обозначены схемы ХТ, требующие обязательной первичной профилактики ФН [7, 11, 12]. Несмотря на то, что подходы минимизации риска развития дозолимитирующей и ФН давно определены, назначение Г-КСФ в клинической практике явно недостаточно. По данным крупного кросс-секционного исследования, проведенного в США, назначение Г-КСФ пациентам, получающим ХТ, имеет положительный тренд в частоте использования, однако от 14 до 17% пациентов с высоким риском развития ФН все еще не получают первичную профилактику в клинической практике [3]. На сегодняшний день имеются ограниченные данные о частоте использования схем ХТ в зависимости от риска развития ФН и частоты развития нейтропенических осложнений в российской популяции [13].

В настоящей работе впервые представлена ретроспективная оценка частоты встречаемости схем с высоким риском развития ФН и других осложнений, обусловленных нейтропенией. Согласно полученным данным ретроспективного исследования FLAME доля пациентов, получавших режимы ХТ с высоким риском развития ФН $\geq 20\%$, составила 25,2%, значительная часть из которых – 71/126 (56,3%) – не получали первичную профилактику или получали последнюю в неоптимальном режиме. Так, в подгруппе пациентов, получающих негепилированные формы Г-КСФ, длительность профилактики составила в среднем 3,3 дня.

Использование Г-КСФ существенно снижает вероятность развития осложнений ХТ, связанных с развитием нейтропении. Гепилированные формы Г-КСФ характеризуются значительно большей продолжительностью действия по сравнению с негепилированными, что делает возможным их однократное введение на курс ХТ [14]. Кроме того, в прямом сравнительном исследовании показано достоверное снижение средней продолжительности нейтропении тяжелой степени в пользу гепилированной (пролонгированной) фор-

Таблица 3. Дозолимитирующая нейтропения и ФН относительно режимов ХТ
Table 3. Dose-limiting neutropenia and FN by CT regimens

Режимы ХТ	Дозолимитирующая нейтропения, абс.	ФН, абс.
ВЕР	3	–
FOLFIRI	4	–
HD AI	–	1
TCHP	3	2
АС	6	3
Гемцитабин + цисплатин ± бевацизумаб	3	–
Гемцитабин + карбоплатин + бевацизумаб	1	–
Паклитаксел + карбоплатин	–	4
Паклитаксел + цисплатин ± бевацизумаб	2	1
FOLFOX	9	1
FOLFIRINOX	3	1
FLOT	3	–
Эрибулин ± трастузумаб	2	–
XELOX	2	–
Палбоциклиб	1	
Доцетаксел + цисплатин + цетуксимаб	–	1
AP	–	1
GemTax	1	–
Доцетаксел	2	–
Паклитаксел	1	–
Капецитабин	1	–
Всего	47	15

Примечание. ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин; FOLFIRI – кальция фолинат, фторурацил, иринотекан; HD AI – доксорубин, ифосфамид; TCHP – доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб; FOLFOX – кальция фолинат, фторурацил, оксалиплатин; FLOT – доцетаксел, оксалиплатин, кальция фолинат, фторурацил; AP – доксорубин, цисплатин; GemTax – гемцитабин, доцетаксел.

мы Г-КСФ [15]. Важно отметить, что профиль безопасности и эффективности одного введения пегилированного Г-КСФ соответствует 11-дневному курсу непегилированного филгратима [16]. В ранее проведенных исследованиях показано, что сокращение количества введений коротких форм Г-КСФ до 1–3 дней ассоциируется с увеличением частоты госпитализаций по причине развития нейтропенических осложнений в 2,4 раза [17]. Данные FLAME также демонстрируют недостаточную длительность и эффективность применения непегилированных форм Г-КСФ в клинической практике.

При анализе данных международных исследований реальной клинической практики авторы обращают внимание на тот факт, что часть больных в качестве профилактики ФН получали глюкокортикостероидные препараты, использование которых имеет эффект обратного действия – повышение риска развития ФН. Результаты исследований показывают взаимосвязь между увеличением длительности использования кортикостероидов и частотой возникновения нейтропенических осложнений [18, 19]. В исследовании FLAME у 2-х пациентов с низким и 2-х – с промежуточным риском развития ФН, которые в качестве профилактики получали глюкокортикостероидные препараты, развилась дозолимитирующая нейтропения.

В исследовании FLAME большинство пациентов получали схемы ХТ с промежуточным риском развития ФН, что соответствует ранее опубликованным данным [13]. Например, при РМЖ доля пациентов с высоким риском ФН составила 30,4% (52/171), промежуточным – 58,5% (100/171), низким риском – 11,1% (19/171). У пациентов с колоректальным

Таблица 4. Частота зарегистрированных НЯ (n=500)
Table 4. Incidence of reported adverse events (n=500)

Краткое описание НЯ	Абс.	%
Анемия	14	2,8
Диарея	8	1,6
Лейкопения	13	2,6
Нейтропения	73	14,6
Тошнота/рвота	8	1,6
Тромбоцитопения	8	1,6
ФН	15	3,0
Другие	32	6,4

Таблица 5. Серьезные НЯ
Table 5. Serious adverse events

Краткое описание СНЯ	Степень тяжести по CTCAE v.5.	n
Нейтропения	3	12
Нейтропения	4	6
Нейтропения	5	1
ФН	3	5
ФН	4	10
Лейкопения	3	1
Тромбоцитопения	3	3
Тромбоцитопения	4	1
Анемия	3	1
Диарея	3	2
Тошнота/рвота	3	1

раком – 9,3% (9/97), 68% (66/97), 22,7% (22/97) соответственно. Поэтому наибольший интерес к изучению проведения первичной профилактики ФН наблюдается в группах промежуточного риска. Из-за неоднородности дизайна исследований и ограниченного количества имеющихся данных метаанализ для оценки снижения риска развития ФН с использованием Г-КСФ в данной популяции пациентов не проводился. Однако имеется тенденция к снижению риска ФН и улучшению исходов лечения среди пациентов, получавших профилактику Г-КСФ [20, 21]. В исследовании FLAME в режимах промежуточного риска профилактика ФН Г-КСФ требовалась в 49,8% случаев. По результатам исследования Г-КСФ назначены в 30,3% случаев, глюкокортикостероиды – у 13,7% пациентов. Таким образом, большинство пациентов не получили необходимой им профилактики ФН Г-КСФ. Частота развития дозолимитирующей нейтропии и в целом ФН составила 13,6%. Высокий процент нейтропенических осложнений подтверждает необходимость проведения профилактики ФН в группе пациентов с промежуточным риском, особенно учитывая тот фактор, что большинство пациентов – пожилого возраста [22, 23].

Следует также отметить, что распределение по нозологиям в исследовании FLAME не противоречит общемировым данным [24, 25].

Ограничением данного исследования является прежде всего неоднородная по нозологиям и схемам ХТ выборка, что представляет сложности для экстраполяции данных на общую популяцию. Также следует отметить небольшой горизонт оценки (1 цикл ХТ), когда не вся объективная информация об исходах доступна исследователям.

Закключение

Данные, полученные из анализа исследования FLAME, впервые показывают частоту встречаемости схем с различным риском развития ФН, а также методы ее профилактики

в российской популяции. Впервые показано, что в онкологической практике значительную долю составляют пациенты с высоким риском развития ФН, которым в большинстве случаев не проводится первичная профилактика ФН. Это обстоятельство диктует необходимость оценки риска развития ФН как в соответствии с высокотоксичными режимами ХТ, так и с наличием пациент-специфических факторов риска до начала терапии. Выявление пациентов с высоким риском развития ФН позволит своевременно назначить Г-КСФ, снизить риск нейтропенических осложнений и улучшить выживаемость.

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

1. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Ларионова В.Б. Нейтропения, лимитирующая проведение химиотерапии. Нужна ли профилактика? *Онкогематология*. 2022;17(1):135-42 [Kononenko IB, Snegovoy AV, Larioнова VB. Chemotherapy limiting neutropenia. Is prevention required? *Oncohematology*. 2022;17(1):135-42 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2022-17-1-135-142
2. Fortner BV, Houts AC, Johnson G, Schwartzberg LS. A prospective investigation of chemotherapy induced neutropenia (CIN) and quality of life (QoL). *J Clin Oncol*. 2005;23(16):suppl.8178.
3. Wang CY, Heldermon CD, Youri SM, et al. Trends in Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Following Introduction of Biosimilars Among Adults With Cancer and Commercial or Medicare Insurance, From 2014 to 2019. *JAMA Network Open*. 2021;4(11):e2133474.
4. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199-212.
5. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 5):v111-8.
6. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32.
7. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Под ред. акад. РАН М.И. Давыдова. Протокол профилактики фебрильной нейтропении гранулоцитарными колониестимулирующими факторами. 2023-2024; с. 24-35 [Snegovoy AV, Kononenko IB, et al. Protokoly klinicheskikh rekomendatsii podderzhivaiushchei terapii v onkologii. Pod red. akad. RAN MI Davydova. Protokol profilaktiki febril'noi neutropenii granulotsitarnymi koloniestimuliruiushchimi faktorami. 2023-2024; p. 24-35 (in Russian)].
8. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Myeloid Growth Factors. V2.2023.NCCN
9. Wang Y, Chen L, Liu F, et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: A systematic review and Bayesian network metaanalysis. *Sci Rep*. 2019;9:15374. DOI:10.1038/s41598-019-51982-4
10. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical PracticeGuideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199-212. DOI:10.1200/JCO.2015.62.3488
11. Клинические рекомендации МЗ РФ «Опухоли невыявленной первичной локализации». 2021. ID:504. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/504_2. Ссылка активна на 15.06.2023 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Tumors of unidentified primary localization." 2021. ID:504. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/504_2. Accessed: 15.06.2023 (in Russian)].
12. Клинические рекомендации МЗ РФ «Рак молочной железы». 2021. ID:379. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379_4. Ссылка активна на 15.06.2023 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Breast cancer". 2021. ID:379. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379_4. Accessed: 15.06.2023 (in Russian)].
13. Сапожников К.В., Сорокина И.В., Гусев А.В., и др. Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики. *Современная Онкология*. 2023;25(1):115-22 [Sapozhnikov KV, Sorokina IV, Gusev AV, et al. Prevention of febrile neutropenia in oncological patients: real-world data. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):115-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.1.202138
14. Johnston E, Crawford J, Blackwell S, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2522-8. DOI:10.1200/JCO.2000.18.13.2522
15. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Ничаева М.Н., и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпегфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная Онкология*. 2015;17(2):45-52 [Krivorotko PV, Burdaeva ON, Nicheeva MN, et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a doubleblind controlled phase III study in patients with diagnosis «breast cancer» receiving myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Modern Oncology*. 2015;17(2):45-52 (in Russian)].
16. Aapro M, Boccia R, Leonard R, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer*. 2017;25:3295-3304. DOI:10.1007/s00520-017-3842-1
17. Weycker D, Hackett J, Edelsberg JS, et al. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? *Ann Pharmacother*. 2006;40(3):402-7. DOI:10.1345/aph.1G516
18. Family L, Li Y, Chen L, et al. A Study of Novel Febrile Neutropenia Risk Factors Related to Bone Marrow or Immune Suppression, Barrier Function, and Bacterial Flora. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(10):1201-8. DOI:10.6004/jncn.2018.7051
19. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer*. 2011;117:1917-27. DOI:10.1002/cncr.25691
20. Goodin C, Ratliff P, Cottingham L, Shely R, et al. Assessing febrile neutropenia outcomes in patients receiving primary versus secondary prophylactic G-CSF treatment therapy with intermediate risk neutropenic risk chemotherapy regimens. *J Oncol Pharmacy Practice*. 2022;28(7). DOI:10.1177/10781552211035739
21. Campbell K, Chadha N, Dimri S, et al. G-CSF primary prophylaxis use and outcomes in patients receiving chemotherapy at intermediate risk for febrile neutropenia: a scoping review. *Exp Rev Hematol*. 2022;15(7):619-33. DOI:10.1080/17474086.2022.2093712
22. Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г., и др. Анализ медико-социальных потребностей онкологических пациентов старшей возрастной группы при оказании паллиативной помощи. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:335 [Ashour AZ, Litovkin VA, Belov VG, et al. Analysis of health and social needs of cancer patients of older age groups in palliative care. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniia*. 2015;5:335 (in Russian)].
23. Литовкин А.В., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Формы оказания паллиативной помощи лицам старшей возрастной группы с онкологией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4:58 [Litovkin AV, Parfenov IuA, Parfenov SA, Sapozhnikov KV. Formy okazaniia palliativnoi pomoshchi litsam starshoi vraznostoi gruppy s onkologiei. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniia*. 2017;4:58 (in Russian)].
24. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Zlokachestvennye novooobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaiemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. PA Gertsena – filial FGBU «NMTS radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
25. WHO Global Cancer Facts & Figures. American Cancer Society, 4th Edition, 2018.

Статья поступила в редакцию /
The article received: 16.09.2023

Статья принята к печати /
The article approved for publication:
10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU



Международный опыт применения протоколов SJMB в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет (обзор литературы)

А.С. Левашов^{✉1}, С.Р. Загидуллина¹, Т.Т. Валиев¹, А.М. Строганова¹, Д.А. Хоченков¹, В.А. Григоренко¹, Е.В. Михайлова¹, Е.В. Тюрина¹, М.В. Рыжова², С.К. Горелышев², Ш.У. Кадыров², В.Г. Поляков¹

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

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

За последние 30 лет накоплен уникальный международный опыт лечения детей с медуллобластомой, особенно в возрастной группе старше 3 лет. В данной статье отражены эволюционные представления об одном из наиболее известных протоколов – SJMB (в версиях от 1996 г. – SJMB96, от 2003 г. – SJMB03, от 2012 г. – SJMB12). При этом установлены инновационные критерии стратификации пациентов в группы риска в соответствии с клиническими, терапевтическими, морфологическими и молекулярно-биологическими прогностическими факторами. Несмотря на накопленный опыт, остается необходимость дополнительного изучения взаимосвязи между возрастными группами и молекулярной биологией опухолевых клеток с целью последующей оптимизации программного лечения.

Ключевые слова: дети, медуллобластома, протокол SJMB, группы стандартного и высокого риска, краниоспинальная лучевая терапия, высокодозная химиотерапия, молекулярно-биологические факторы, прогноз

Для цитирования: Левашов А.С., Загидуллина С.Р., Валиев Т.Т., Строганова А.М., Хоченков Д.А., Григоренко В.А., Михайлова Е.В., Тюрина Е.В., Рыжова М.В., Горелышев С.К., Кадыров Ш.У., Поляков В.Г. Международный опыт применения протоколов SJMB в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет (обзор литературы). Современная Онкология. 2023;25(3):385–390. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202437
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Левашов Андрей Сергеевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: andreyslevashov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5081-3964

Загидуллина Светлана Рустамовна – врач – детский онколог детского отделения химиотерапии гемобластозов №1 Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-6606-3106

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, зав. отд-нием онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов №1) Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-1469-2365

Строганова Анна Михайловна – канд. мед. наук, зав. молекулярно-биологической лаб. отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. РАН и ПАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-7297-5240

Хоченков Дмитрий Александрович – канд. биол. наук, зав. лаб. биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-5694-3492

Григоренко Василий Андреевич – врач-радиолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-2391-4142

Михайлова Елена Владимировна – канд. мед. наук, зав. рентгенодиагностическим отд-нием Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7630-7496

Тюрина Елизавета Владимировна – врач – детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №4 (детей раннего возраста) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-4019-5247

Рыжова Марина Владимировна – д-р мед. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-7206-6365

Горелышев Сергей Кириллович – д-р мед. наук, зав. 1-м нейрохирургическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0003-1318-7823

✉ **Andrey S. Levashov** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: andreyslevashov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5081-3964

Svetlana R. Zagidullina – pediatric oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-6606-3106

Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-1469-2365

Anna M. Stroganova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7297-5240

Dmitry A. Khochenkov – Cand. Sci. (Biol.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-5694-3492

Vasily A. Grigorenko – radiologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-2391-4142

Elena V. Mikhaylova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7630-7496

Elizaveta V. Tyurina – pediatric oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4019-5247

Marina V. Ryzhova – D. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-7206-6365

Serhii K. Horielyshev – D. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery. ORCID: 0000-0003-1318-7823

International experience by using of the SJMB protocols in treatment of children with medulloblastoma in the age group over 3 years (literature review)

Andrey S. Levashov^{✉1}, Svetlana R. Zagidullina¹, Timur T. Valiev¹, Anna M. Stroganova¹, Dmitry A. Khochenkov¹, Vasily A. Grigorenko¹, Elena V. Mikhaylova¹, Elizaveta V. Tyurina¹, Marina V. Ryzhova², Serhii K. Horielyshev², Shavkat U. Kadyrov², Vladimir G. Polyakov¹

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

²Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Abstract

During the last 30 years, unique international experience has been accumulated in the treatment of children with medulloblastoma, especially in the age group over 3 years. Evolutionary representations about one of the most well – known international protocols – SJMB (in versions since 1996 – SJMB96, since 2003 – SJMB03, since 2012 – SJMB12) are shown in this article. Innovative criteria for stratifying patients into risk groups were established according to clinical, therapeutic, morphological and molecular-biological prognostic factors. Despite the accumulated experience, it is necessary to continue studying the relationship between age groups and the molecular biology of tumor cells for the purpose of subsequent optimization of the treatment program.

Keywords: children, medulloblastoma, SJMB protocol, standard and high-risk groups, craniospinal irradiation, high dosed chemotherapy, molecular-biological factors, prognosis

For citation: Levashov AS, Zagidullina SR, Valiev TT, Stroganova AM, Khochenkov DA, Grigorenko VA, Mikhaylova EV, Tyurina EV, Ryzhova MV, Horielyshev SK, Kadyrov SU, Polyakov VG. International experience by using of the SJMB protocols in treatment of children with medulloblastoma in the age group over 3 years (literature review). *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):385–390. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202437

В структуре опухолей центральной нервной системы (ЦНС) группа эмбриональных составляет 13,5% случаев у детей в возрасте от 0 до 14 лет, 4,5% – от 15 до 19 лет, из которых 64,3% случаев представлены медуллобластомой. Показатель первичной заболеваемости детей с медуллобластомой снижается с возрастом и составляет 0,53, 0,56, 0,33 и 0,16 случаев на 100 тыс. детей в год в группе от 0 до 4 лет, от 5 до 9, от 10 до 14 и от 15 до 19 лет соответственно [1–3].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей ЦНС (в пересмотре от 2021 г.) к группе эмбриональных отнесены медуллобластома, атипичная тератоид-рабдоидная опухоль, крибриформная нейроэпителиальная опухоль, эмбриональная опухоль с многослойными розетками, нейробластома ЦНС с активацией *FOXR2*-сигнального пути, нейроэпителиальная опухоль высокой степени злокачественности с наличием внутренней тандемной дупликации гена *BCOR*, эмбриональные опухоли ЦНС из категории NOS (Not Otherwise Specified) и NEC (Not Elsewhere Classified). В данной классификации сохранены представления о морфологических вариантах медуллобластомы (классическом, десмопластическом/нодулярном, медуллобластоме с выраженной нодулярностью, крупноклеточном – анапластическом) и сделан основной акцент на молекулярно-биологические особенности опухоли. В соответствии с результатами международных исследований по изучению профиля экспрессии генов и статуса метилирования генома в опухолевых клетках дополнительно выделены 2 подтипа в молекулярной группе WNT, 4 подтипа молекулярной группы SHH и 8 подтипов в объединенной молекулярной группе не-WNT/не-SHH (в молекулярных группах 3 и 4). Кроме того, в группе SHH выделены 2 варианта опухоли в зависимости от наличия или отсутствия мутации в гене *TP53* [4, 5].

За последние 30 лет накоплен уникальный международный опыт лечения детей с данным заболеванием, особенно в возрастной группе старше 3 лет. При проведении многочисленных исследований достигнуты достаточно высокие показатели 5-летней бессобытийной и общей выживаемости (БСВ и ОВ соответственно) пациентов в группе стандартного риска (с тотальным или практически тотальным удалением первичного опухолевого очага – R0-статусом – и отсутствием метастатического поражения), которые варьировали от 71 до 83% и от 84 до 87% соответственно (табл. 1) [6–15].

Среди пациентов в группе высокого риска (с наличием остаточной опухоли – R1-статусом и/или метастатического поражения) показатели 5-летней БСВ составили от 58 до 78%, а ОВ – от 70 до 78% (табл. 2) [7, 16–20].

В мультицентровое клиническое исследование SJMB96 (NCT00003211, A. Gajjar и соавт., St. Jude Children's Research Hospital, Мемфис, США [7]) включены 134 пациента с медуллобластомой (*de novo*) в возрастной группе от 3 лет до 21 года, из которых 86 (64,2%) стратифицированы в группу стандартного риска, 48 (35,8%) пациентов – в группу высокого риска. R0-статус установлен во всех случаях в группе стандартного риска, в 41 (85%) случае – в группе высокого риска. У 42 (87,5%) пациентов в группе высокого риска выявлено наличие метастатического поражения. При этом изолированный M1-статус установлен в 9 (21,4%) случаях, M2-статус – в 6 (14,3%), M3-статус – в 27 (64,3%).

На I этапе всем пациентам проводилось оперативное удаление первичного очага опухолевого поражения.

Особенность протокола SJMB96 – применение адъювантного программного лечения в соответствии с группой риска. В группе стандартного риска использовалась краниоспинальная лучевая терапия (или краниоспинальное облучение – КСО) в суммарной очаговой дозе (СОД) 23,4 Гр с последую-

Информация об авторах / Information about the authors

Кадыров Шавкат Умидович – канд. мед. наук, врач-нейрохирург 1-го нейрохирургического отделения ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-5879-1333

Поляков Владимир Георгиевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-8096-0874

Shavkat U. Kadyrov – Cand. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-5879-1333

Vladimir G. Polyakov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-8096-0874

щим облучением задней черепной ямки до СОД 36 Гр, зоны удаленного первичного очага опухолевого поражения – до СОД 55,8 Гр, при разовой очаговой дозе (РОД) – 1,8 Гр.

В группе высокого риска проведена рандомизация пациентов в зависимости от наличия или отсутствия 2 индукционных курсов монокимиотерапии с применением топотекана в средней курсовой дозе 5,5 мг/м² в Window-режиме. Краниоспинальный этап лучевой терапии (ЛТ) проводился в СОД 36 Гр при наличии М0-/М1-статуса, 39,6 Гр – при наличии М2-/М3-статуса, облучение зоны удаленного первичного очага опухолевого поражения – до СОД 55,8 Гр, области локализации метастатических очагов – до СОД 50,4 Гр, РОД 1,8 Гр.

В обеих группах риска этап консолидации предусматривал проведение 4 курсов полихимиотерапии: винкристин (1,5 мг/м², дни -4, +6), цисплатин (75 мг/м², день -4) в сочетании с высокодозным циклофосфамидом (2 г/м², дни -3, -2) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в каждом курсе (день 0). Продолжительность курса составляет 28 дней. Химиотерапевтический этап консолидации начинался через 6 нед после ЛТ. Мобилизация и сбор ауто-ГСК выполнены перед этапом ЛТ. При этом в результате процедуры афереза на курс терапии нужно было получить не менее 2×10⁶/кг CD34+ клеток.

Перед началом адъювантного лечения из 36 пациентов, которым проводилась терапия топотеканом, у 29 (80,5%) детей установлено наличие метастатического поражения, у 8 (22%) – наличие R1-статуса. В 5 (13,8%) случаях во время проведения индукционной химиотерапии установлено прогрессирование заболевания, в 14 (39%) случаях – полный или частичный ответ. Далее 31 пациенту продолжено программное лечение. В группе сравнения из 17 детей адъювантное лечение начиналось с ЛТ.

В группе стандартного риска показатели 5-летней БСВ и ОВ составили 83 и 85% соответственно. Для 27 пациентов в группе высокого риска, у которых достигнуты полный и частичный ответы или стабилизация заболевания во время лечения с топотеканом, 5-летняя БСВ составила 70%, а у 17 пациентов без терапии топотеканом – 71% ($p=0,8$). В когорте пациентов с наличием метастатического варианта течения заболевания получена 5-летняя БСВ 66%. В группе высокого риска у пациентов с установленным R1-статусом и отсутствием метастатического поражения при медиане наблюдения 8,2 года прогрессирование или рецидивы заболевания не выявлены.

В исследовании SJMB96 оценка гистологического варианта опухоли выполнена у 116 (86,5%) пациентов. Классический гистологический вариант выявлен в 71 (61,2%) случае (45 – в группе стандартного риска, 26 – в группе высокого риска), десмопластический вариант – в 22 (18,9%) случаях (16 – в группе стандартного риска, 6 – в группе высокого риска), крупноклеточный – анапластический вариант – в 23 (19,9%) случаях (12 – в группе стандартного риска, 11 – в группе высокого риска).

Показатели 5-летней БСВ у пациентов с классическим и десмопластическим гистологическими вариантами составили 84 и 77% соответственно. При наличии крупноклеточного – анапластического гистологического варианта опухоли 5-летняя БСВ оказалась значительно ниже и составила 57% ($p=0,04$). При этом в группе стандартного риска среди детей с крупноклеточным – анапластическим гистологическим вариантом опухоли рецидив заболевания выявлялся в 3,9 раза чаще, чем у пациентов с другими гистологическими подтипами.

Иммуногистохимическое исследование опухолевого материала с применением антител к белку β-катенину (CTNNB1) выполнено в 69 (51,5%) случаях. Молекулярная группа WNT установлена в 7 (8%) случаях в группе стандартного риска, в 3 (6%) – в группе высокого риска. Между тем ни у одного из 10 детей с молекулярным вариантом опухоли WNT не выявлено прогрессирования или рецидива заболевания в сравнении с контрольной группой (5-летняя БСВ 100 и 70% соответственно; $p=0,03$).

Таблица 1. Результаты международных исследований у детей с медуллобластомой в группе стандартного риска
Table 1. Results of international studies in standard-risk children with medulloblastoma

Программа	5-летняя ОВ, %	5-летняя БСВ, %	Сроки проведения, годы
CCG POG 9961 [6] CCNU/CDDP/VCR (n=193) CPM/CDDP/VCR (n=186)	87 88 85	82 84 80	1996–2000
SJMB96 (n=86) [7]	85	83	1996–2001
HIT SIOP PNET 4 [8–10] HFRT (n=108) CFRT (n=110)	– –	83 79	2001–2006
Like-CCG 9892 (n=28) [11]	86	71	2001–2010
SJMB03 (n=227) [12, 13]	Н/д	83	2003–2013
COG ACNS0331 [14, 15] IFRT (n=227) PFRT (n=227)	84 85	82 80	2004–2015

Таблица 2. Результаты международных исследований у детей с медуллобластомой в группе высокого риска
Table 2. Results of international studies in children with medulloblastoma in the high-risk group

Программа	5-летняя ОВ, %	5-летняя БСВ, %	Сроки проведения, годы
POG 9031 (M+ 48%) [16] CT1 (n=112) RT1 (n=112)	73 76	66 70	1990–1996
SJMB96 (M+ 88%) [7, 17] C Window-режимом (n=31) Без Window-режима (n=17)	70 – –	70 70 71	1996–2001
HIT 2000 (M+ 100%) [18] Группа 3 (n=20) Группа 4 (n=41)	74 59 81	62 50 65	2001–2007
PNET HR 5 (M+ 80%) [19] SHH (n=7) Группа 3 (n=17) Группа 4 (n=14)	– – – –	78 71 58 100	2001–2010
SJMB03 (n=103) (M+ 98%) [12, 13]	Н/д	58	2003–2013
COG ACNS 0332 (n=261) (M+ 72,4%) [20]	73	62	2007–2018

В структуре событий развитие локального рецидива заболевания в зоне первичного очага поражения установлено в 4 (3%) случаях (в 3 – в группе стандартного риска, в 1 – в группе высокого риска). Диссеминированный рецидив выявлен у 3 (2,2%) пациентов (у 1 – в группе стандартного риска, у 2 – в группе высокого риска), с поражением только других отделов головного или спинного мозга – у 19 (14,2%) пациентов (у 9 – в группе стандартного риска, у 10 – в группе высокого риска), с распространением за пределы ЦНС – у 1 (0,7%) пациента в группе высокого риска. Вторая опухоль (острый лимфобластный лейкоз) обнаружена только у 1 пациента.

Таким образом, при использовании данной программы терапии получен достаточно высокий показатель 5-летней БСВ в группе стандартного риска. Применение индукционной терапии топотеканом в Window-режиме перед началом ЛТ не привело к увеличению показателя 5-летней БСВ в группе высокого риска. Впервые установлено, что молекулярная группа опухоли WNT является фактором благоприятного прогноза заболевания [7, 17].

В 2021 г. представлены результаты III фазы международного риск-адаптированного клинического протокола SJMB03 (NCT01878617, A. Gajjar и соавт., St. Jude Children's Research Hospital, Мемфис, США), в которое включены 330 пациентов с медуллобластомой (de novo) в возрастной группе от 3 лет до 21 года. В группу стандартного риска стратифицированы 227 (69%) пациентов, в группу высокого риска – 103 (31%) пациента. При этом в группе стандартного риска у всех больных установлен R0- и M0-статус, в группе высо-

кого риска R0-статус – у 88 (85,4%) пациентов, R1-статус – у 14 (13,6%), R_x-статус – у 1 (1%), метастатическое поражение (M+ статус) – у 101 (98%), R1M0-статус – у 2 (2%). В группе высокого риска M1-статус выявлен в 17 (16,8%) случаях, M2-статус – в 28 (27,8%), M3-статус – в 56 (55,4%) случаях.

На I этапе всем пациентам проводилось оперативное удаление первичного очага опухолевого поражения.

Адьювантная терапия начиналась с ЛТ, КСО в СОД 23,4 Гр – в группе стандартного риска, в СОД 36 Гр – при установлении M0-/M1-статуса, в СОД 39,6 Гр – при M2-/M3-статусе в группе высокого риска. Далее проводилась локальная ЛТ на зону удаленного первичного очага опухолевого поражения до СОД 55,8 Гр в группе стандартного риска, до СОД 55,8–59,4 Гр в группе высокого риска. Метастатические очаги размером больше 0,5 см облучались до СОД 50,4–59,4 Гр, РОД 1,8 Гр.

Спустя 6 нед после завершения ЛТ предполагалось проведение 4 курсов высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК: винкристин (1 мг/м², дни -4, +6), цисплатин (75 мг/м², день -4), циклофосфамид (2 г/м², дни -3, -2), ауто-ТГСК (день 0). Продолжительность курса составляла 28 дней. Мобилизация и сбор ауто-ТГСК выполнены перед этапом ЛТ.

В рамках данного исследования проведено изучение морфологических и молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток и оценена их прогностическая значимость. У 305 (93%) пациентов выполнено молекулярно-генетическое исследование ДНК опухолевых клеток методом оценки профиля метилирования (с применением технологии illumina Infinium human methylation 450/850K BeadChip), у 293 (89%) – методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing), в том числе у 145 (44%) пациентов определяли наличие или отсутствие герминальных мутаций.

При морфологической диагностике классического гистологического варианта опухоли установлен в 249 (75,4%) случаях, десмопластический вариант – в 27 (8,2%), крупноклеточный – анапластический вариант – в 52 (15,7%) случаях. Наличие молекулярной группы опухоли WNT зарегистрировано у 53 (17,4%) пациентов, SHN – у 48 (15,7%), группы 3 – у 65 (21,3%), группы 4 – у 139 (45,6%). В группы стандартного и высокого риска стратифицированы 46 и 7 пациентов с наличием молекулярного варианта опухоли WNT, 40 и 8 – SHN, 33 и 32 – молекулярной группы 3, 87 и 52 – молекулярной группы 4.

Классический гистологический вариант опухоли в 124 (50%) случаях обнаружен в сочетании с молекулярной группой 4, десмопластический вариант – в 26 (9,6,3%) случаях в комбинации с молекулярной группой опухоли SHN, крупноклеточный – анапластический вариант – в 24 (46,2%) случаях при молекулярной группе 3.

При этом наличие метастатического варианта медулlobластомы установлено в 52 (37,4%) случаях молекулярной группы 4, в 31 (47,6%) случае – молекулярной группы 3. Наиболее часто M1- и M2-статус зарегистрированы при молекулярной группе 4 – 11 (64,7%) и 16 (57%) случаев соответственно, M3-статус – при молекулярных группах 3 и 4 – 22 (39,3%) и 25 (44,6%) случаев соответственно.

Наиболее частые генетические изменения выявлены в генах *CTNNB1* (96%), *DDX3X* (37%), *SMARCA4* (24%), *CREBBP* (12%), *TP53* (8%), *APC* (4%) при наличии молекулярной группы опухоли WNT, в генах *PTCH1* (38%), *TP53* (21%), *DDX3X* (19%), *SUFU* (4%), *N-MYC* (17%) – в SHN – молекулярной группе опухоли, в генах *SMARCA4* (15%), *KBTBD4* (5%) – в группе 3, в генах *KDM6A* (8%), *TBR1* (7%) – в группе 4. Важно отметить, что установленные мутации в генах *PTCH1* и *SUFU* носили исключительно соматический характер, в гене *TP53* в случаях молекулярной группы опухоли WNT – соматический, герминальный – только в единичных наблюдениях при SHN-варианте. Кроме того, в опухоли SHN – молекулярной группы в 7 (14,6%) случаях обнаружены мутации в гене *ELP1*, из которых 5 – герминального характера (у пациентов с синдромом семейной дизавтономии). В соответствии с результатами исследования S. Waszak и соавт. наличие мутации в гене *ELP1* (OMIM: 603722) выявлено в клетках

медулlobластомы исключительно SHN-подтипа и связано с биаллельной инактивацией гена *ELP1* вследствие делеции длинного плеча хромосомы 9 (9q) [12, 13, 21–23].

Характерные хромосомные нарушения установлены в молекулярных группах медулlobластомы: моносомия хромосомы 6 (89%) – в молекулярной группе опухоли WNT, делеции 9q (53%), 17p (26%), 10q (21%) – в молекулярной группе опухоли SHN, изохромосома 17q (27%), делеции 16q (43%), 10q (33%), амплификация 17q (37%) – в группе 3, изохромосома 17q (55%), делеции 8 (39%), 11 (14%) хромосом, дупликации 7 (31%), 18 (20%) хромосом, амплификация 17q (73%) – в группе 4. Наличие амплификации гена *C-MYC* в опухолевых клетках обнаружено в 15% случаев при выявлении молекулярной группы 3, амплификации гена *N-MYC* – в 6 и 7% случаев соответственно – в молекулярных группах 3 и 4.

При исследовании опухолевого материала методом анализа метилирования ДНК выделены опухоли с 3 подтипами молекулярной группы SHN: SHN α – в 32 (66,7%) случаях, SHN β – в 4 (8,3%), SHN δ – в 12 (25%). При этом в опухоли с наличием подтипа SHN α в 67% случаев выявлены мутации в генах *PTCH1*, *ELP1*, *TP53*, *N-MYC*, *GLI2* и хромосомные aberrации в виде изохромосомы 9, делеции 10q, 17p. Среди опухолевых образцов с установленными молекулярными группами 3 и 4 определены 8 подтипов опухоли: подтип I – в 13 (6,4%) случаях, II – в 28 (13,8%), III – в 18 (8,8%), IV – в 8 (3,9%), V – в 19 (9,3%), VI – в 17 (8,3%), VII – в 50 (24,5%), VIII – в 51 (25%) случае. Молекулярно-биологические особенности подтипов медулlobластомы связаны с наличием специфических амплификаций и мутаций: амплификации гена *OTX2* в клетках опухоли I подтипа, амплификации гена *C-MYC* – в опухоли II подтипа, мутации в гене *SMARCA4* – в опухоли I и II подтипов, амплификации гена *N-MYC* – в опухоли V и VI подтипов, мутаций в генах *KDM6A*, *ZMYM3*, *KMT2C*, *TBR1* – в опухоли VIII подтипа.

Показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и ОВ составили 75 и 82% соответственно для всей когорты, при этом показатель 5-летней ВБП 83% для группы стандартного риска, 58% – для группы высокого риска. Показатели 5-летней ВБП в группах стандартного и высокого риска достигли 100% при наличии молекулярной группы опухоли WNT, 77 и 25% соответственно – при наличии молекулярной группы опухоли SHN, 66 и 40% соответственно – при наличии группы 3, 87 и 68% соответственно – при наличии группы 4.

Достоверно более высокий показатель 5-летней ВБП установлен у пациентов с десмопластическим гистологическим вариантом опухоли – 92%, более низкий показатель – при наличии крупноклеточного – анапластического – варианта – 51%. При выявлении классического гистологического варианта опухоли показатель 5-летней ВБП составил 78% ($p < 0,0001$).

В случаях молекулярной группы опухоли SHN определены новые критерии стратификации в группу высокого риска (в дополнение к наличию метастатического поражения): крупноклеточный – анапластический гистологический вариант опухоли, мутации в гене *TP53*, амплификации генов *N-MYC* и *GLI2*, делеция 17p в опухолевых клетках. Наличие данных маркеров приводило к значительному снижению показателя 3-летней ВБП (100% при их отсутствии и 48% – при их наличии; $p < 0,0001$).

В случаях выявления принадлежности опухоли к молекулярным группам 3 и 4 установлены дополнительные критерии стратификации в группу низкого риска (VII подтип с M0-статусом), высокого риска (M+ статус, амплификация гена *C-MYC*, III подтип опухоли), промежуточного риска (с отсутствием критериев низкого и высокого риска). При этом показатели 3-летней ВБП составили 97, 60 и 90% соответственно ($p < 0,0001$). Наиболее низкий показатель 5-летней ВБП получен у пациентов с наличием III подтипа опухоли – 33,3%, высокий – среди пациентов с наличием VII подтипа – 92% ($p < 0,0001$). Прогностической значимости наличия в опухолевых клетках амплификации гена *N-MYC* не отмечено. Однако важно обозначить, что в рамках дан-

ной работы не представлены результаты анализа показателей ВВП пациентов с установленными молекулярными группами 3 и 4 в сочетании с наличием метастатического варианта опухоли и изохромосомой 17q в опухолевых клетках.

Рецидивы заболевания диагностированы в 14 (29%) случаях с наличием молекулярной группы опухоли SHN (в 6 – локальный рецидив, в 7 – диссеминированный, в 1 – комбинированный), в 26 (40%) случаях – при наличии молекулярной группы 3 (в 4 – локальный, в 21 – диссеминированный, в 1 – комбинированный, в 3 – за пределами ЦНС), в 24 (17%) случаях при наличии молекулярной группы 4 (в 3 – локальный, в 20 – диссеминированный, в 1 – комбинированный).

Развитие вторых опухолей зарегистрировано у 4 пациентов при выявлении молекулярной группы WNT (у 1 пациента с наличием герминальной мутации в гене *APC*), у 1 пациента – с молекулярной группой SHN (с глиомой высокой степени злокачественности при наличии синдрома Ли-Фраумени), у 3 пациентов – при наличии молекулярной группы 4 (с менингиомой, эстезионейробластомой и глиомой высокой степени злокачественности).

Наиболее поздние события фиксированы при наличии классического гистологического варианта ($p < 0,0001$), молекулярной группы опухоли WNT у пациентов стандартного риска ($p = 0,65$). Наиболее ранние события установлены у пациентов с опухолью молекулярной группы SHN ($p = 0,001$) и молекулярной группы 3 ($p = 0,024$) при наличии критериев высокого риска.

Таким образом, III фаза исследования SJMB03 выполнена на большой когорте пациентов с применением риск-адаптированного подхода к определению дозо- и волюметрических параметров ЛТ. При этом установлены морфологические и молекулярно-биологические прогностические факторы, определены новые критерии стратификации пациентов в группы риска [12, 13].

Учитывая результаты исследований SJMB96, CCGPOG 9961, POG 9031, промежуточные результаты исследований SJMB03, HIT 2000, PNET HR5, PBTC025, с 2012 г. по настоящее время проводится программа терапии SJMB12 [6, 7, 12, 13, 16, 18, 19, 24, 25].

В соответствии с протоколом SJMB12 (NCT01878617, St. Jude Children's Research Hospital, Мемфис, США) предусмотрена стратификация пациентов в группы риска с учетом молекулярной группы опухоли, морфологического варианта, наличия или отсутствия R1-статуса, метастатического поражения, амплификации генов *C-MYC*, *N-MYC*, моносомии хромосомы 6 в опухолевых клетках.

Отличительными особенностями данного протокола являются:

1) в группе низкого риска (с R0M0-статусом, молекулярным подтипом опухоли WNT, классическим гистологическим вариантом и наличием моносомии хромосомы 6) – редукция дозы КСО до СОД 15 Гр, локального этапа ЛТ на зону удаления первичного очага опухолевого поражения до СОД 51 Гр, курсовой дозы циклофосфида до 3 г/м² (суммарно предусмотрено 4 курса терапии без ауто-ТГСК);

2) в группе с атипичным вариантом молекулярного подтипа опухоли WNT (с R0M0-статусом, крупноклеточным – анапластическим вариантом, без моносомии хромосомы 6), в стандартной группе риска с SHN- (с R0M0-статусом), молекулярными подтипами опухоли не-WNT/не-SHN (с R0M0-статусом, без крупноклеточного – анапластического варианта) – проведение стандартных доз ЛТ (КСО до СОД 23,4 Гр, локального этапа ЛТ на зону удаления первичного очага опухолевого поражения до СОД 54,0 Гр при РОД 1,8 Гр), редукция курсовой дозы циклофосфида – до 3 г/м² (суммарно предусмотрено проведение 4 курсов терапии без ауто-ТГСК);

3) в группе высокого риска с молекулярным подтипом опухоли WNT или SHN (с M1–M4 статусом и/или R1 статусом и/или с наличием в опухолевых клетках амплификации генов *C-MYC*, *N-MYC*) предусмотрены проведение КСО в СОД 36–39,6 Гр, локального этапа ЛТ на зону удаления пер-

вичного очага опухолевого поражения до СОД 54,0 Гр при РОД 1,8 Гр, редукция курсовой дозы циклофосфида до 3 г/м² (суммарно предусмотрено проведение 4 курсов терапии без ауто-ТГСК);

4) в группе промежуточного риска с молекулярным подтипом опухоли не-WNT/не-SHN (с R0M0-статусом, с крупноклеточным – анапластическим вариантом и/или наличием в опухолевых клетках увеличения количества копий генов *C-MYC*, *N-MYC*) – проведение стандартных доз ЛТ (КСО до СОД 23,4 Гр, локального этапа ЛТ на зону удаления первичного очага опухолевого поражения до СОД 54,0 Гр при РОД 1,8 Гр), в группе высокого риска (с M1-/M4-статусом и/или с R1-статусом и/или наличием в опухолевых клетках амплификации генов *C-MYC*, *N-MYC*) – КСО в СОД 36–39,6 Гр, локального этапа ЛТ на зону удаления первичного очага опухолевого поражения до СОД 54,0 Гр при РОД 1,8 Гр, далее в обеих группах риска – 7 курсов химиотерапии в следующей последовательности: ААВААВВ (А: винкристин 1 мг/м², дни +1, +8; цисплатин 75 мг/м², день +1; циклофосфамид 1,5 г/м², дни +1, +2; В: пеметрексед 600 мг/м², дни +1, +15; гемцитабин 1250 мг/м², дни +1, +15);

5) в группе поддерживающей терапии SMO-ингибитором висмодегибом у пациентов с SHN – молекулярным подтипом опухоли [25].

Кроме всего сказанного, интересно отметить, что с 2008 по 2016 г. проведено межцентровое исследование like-SJMB03 при участии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», целью которого было оценить потенциальную возможность редукции дозы КСО и локального этапа ЛТ у пациентов в группах стандартного и высокого риска, выявить клинические, морфологические и молекулярно-биологические факторы, определяющие прогноз заболевания. Результаты данного исследования будут опубликованы в следующем номере журнала.

Обсуждение

Опираясь на опыт проведения первого протокола SJMB96, из программы SJMB03 в группе высокого риска были исключены 2 индукционных курса химиотерапии с применением топотекана в монорежиме и для всех пациентов редуцирована разовая доза винкристина с 1,5 до 1 мг/м². Критерии стратификации на группы риска в обеих программах идентичны. Достоверно значимой разницы в показателях 5-летней БСВ, ВВП и ОВ не отмечено.

В рамках исследования SJMB03 проведен детальный анализ молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток. Сделан существенный акцент на поиск герминальных мутаций. Впервые установлена взаимосвязь между наличием герминальной мутации в гене *ELP1* и молекулярной группой опухоли SHN. В случаях молекулярной группы опухоли SHN установлены следующие критерии стратификации в группу высокого риска (в дополнение к наличию метастатического поражения): крупноклеточный – анапластический гистологический вариант опухоли, мутации в гене *TP53*, амплификации генов *N-MYC* и *GLI2*, делеция 17p в опухолевых клетках. При выявлении молекулярных групп 3 и 4 установлены критерии стратификации пациентов в группу низкого риска (VII подтип с M0-статусом), высокого риска (M4-статус, амплификация гена *C-MYC*, III подтип опухоли), промежуточного риска (с отсутствием критериев низкого и высокого риска). Однако в публикациях A. Gajjar и соавт. и R. Kumar и соавт. не отражено соотношение между возрастом пациентов и молекулярной биологией опухоли [12, 13].

Учитывая результаты предшествующих программ терапии SJMB, данные других исследовательских групп, в соответствии с протоколом SJMB12 предусмотрена стратификация пациентов в группы риска с учетом молекулярного подтипа опухоли, морфологического варианта, наличия или отсутствия R1-статуса, метастатического поражения, амплификации генов *C-MYC*, *N-MYC*, моносомии хромосомы 6 в опухолевых клетках.

Заключение

В настоящей работе детально отражена эволюция представлений об одном из наиболее известных протоколов лечения детей с медуллобластомой SJMB в возрастной группе старше 3 лет. Установлены новые критерии стратификации пациентов в группы риска в соответствии с клиническими, терапевтическими, морфологическими и молекулярно-биологическими прогностическими факторами. Особенно важным аспектом является необходимость дополнительного изучения взаимосвязи между возрастными группами и молекулярной биологией опухолевых клеток, что в конечном итоге может привести к созданию программы терапии с оптимальным профилем эффективности и токсичности.

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

- McNeill KA. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2016;34(4):981-98. DOI:10.1016/j.ncl.2016.06.014
- Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro Oncol.* 2016;18(Suppl. 5):v1-v75. DOI:10.1093/neuonc/now207
- Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(Suppl. 4):iv1-iv86. DOI:10.1093/neuonc/now131
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20. DOI:10.1007/s00401-016-1545-1
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–51. DOI:10.1093/neuonc/noab106
- Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III Study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(25):4202–8. DOI:10.1200/JCO.2006.06.4980
- Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): Long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(10):813–20. DOI:10.1016/S1470-2045(06)70867-1
- Clifford SC, Lannering B, Schwalbe EC, et al. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOP PNET4 clinical trial. *Oncotarget.* 2015;6(36):38827–39. DOI:10.18632/oncotarget.5149
- Kennedy C, Bull K, Chevignard M, et al. Quality of survival and growth in children and young adults in the PNET4 European controlled trial of hyperfractionated versus conventional radiation therapy for standard-risk medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(2):292–300. DOI:10.1016/j.ijrobp.2013.09.046
- Lannering B, Rutkowski S, Doz F, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 Trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3187–93. DOI:10.1200/JCO.2011.39.8719
- Minturn JE, Mochizuki AY, Partap S, et al. A pilot study of low-dose craniospinal irradiation in patients with newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *Front Oncol.* 2021;11:744739. DOI:10.3389/fonc.2021.744739
- Gajjar A, Robinson GW, Smith KS, et al. Outcomes by clinical and molecular features in children with medulloblastoma treated with risk – adapted therapy: Results of an international phase III trial (SJMB03). *J Clin Oncol.* 2021;39(7):822–35. DOI:10.1200/JCO.20.01372
- Kumar R, Smith KS, Deng M, et al. Clinical outcomes and patient-matched molecular composition of relapsed medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):807–21. DOI:10.1200/JCO.20.01359
- Michalski JM, Janss AJ, Vezina LG, et al. Children's Oncology Group phase III trial of reduced-dose and reduced-volume radiotherapy with chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(24):2685–97. DOI:10.1200/JCO.20.02730
- Michalski JM, Janss AJ, Vezina LG, et al. Results of COG ACNS0331: A phase III trial of Involved-Field Radiotherapy (IFRT) and Low Dose Craniospinal Irradiation (LD-CS) with chemotherapy in average-risk medulloblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *Int J Rad Oncol.* 2016;96(5):937–8. DOI:10.1016/j.ijrobp.2016.09.046
- Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, et al. High-risk medulloblastoma: A pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2936–41. DOI:10.1200/JCO.2012.43.9984
- Stewart CF, Iacono LC, Chintagumpala M, et al. Results of a phase II upfront window of pharmacokinetically guided topotecan in high-risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3357–65. DOI:10.1200/JCO.2004.10.103
- von Bueren AO, Kortmann RD, von Hoff K, et al. Treatment of children and adolescents with metastatic medulloblastoma and prognostic relevance of clinical and biologic parameters. *J Clin Oncol.* 2016;34(34):4151–60. DOI:10.1200/JCO.2016.67.2428
- Dufour C, Foulon S, Geoffroy A, et al. Prognostic relevance of clinical and molecular risk factors in children with high risk medulloblastoma treated in the French prospective trial PNET HR+5. *Neuro Oncol.* 2021;23(7):1163–72. DOI:10.1093/neuonc/noaa301
- Leary SES, Packer RJ, Li Y, et al. Efficacy of carboplatin and isotretinoin in children with high – risk medulloblastoma: A randomized clinical trial from the Children's Oncology Group. *JAMA Oncol.* 2021;7(9):1313–21. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.2224
- Rubin BY, Anderson SL. IKBKAP/ELP1 gene mutations: Mechanisms of familial dysautonomia and gene-targeting therapies. *Appl Clin Genet.* 2017;10:95–103. DOI:10.2147/TACG.S129638
- Waszak SM, Robinson GW, Guden BL, et al. Germline Elongator mutations in Sonic Hedgehog medulloblastoma. *Nature.* 2020;580(7803):396–401. DOI:10.1038/s41586-020-2164-5
- Tauziède-Espariat A, Guerrini-Rousseau L, Perrier A, et al. Immunohistochemistry as a tool to identify ELP1 associated medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2022;143(4):523–5. DOI:10.1007/s00401-022-02409-4
- Robinson GW, Orr BA, Wu G, et al. Vismodegib exerts targeted efficacy against recurrent sonic hedgehog – subgroup medulloblastoma: Results from phase II Pediatric Brain Tumor Consortium Studies PBTC-025B and PBTC-032. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2646–54. DOI:10.1200/JCO.2014.60.1591
- Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, et al. Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):11. DOI:10.1038/s41572-019-0063-6.

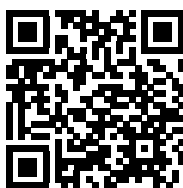
Статья поступила в редакцию /

The article received: 01.02.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Опыт применения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб с целью доконтактной профилактики COVID-19 у онкологических пациентов

М.А. Лядова^{1,2}, Д.С. Федоринов^{1,3}, Е.С. Кузьмина¹, Т.Г. Антонова¹, В.К. Сокольская¹

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

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

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

Аннотация

Обоснование. COVID-19 (COrona Virus Disease 2019 – коронавирусная инфекция 2019 г.) представляет серьезную проблему для онкологических больных, поскольку они входят в группу людей с повышенным риском развития тяжелых осложнений от инфекции. Доконтактная профилактика препаратом, содержащим комбинацию моноклональных антител, тиксагевимаб–цилгавимаб (Эвушелд) показала свою эффективность в профилактике COVID-19, снижении количества госпитализаций и смертности среди иммунокомпрометированных лиц.

Цель. Описание опыта применения препарата тиксагевимаб–цилгавимаб с целью доконтактной профилактики COVID-19 в российской популяции пациентов с солидными опухолями, получающими лекарственное противоопухолевое лечение.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены истории болезней 79 (57% – женщины и 43% – мужчины) пациентов с солидными опухолями, проходивших лечение в ГБУЗ «ГКОБ №1» с октября 2022 по июнь 2023 г. Все пациенты получили препарат тиксагевимаб–цилгавимаб с целью доконтактной профилактики COVID-19.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 64±11 лет (от 32 до 83 лет). Цитотоксическую терапию, которая ассоциирована с повышенным риском развития инфекционных осложнений, в том числе COVID-19, получали 73% пациентов. После введения препарата не отмечено острых и отсроченных нежелательных явлений на фоне введения препарата тиксагевимаб–цилгавимаб. За период наблюдения, прошедший с момента введения препарата, зарегистрировано 3 (3,8%) новых случая COVID-19 в легкой форме.

Заключение. Применение препарата тиксагевимаб–цилгавимаб (Эвушелд) с целью доконтактной профилактики COVID-19 в российской популяции пациентов с солидными опухолями, получающими лекарственное противоопухолевое лечение, является безопасным и эффективным.

Ключевые слова: тиксагевимаб–цилгавимаб, Эвушелд, COVID-19, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия

Для цитирования: Лядова М.А., Федоринов Д.С., Кузьмина Е.С., Антонова Т.Г., Сокольская В.К. Опыт применения комбинации тиксагевимаб+цилгавимаб с целью доконтактной профилактики COVID-19 у онкологических пациентов. Современная Онкология. 2023;25(3):392–396.

DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202456

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

COVID-19 (COrona Virus Disease 2019 – коронавирусная инфекция 2019 г.) – вызванное вирусом SARS-CoV-2, впервые обнаруженным в конце 2019 г. в китайском городе Ухань, и затем распространившееся по всему миру, заболевание [1]. Вирус вызывает разнообразные симптомы, начиная от легких респираторных проявлений до тяжелых осложнений, в том числе и с летальными исходами. По данным мировой статистики, на июль 2023 г. в мире зарегистрирован 691 млн случаев заболевания, из них 6,9 млн – летальных исходов [2]. За аналогичный период наблюдения в нашей стране зарегистрировано 22,9 млн случаев, в том числе 398 тыс. летальных исходов [3].

COVID-19 представляет серьезную проблему для онкологических пациентов, так как они входят в группу людей с повышенным риском развития тяжелых осложнений от инфекции. Это связано с течением самого заболевания, приводящего к астенизации пациента, и с прохождением курсов лекарственного противоопухолевого лечения, которые дополнительно приводят к ослаблению иммунитета.

Некоторые из ключевых проблем, с которыми сталкиваются онкологические пациенты во время пандемии COVID-19, включают такие, как:

1) отмена или отсрочка лечения: в некоторых случаях может потребоваться отменить или отложить плановое лечение из-за риска заражения COVID-19 в медицинских учреж-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лядова Марина Александровна** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКОБ №1», НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579; SPIN-код: 8220-2854

Федоринов Денис Сергеевич – врач-онколог отд.-ния химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКОБ №1», ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: deni_fe@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5516-7367; SPIN-код: 1079-8460

Кузьмина Евгения Сергеевна – зав. отд.-нием химиотерапии №2 ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: kuz2011@mail.ru; ORCID: 0009-0007-2856-5176

Антонова Татьяна Галютдиновна – зав. дневным стационаром химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: tattg@mail.ru; ORCID: 0009-0007-6646-7454

Сокольская Валентина Константиновна – зам. глав. врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: sddv1@yandex.ru

✉ **Marina A. Lyadova** – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department", Novokuznetsk State Institute for the Advanced Training of Doctors – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579; SPIN code: 8220-2854

Denis S. Fedorinov – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: deni_fe@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5516-7367; SPIN code: 1079-8460

Evgeniya S. Kuzmina – Chemotherapy Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department". E-mail: kuz2011@mail.ru; ORCID: 0009-0007-2856-5176

Tatiana G. Antonova – Chemotherapy Day Care Center Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department". E-mail: tattg@mail.ru; ORCID: 0009-0007-6646-7454

Valentina K. Sokolskaya – Deputy Chief doctor, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department". E-mail: sddv1@yandex.ru

Experience with the combination of tixagevimab + cilgavimab for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in cancer patients: A retrospective analysis

Marina A. Lyadova^{1,2}, Denis S. Fedorinov^{1,3}, Evgeniya S. Kuzmina¹, Tatiana G. Antonova¹, Valentina K. Sokolskaya¹

¹Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No.1, Moscow Healthcare Department", Moscow, Russia;

²Novokuznetsk State Institute for the Advanced Training of Doctors – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

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

Abstract

Background. COVID-19 (COroNa Virus Disease 2019) is a serious threat to cancer patients, who are at an increased risk of severe infection complications. Pre-exposure prophylaxis with a combination of monoclonal antibodies, tixagevimab-cilgavimab (Evusheld), has been shown to be effective in preventing COVID-19, reducing hospital admission rate and mortality in immunocompromised individuals.

Aim. To describe the experience of using tixagevimab-cilgavimab for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in the Russian population of patients with solid tumors receiving antitumor drug therapies.

Materials and methods. The retrospective analysis included case histories of 79 patients (57% females and 43% males) with solid tumors treated at the Moscow City Clinical Oncology Hospital No. 1 from October 2022 to June 2023. All patients received tixagevimab-cilgavimab for COVID-19 pre-exposure prophylaxis.

Results. The mean age was 64±11 years (32 to 83 years). Seventy-three percent of patients received cytotoxic therapy, associated with an increased risk of infectious complications, including COVID-19. No immediate or delayed adverse events related to tixagevimab-cilgavimab were reported. During the observation period since the drug injection, 3 (3.8%) new mild cases of COVID-19 were reported.

Conclusion. Tixagevimab-cilgavimab (Evusheld) is safe and effective for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in the Russian population of patients with solid tumors receiving antitumor drug therapy.

Keywords: tixagevimab-cilgavimab, Evusheld, COVID-19, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy

For citation: Lyadova MA, Fedorinov DS, Kuzmina ES, Antonova TG, Sokolskaya VK. Experience with the combination of tixagevimab + cilgavimab for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in cancer patients: A retrospective analysis. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):392–396.

DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202456

дениях или из-за ограничений, связанных с пандемией, что может негативно повлиять на прогноз и исходы лечения;

2) ограниченный доступ к учреждениям здравоохранения: во время пандемии многие онкологические пациенты сталкиваются с ограничениями из-за перегрузки медицинских систем и ресурсов, а также из-за ограничений на перемещение и посещение медицинских учреждений;

3) психологические и эмоциональные проблемы: пандемия и риск заражения COVID-19 могут вызывать у онкологических пациентов чувства тревоги, страха и беспокойства; столкновение с дополнительными психологическими вызовами может быть особенно тяжелым для данной группы пациентов.

Для борьбы с этими проблемами медицинские учреждения разрабатывают специальные протоколы и рекомендации для обеспечения безопасности онкологических пациентов во время пандемии COVID-19. Вакцинация против COVID-19 также стала приоритетом для онкологических пациентов, для того чтобы уменьшить риск инфекции и осложнений.

Так, Национальная комплексная онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) предлагает больным раком по возможности вводить одну из мРНК-вакцин (Pfizer-BioNTech или Moderna). Эти вакцины предпочтительны для людей с ослабленной иммунной системой [4].

Вакцинация является важным способом снижения уровня заболеваемости, рисков тяжелого течения и смертности вследствие COVID-19, но иммунокомпрометированные лица часто не могут дать адекватный ответ на данный вид иммунизации даже после бустерных (дополнительных) введений: до 45% пациентов не обеспечиваются защитными титрами антител [5], а само качество антител у этой категории пациентов ниже в нейтрализующей активности к вирусу SARS-CoV-2 [6].

Дополнительной мерой специфической профилактики COVID-19 у лиц с недостаточным ответом на вакцинацию может быть пассивная иммунизация готовыми монокло-

нальными антителами (мАТ). Тиксагевимаб–цилгавимаб – комбинация мАТ, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, блокируя его взаимодействие с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 человека¹.

Тиксагевимаб и цилгавимаб – полностью человеческие рекомбинантные мАТ IgG1κ – иммуноглобулина класса G подкласса 1, легкая цепь κ, содержащие аминокислотные замены в Fc-областях: модификацию YTE – M252Y/S254T/T256E (увеличивает период полувыведения мАТ [7, 8]) и модификацию TM – L234F/L235E/P331S (минимизирует связывание Fc-рецептора и компонента комплемента C1q, снижая эффекторную функцию антител и потенциальный риск антителозависимого усиления заболевания) [7, 9].

Тиксагевимаб–цилгавимаб продемонстрировал эффективность в профилактике COVID-19, снижении количества госпитализаций и смертности среди иммунокомпрометированных лиц. На основании ряда положительных исследований, показавших высокую эффективность [10–12], 8 декабря 2021 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) одобрило комбинацию у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше с ослабленным иммунитетом для проведения доконтактной профилактики COVID-19 [13].

Оценка эффективности и безопасности комбинации тиксагевимаба+цилгавимаба проводилась в масштабных рандомизированных клинических исследованиях III фазы. Особое внимание необходимо уделить исследованию PROVENT, в котором оценивалась эффективность комбинации мАТ для доконтактной профилактики COVID-19 в амбулаторных условиях [11].

В клиническом исследовании III фазы PROVENT приняли участие 5197 пациентов из 87 центров США, Великобритании, Испании, Франции, Бельгии. Более чем у 75% участников исследования диагностированы хронические заболева-

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эвусхелд (набор растворов для внутримышечного введения: тиксагевимаб 1,5 мл/150 мг + цилгавимаб 1,5 мл/150 мг). Регистрационное удостоверение: ЛП-008665 от 16.11.2022.

Характеристика пациентов, n=79	
Параметр	Число пациентов, абс. (%)
Вид химиотерапии	
Неoadъювантная	9 (11)
Адъювантная	11 (14)
Паллиативная	59 (75)
Наличие сопутствующей патологии, n=75 (95%)	
Сахарный диабет	4 (5)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	4 (5)
Ишемическая болезнь сердца	13 (17)
Артериальная гипертензия	29 (39)
Ранее переболели, n=58 (73%)	
Легкая степень	32 (55)
Средняя степень	19 (33)
Тяжелая степень	7 (12)
Ранее вакцинированы	
Да	50 (63)
Нет	29 (37)

ния: хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 1 и 2-го типа, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, злокачественные новообразования и др. Препарат тиксагевимаб–цилгавимаб вводился в дозе 300 мг (150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба) внутримышечно в виде 2 последовательных инъекций. Средняя длительность наблюдения составила 196 дней. Анализ результатов исследования показал высокую протективную эффективность тиксагевимаба–цилгавимаба: риск развития симптоматического COVID-19 снизился на 83%. Симптомы COVID-19 возникли у 11/3441 (0,3%) добровольцев, получавших тиксагевимаб–цилгавимаб в основной группе, и у 31/1731 (1,8%) человека – в группе плацебо.

В основной группе по итогам наблюдения за 6 мес случаев тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов не зафиксировано. В группе плацебо зарегистрировано 5 случаев тяжелого течения заболевания, 7 случаев госпитализаций и 2 летальных исхода. Препарат тиксагевимаб–цилгавимаб продемонстрировал хороший профиль безопасности и переносимости. Наиболее распространенным нежелательным явлением стала реакция в месте инъекции, развившаяся у 2,4 и 2,1% участников основной группы и группы плацебо соответственно. Данные дополнительного анализа фармакокинетики препарата показали, что его концентрация в сыворотке крови сохранялась в течение 6 мес после введения, что подтверждает обеспечение долгосрочной защиты от COVID-19 [11].

В декабре 2021 г. Минздрав России одобрил применение препарата в Российской Федерации по соответствующим показаниям до регистрации в связи с чрезвычайной ситуацией, связанной с COVID-19 [14]. Препарат получил регистрационное удостоверение на территории Российской Федерации 16 ноября 2022 г.¹

Целью нашей работы является описание опыта применения препарата тиксагевимаб–цилгавимаб с целью доконтактной профилактики COVID-19 в российской популяции пациентов с солидными опухолями, получающими лекарственное противоопухолевое лечение.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены истории болезней 79 пациентов (57% – женщины и 43% – мужчины) с солидными опухолями, проходивших лечение в условиях ГБУЗ «ГКОБ №1» с октября 2022 по июнь 2023 г. Все пациенты получили препарат тиксагевимаб–цилгавимаб (Эвуселд) с целью доконтактной профилактики COVID-19.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 64±11 лет (от 32 до 83 лет). Основная информация о популяции пациентов

Рис. 1. Характеристика пациентов по нозологиям, %.
Fig. 1. Characteristics of patients by nosology, %.

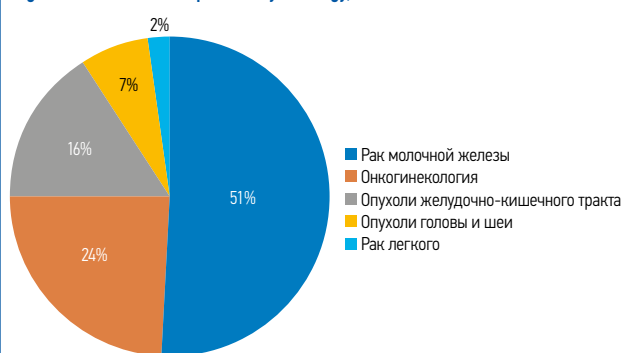
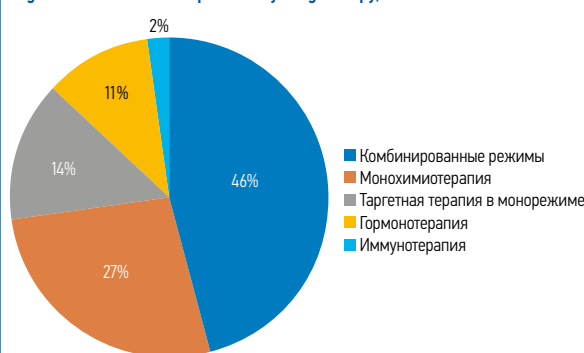


Рис. 2. Характеристика пациентов по лекарственной терапии, %.
Fig. 2. Characteristics of patients by drug therapy, %.



представлена в табл. 1. Характеристика пациентов по нозологиям представлена на рис. 1.

Следует отметить, что большая часть пациентов (75%) получали паллиативную химиотерапию, при этом 35% пациентов – 2-ю и последующие линии лекарственной противоопухолевой терапии. Предлеченность пациентов в данном случае может быть дополнительным фактором риска развития как инфекции, так и тяжелых осложнений после ее перенесения. Обращает на себя внимание тот факт, что 37% пациентов в нашем исследовании не вакцинированы с момента начала пандемии по различным причинам. Следует учитывать эту подкатегорию больных при планировании доконтактной профилактики.

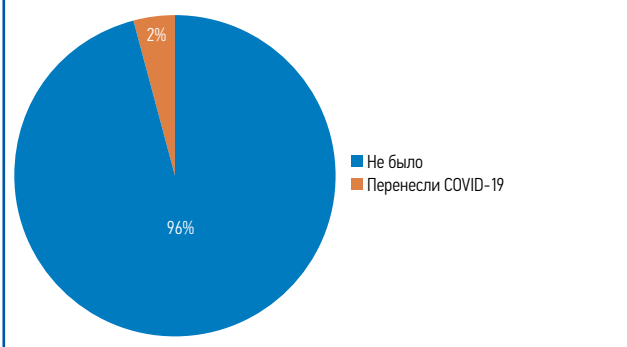
В отобранной нами когорте 9 (11%) пациентов получали гормонотерапию (гозерелином, октреотидом, лейпро-релином, фулвестрантом), 11 (14%) – таргетную терапию в монорежиме (бевацизумабом, трастузумабом, цетуксимабом), 2 (2%) – иммунотерапию ниволумабом, 21 (27%) пациент – монохимиотерапию (эрибутином, доцетакселом, паклитакселом, пеметрекседом, иринотеканом, топотеканом, 5-фторурацилом, винорелбином, кабазитакселом), остальные 36 (46%) пациентов получали комбинированную химио- или химиотаргетную терапию (AC, DCF, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX, TC, GemOx и GemCarbo). Данные отражены на рис. 2.

Как следует из рис. 2, 73% пациентов получали цитотоксическую терапию, которая ассоциирована с повышенным риском развития инфекционных осложнений, в том числе COVID-19.

В ходе наблюдения переносимости препарата не отмечено острых и отсроченных нежелательных явлений на фоне введения тиксагевимаба–цилгавимаба. Пациенты характеризуют переносимость как удовлетворительную. За период наблюдения, прошедший с момента введения препарата, зарегистрировано 3 (3,8%) случая COVID-19 (рис. 3) в отобранной когорте пациентов, заболевание протекало в легкой форме, диагностировалось через 2, 5 и 9 мес от момента введения препарата.

Рис. 3. Эффективность применения препарата тиксагевимаб-цилгавимаб у пациентов с солидными опухолями. Развитие COVID-19 после применения препарата.

Fig. 3. Efficacy of tixagevimab-cilgavimab in patients with solid tumors. Development of COVID-19 after administration of the tixagevimab-cilgavimab.



Препарат вводили между курсами основной лекарственной противоопухолевой терапии. За указанный период наблюдения после введения тиксагевимаба-цилгавимаба не фиксировано никаких дополнительных нежелательных лекарственных явлений по основной схеме лечения.

Таким образом, можно сделать вывод об отсутствии прямых признаков межлекарственного взаимодействия между препаратом тиксагевимаб-цилгавимаб и используемой лекарственной противоопухолевой терапией.

Обсуждение

В настоящее время курсы лекарственного противоопухолевого лечения – один из основных терапевтических подходов в онкологии в качестве комбинированного или самостоятельного метода. Данный вид лечения очень часто сопровождается развитием осложнений, которые приводят к увеличению интервалов между курсами и, как след-

ствие, снижению эффективности лечения [15]. Пандемия COVID-19, особенно на ранних этапах, привела к затруднению доступа пациентов, в том числе и онкологических, к ресурсам системы здравоохранения в связи с карантинными мероприятиями. По сообщениям пациентов, 39–54% из них испытали подобные трудности [16]. Кроме того, накопленный сегодня опыт свидетельствует о том, что у онкологических пациентов при развитии COVID-19 риск смертности (отношение шансов – ОШ 3,23, 95% доверительный интервал – ДИ 1,71–6,13), тяжелой/критической формы заболевания (ОШ 3,91, 95% ДИ 2,70–5,67), госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОШ 3,10, 95% ДИ 1,85–5,17) и искусственной вентиляции легких (ОШ ,86, 95% ДИ 1,27–18,65) был выше, чем у неонкологических больных [17].

Несмотря на то что сейчас вакцинация является рекомендованным методом профилактики COVID-19 у онкологических пациентов, на ранних этапах ее становления возник ряд серьезных проблем [18]. Так, онкологических пациентов не включали в первые исследования по эффективности и безопасности вакцин как отдельную категорию уязвимых больных. Кроме того, долгое время оставалась неясной схема вакцинации с учетом курсового лечения. Все это привело к ограничению доступа таких пациентов к эффективному методу вакцинации.

С учетом полученного опыта пандемии перспективной выглядит доконтактная профилактика COVID-19 вируснейтрализующими МАТ у онкологических пациентов. В мировой практике применение метода находит отражение в публикациях опыта реальной клинической практики среди онкологических пациентов с солидными новообразованиями [19–21].

Следует упомянуть, что в настоящий момент препарат AZD3152 II поколения МАТ с широкой и актуальной текущей эпидемиологической картиной вируснейтрализующей активности проходит стадию клинических исследований,

где одна из ключевых категорий включаемых пациентов – лица с онкологическими заболеваниями [22].

Заключение

Применение препарата тиксагевимаб–цилгавимаб с целью доконтактной профилактики COVID-19 в российской популяции пациентов с солидными опухолями, получающих лекарственное противоопухолевое лечение, является безопасным и эффективным. Необходимы дальнейшие исследования по оценке долгосрочной эффективности и безопасности препаратов для пассивной иммунизации против COVID-19.

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 авто-

ры 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

- Coronavirus disease (COVID-19). World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed: 23.07.2023.
- Worldometers. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus>. Accessed: 23.07.2023.
- Статистические данные федерального и региональных оперштабов по борьбе с коронавирусом. Режим доступа: <https://стопкоронавирус.рф/information/?ysclid=lo339sal8q714909717>. Ссылка активна на 23.07.2023 [Statisticheskie dannye federal'nogo i regional'nykh opershtabov po bor'be s koronavirusom. Available at: <https://стопкоронавирус.рф/information/?ysclid=lo339sal8q714909717>. Accessed: 23.07.2023 (in Russian)].
- NCCN Updates Recommendations for COVID-19 vaccination with information on bivalent vaccines, children with cancer, and other developments. Available at: <https://www.nccn.org/home/news/newsdetails?NewsId=3411>. Accessed: 23.07.2023.
- Hall VG, Ferreira VH, Ku T, et al. Randomized trial of a third dose of mRNA-1273 vaccine in transplant recipients. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1244-6. DOI:10.1056/NEJMc2111462
- Cheung MW, Dayam RM, Shapiro JR, et al. Third and fourth vaccine doses broaden and prolong immunity to SARS-CoV-2 in immunocompromised adult patients. *J Immunol*. 2023;211(3):351-64. DOI:10.4049/jimmunol.2300190
- Информационный бюллетень для медицинских работников: разрешение на применение в период действия чрезвычайной ситуации лекарственного препарата Эвусхелд (Evusheld) (тиксагевимаб+цилгавимаб [набор]). Режим доступа: <https://hcinstruction.ru/> Ссылка активна на 16.12.2022 [Informatsionnyi biulleten' dlia meditsinskikh rabotnikov: razreshenie na primeneniye v period deystviya chrezvychainoi situatsii lekarstvennogo preparata Evusheld (Evusheld) (tiksagevimab+tsilgavimab [nabor]). Available at: <https://hcinstruction.ru/> Accessed: 16.12.2022 (in Russian)].
- Robbie GJ, Criste R, Dall'acqua WF, et al. A novel investigational Fc-modified humanized monoclonal antibody, motavizumab-YTE, has an extended half-life in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6147-53. DOI:10.1128/AAC.01285-13
- Loo YM, McTamney PM, Arends RH, et al. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in nonhuman primates and has an extended half-life in humans. *Sci Transl Med*. 2022;14(635):eab8124. DOI:10.1126/scitranslmed.abl8124
- Al Jurdi A, Morena L, Cote M, et al. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant*. 2022;22(12):3130-6. DOI:10.1111/ajt.17128
- Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab–cilgavimab) for prevention of COVID-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-200. DOI:10.1056/NEJMoa2116620
- Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):985-96. DOI:10.1016/S2213-2600(22)00180-1
- Keam SJ. Tixagevimab+Cilgavimab: First approval. *Drugs*. 2022;82(9):1001-10. DOI:10.1007/s40265-022-01731-1
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции: Временные методические рекомендации. Версия 14 от 27.12.2021. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. Ссылка активна на 16.12.2022 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii: Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 14 ot 27.12.2021. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. Accessed: 16.12.2022 (in Russian)].
- Muka T, Li JJX, Farahani SJ, Ioannidis JPA. An umbrella review of systematic reviews on the impact of the COVID-19 pandemic on cancer prevention and management, and patient needs. *Elife*. 2023;12:e85679. DOI:10.7554/eLife.85679
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-7. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30096-6
- ElGohary GM, Hashmi S, Styczynski J, et al. The risk and prognosis of COVID-19 infection in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2022;15(2):45-53. DOI:10.1016/j.hemonc.2020.07.005
- Javadinia SA, Alizadeh K, Mojadadi MS, et al. COVID-19 vaccination in patients with malignancy: A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:860238. DOI:10.3389/fendo.2022.860238
- Naser M, Bhardwaj PV, Warriach FZ, et al. Real-world effectiveness of prophylactic tixagevimab–cilgavimab monoclonal antibodies on incidence and severity of COVID-19 infection in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(16)(Suppl.):e18843. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e18843
- Al-Obaidi MM, Gungor AB, Kurtin SE, et al. The prevention of COVID-19 in high-risk patients using tixagevimab–cilgavimab (Evusheld): Real-world experience at a large academic center. *Am J Med*. 2023;136(1):96-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2022.08.019
- Валихметова Ч.Х., Сираева З.И., Измайлов А.А. Эффективная профилактика инфекции COVID-19 у онкологических пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию (региональный анализ). *Современная Онкология*. 2023;25(1):111-4 [Valikhmetova ChKh, Siraeva ER, Izmailov AA. Effective prevention of COVID-19 infection in cancer patients receiving antitumor drug therapy: A regional analysis. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):111-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.1.202170
- First participant dosed in SUPERNova Phase I/III trial evaluating AZD5156, a next-generation long-acting antibody combination, for prevention of COVID-19. Available at: <https://www.astrazeneca-us.com/media/statements/2022/first-participant-dosed-in-supernova-phase-i-iii-trial-evaluating-azd5156-a-next-generation-long-acting-antibody-combination-for-prevention-of-covid-19.html>. Accessed: 03.10.2023.

Статья поступила в редакцию /
The article received: 08.09.2023
Статья принята к печати /
The article approved for publication:
10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU

Эндобронхиальный метастаз меланомы: клинический случай

Н.А. Огнерубов^{✉1}, Е.Е. Палкина², О.Е. Саяпин², М.А. Огнерубова²

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

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

Аннотация

Обоснование. Меланома как опухоль с высоким метастатическим потенциалом редко метастазирует в трахеобронхиальное дерево, на долю метастазов такой локализации приходится 4,5–5,3% случаев. В связи с этим эпидемиологические и клинико-патологические особенности, включая лечение, основаны на отдельных сообщениях в литературе.

Цель. Представить клинический случай изолированного эндобронхиального метастазирования меланомы.

Материалы и методы. Под наблюдением находился пациент 67 лет, которому в августе 2014 г. выполнено оперативное лечение по поводу меланомы IV пальца левой стопы стадии IIb pT2N0M0. Гистологически установлена изъязвленная эпителиоидноклеточная пигментная меланома III уровня инвазии по Кларку, толщины по Бреслоу – 2 мм. Аджьювантное лечение не проводилось.

Результаты. В процессе динамического наблюдения признаков прогрессирования заболевания не установлено. В декабре 2022 г. перенес новую коронавирусную инфекцию. В феврале 2023 г. появилась одышка при физической нагрузке, сухой кашель и кровохарканье. При фибробронхоскопическом исследовании в верхней доле левого легкого в одной из субсегментарных ветвей выявлена пигментация слизистой бронха серого, а местами черного цвета. По результатам цитологического исследования установлен метастаз пигментной эпителиоидноклеточной меланомы. По данным методов медицинской визуализации других проявлений прогрессирования процесса не выявлено. Назначена иммунотерапия пембролизумабом, которую больной получает на протяжении 6 мес без признаков прогрессирования метастазирования.

Заключение. Изолированный эндобронхиальный метастаз меланомы встречается редко. Латентный период в описанном случае составил 103 мес. Клиническая картина представлена одышкой при физической нагрузке, сухим кашлем и эпизодами кровохарканья. Основным методом диагностики является фибробронхоскопия с забором материала для морфологического исследования. Методы медицинской визуализации необходимы для установления распространенности опухолевого процесса.

Ключевые слова: пигментная меланома, эндобронхиальное метастазирование, диагностика, лечение

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Палкина Е.Е., Саяпин О.Е., Огнерубова М.А. Эндобронхиальный метастаз меланомы: клинический случай. Современная Онкология. 2023;25(3):397–400. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202458

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Endobronchial metastasis of melanoma: a clinical case

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Elena E. Palkina², Oleg E. Sayapin², Marina A. Ognerubova²

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia

Abstract

Background. Despite high metastatic potential, melanoma rarely metastasizes to the tracheobronchial tree, accounting for 4.5–5.3% of cases. Therefore, epidemiological, clinical, and pathological features, as well as treatment, are based on individual reports in the literature.

Aim. To present a clinical case of isolated endobronchial metastasis of melanoma.

Materials and methods. A 67-year-old patient underwent surgical treatment for stage IIb pT2N0M0 melanoma of the IV toe of the left foot in August 2014. Histological study showed the ulcerated epithelioid cell pigment melanoma of level III invasion according to Clark classification, and the Breslow thickness was 2 mm. No adjuvant treatment was administered.

Results. During the follow-up, no signs of disease progression were found. In December 2022, the patient survived a new coronavirus infection. In February 2023, the patient reported dyspnea on exertion, dry cough, and hemoptysis. Fibrobronchoscopy in the upper lobe of the left lung in one of the subsegmental branches revealed pigmentation of the bronchial mucosa of gray and black in some spots. Based on the results of cytological examination, metastasis of pigment epithelioid cell melanoma was diagnosed. According to imaging studies, no other manifestations of melanoma progression were identified. The patient received immunotherapy with pembrolizumab for 6 months with no signs of metastasis progression.

Conclusion. Isolated endobronchial metastasis of melanoma is uncommon. The latency period in the presented case was 103 months. The clinical presentation included dyspnea during physical exertion, dry cough, and episodes of hemoptysis. The main diagnostic method is fibrobronchoscopy with biopsy for morphological examination. Imaging methods are necessary to establish the spread of the tumor.

Keywords: pigment melanoma, endobronchial metastasis, diagnosis, treatment

For citation: Ognerubov NA, Palkina EE, Sayapin OE, Ognerubova MA. Endobronchial metastasis of melanoma: a clinical case. Journal of Modern Oncology. 2023;25(3):397–400. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202458

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, заслуженный врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Палкина Елена Евгеньевна – врач-цитолог ГБУЗ ТООКД. E-mail: palkina68@mail.ru

[✉]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

Elena E. Palkina – cytologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: palkina68@mail.ru

Введение

Меланома кожи (МК) признана одной из самых агрессивных опухолей человека в связи с наличием у нее высоко-го метастатического потенциала. МК составляет только 1% всех случаев рака кожи. Тем не менее МК остается основной причиной большинства смертей при этой локализации [1]. По данным Globocan cancer observatory (2020 г.), в мире зарегистрировано 324 635 случаев меланомы, которая занимает 17-е место в структуре заболеваемости и 22-е место по числу смертей – 57 043. За аналогичный период в России выявлен 12 231 случай меланомы, что соответствует 16-му месту по заболеваемости и 19-му месту по числу смертей – 4 070 [2].

Меланома обладает агрессивным метастатическим потенциалом как лимфогенным, так и гематогенным путем [3]. Причем после лимфатических узлов наиболее частой локализацией отдаленных метастазов становятся легкие и плевра – до 80% [4].

Эндобронхиальные метастазы (ЭБМ) при солидных злокачественных новообразованиях – редкое явление. Согласно литературным данным, наиболее распространенными ЭБМ являются различные солидные опухоли внегочной локализации. Среди них наиболее распространенные – рак молочной железы – 30%, колоректальный рак – 24%, злокачественные опухоли почек – 14%, желудка – 6%, предстательной железы – 4,5% и меланома – 4,5% [5].

Первое описание поражения трахеобронхиального дерева при меланоме сделал L. Clerf в 1934 г. [6]. Метастазы меланомы составляют 4,5–5,3% среди всех эндобронхиальных поражений [5, 7, 8].

По данным литературы, риск возврата меланомы наиболее велик в первые 2–4 года после постановки первичного диагноза [9]. Однако она может метастазировать и рецидивировать через много лет после первичной диагностики [10, 11].

Такой характер метастазирования, особенно у больных после 10 лет излечения, обусловлен биологическими особенностями опухоли. В ряде случаев развивается поздний рецидив за счет активности спящих опухолевых клеток. Факторами возникновения его являются I–II стадии, возраст менее 40 лет, толщина опухоли по Бреслоу более 2 мм или IV–V уровень инвазии по Кларку. Причем регионарные лимфоузлы, мозг и легкие были первыми органами рецидива, т.е. они являются местами покоя опухолевых клеток согласно соответствующей теории покоя [10, 11]. Частота поздних рецидивов составляет 0,41–11% [12, 13].

Медиана общей выживаемости (ОВ) при ЭБМ составляет 6 мес, а диапазон варьирует от 1 до 46 мес [14].

Мы сообщаем о случае меланомы с изолированным ЭБМ, диагностированным с помощью фибробронхоскопии и цитологического исследования.

Описание собственного случая

Больному Р. 67 лет в августе 2014 г. в онкологическом диспансере по поводу опухоли кожи выполнена экзартикуляция IV пальца левой стопы. При гистологическом исследовании выявлена изъязвленная эпителиоидноклеточная пигментная меланома, III уровень инвазии по Кларку, толщина по Бреслоу – 2 мм. Установлен диагноз МК IV пальца левой стопы стадии IIb pT2N0M0. При обследовании признаков прогрессирования заболевания не выявлено. С учетом распространенности опухолевого процесса рекомендовано динамическое наблюдение.

За время диспансерного наблюдения признаков возврата заболевания не отмечалось. Явился на прием в феврале 2023 г. с жалобами на одышку при физической нагрузке, слабость, сухой кашель и эпизодически кровохарканье. Указанные симптомы, со слов больного, появились приблизительно 2 нед назад. Известно, что в декабре 2022 г. он перенес

новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с развитием двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии (со степенью поражения легких КТ-1).

При объективном исследовании признаков местного возврата заболевания нет. Паховые лимфатические узлы с обеих сторон размером до 0,6×1 см эластической консистенции, подвижные. При аускультации в легких выслушиваются двусторонние сухие хрипы, больше слева. Для исключения метастатического поражения легких выполнена спиральная компьютерная томография грудной клетки с контрастированием. При этом слева в S2 выявлена зона рубцовой эмфиземы размером 0,8×1,2 см. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены.

Выполнена фибробронхоскопия. Просвет трахеи широкий, свободный, хрящевые кольца хорошо контурируются, слизистая розовая, блестящая, карина острая, подвижная. Правое легкое: осмотру доступны бронхи до субсегментарных – устья их свободные, шпоры острые, подвижные. Слизистая несколько гиперемирована. Левое легкое: бронхиальное дерево проходимо до сегментарных бронхов. Устья всех доступных бронхов свободные, шпоры острые, подвижные. Слизистая гиперемирована, местами прожилки крови. В одном из субсегментарных ветвей B1/2 слизистая рыхлая, серого, а местами черного цвета, диффузного характера, в просвете виден стусок черного цвета. Эндоскопическая картина крайне подозрительная на метастаз меланомы. Произведена браш-биопсия и смывы (рис. 1).

При цитологическом исследовании мазков из верхнедолевого бронха слева определяются гигантские многоядерные клетки меланомы с выраженным полиморфизмом и анаплазией. Цитоплазма содержит гранулы бурого и черного цветов, которые располагаются также внеклеточно и в альвеолярных макрофагах. Цитологическая картина соответствует метастазу пигментной эпителиоидноклеточной меланомы (рис. 2).

Важным критерием цитологического диагноза является обнаружение в клетках злокачественной опухоли гранул пигментной меланомы.

Для исключения метастатического поражения других органов выполнены магнитно-резонансные томографии как органов брюшной полости, так и головного мозга с контрастированием; признаков специфического поражения не выявлено. *BRAF*-мутации в опухолевой ткани не обнаружены.

С учетом результатов примененных методов медицинской визуализации у пациента диагностировано прогрессирование меланомы – изолированный ЭБМ меланомы. Учитывая характер метастазирования, назначена иммунотерапия ингибитором контрольных точек PD-1 пембролизумабом, которая проводится на протяжении 6 мес. Признаков прогрессирования по результатам обследования не выявлено.

Представленный случай интересен изолированным ЭБМ меланомы, при котором продолжительность латентного периода составила 103 мес.

Обсуждение

За последние десятилетия уровень заболеваемости меланомой среди белого населения растет, и, по прогнозам статистиков, к 2030 г. ожидается удвоение числа заболевших [15].

ЭБМ меланомы является весьма редким событием возврата заболевания. По данным различных авторов, на его долю приходится примерно 4,5% метастазирования [5, 7, 14]. ЭБМ могут развиваться как в бронхиальной стенке за счет гематогенного распространения, так и посредством перехода в бронх из соседних тканей [16].

Согласно исследованиям одних авторов, метастазы меланомы в бронхи возникали в среднем через 48 мес с момен-

Информация об авторах / Information about the authors

Саяпин Олег Евгеньевич – врач-эндоскопист ГБУЗ ТООКД

Огнерубова Марина Александровна – врач-онколог ГБУЗ ТООКД.
E-mail: gostyaeva.m.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0576-5451

Oleg E. Sayapin – endoscopist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary

Marina A. Ognerubova – oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: gostyaeva.m.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0576-5451

Рис. 1. Пациент Р. 67 лет. Фибробронхоскопия. ЭБМ меланомы верхней доли левого легкого.

Fig. 1. Patient R., 67 years old. Fibrobronchoscopy. Endobronchial metastases of melanoma in the upper lobe of the left lung.

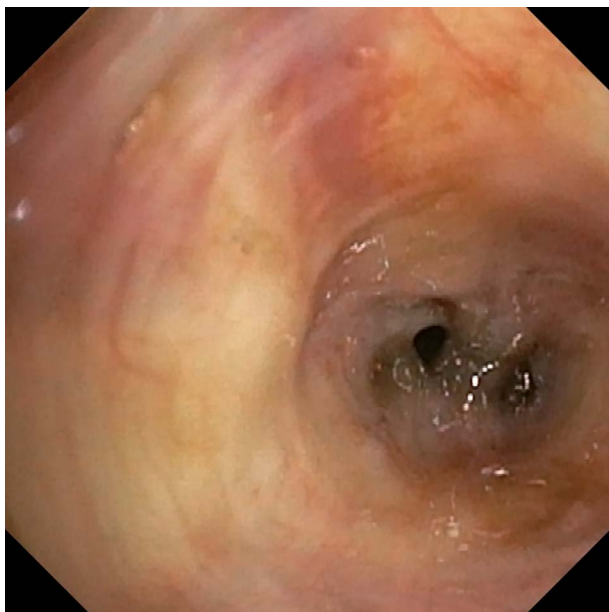
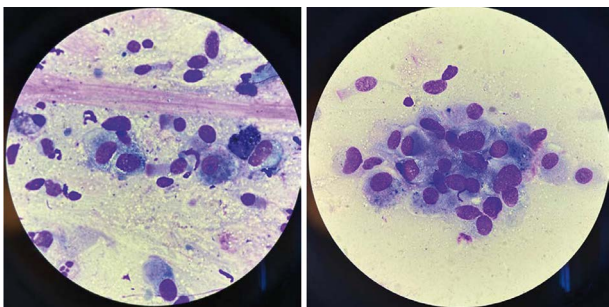


Рис. 2. Пациент Р. 67 лет. Браш-биопсия бронха. Метастаз пигментной эпителиоидноклеточной меланомы. Скопления полиморфных клеток опухоли, в цитоплазме которых видны гранулы бурого и черного пигмента. Определяются единичные клетки бронхиального реснитчатого эпителия. Окраска по Романовскому–Гимзе. $\times 1000$.

Fig. 2. Patient R., 67 years old. Brush biopsy of the bronchus. Metastasis of pigment epithelioid cell melanoma. Clusters of polymorphic tumor cells with granules of brown and black pigment in cytoplasm. Single cells of the bronchial ciliated epithelium were observed. Romanovsky-Giemsa stain. $\times 1000$.



та постановки диагноза первичной опухоли, а диапазон колебаний составил от 0 до 120 мес. Из них 73,7% пациентов имели метастатическое поражение других органов. Следует отметить, что изолированное поражение трахеобронхиального дерева имели только 4 пациента (21,1%) [14]. По исследованиям других авторов, продолжительность латентного периода до постановки эндобронхиального поражения колеблется от 20 [17] до 102 мес [18]. Однако в литературе также описан ЭБМ меланомы через 40 лет после хирургического лечения первичного очага у 83-летней пациентки [8].

В показанном нами клиническом случае этот период составил 103 мес, причем прогрессирование опухолевого процесса представлено только изолированным эндобронхиальным поражением.

Симптомы поражения трахеобронхиального дерева неспецифичны. По данным А. Chaussende и соавт. (2017 г.), одышка являлась самым частым симптомом, она наблюдалась у 52,6% пациентов, 2-м по частоте встречаемости был кашель – у 42,2%, а кровохарканье зарегистрировано у 36,8% больных [14]. Другие исследователи приводят более низкую частоту проявлений указанных симптомов. При этом бессимптомный вариант течения отмечен у 26% пациентов [5].

У нашего пациента 1-м симптомом также была одышка с последующим сухим кашлем и эпизодами кровохарканья.

Диагностика эндобронхиального поражения при меланоме осуществляется с помощью эндоскопического исследования. В то же время характерных признаков для этого варианта нет. Описаны такие признаки, как тромбоподобный рисунок слизистой бронхов, склонность к контактной кровоточивости, обструкции соседних бронхиальных отверстий [18].

Подобная эндоскопическая картина поражений бронхов наблюдается также и при других солидных опухолях [14, 19].

В ряде случаев авторы указывают на наличие черной пигментации слизистой трахеобронхиального дерева [14, 20, 21].

В представленном нами наблюдении у больного при бронхоскопии выявлена диффузная инфильтрация слизистой черного цвета субсегментарных ветвей бронхиального дерева слева В1/2. Выполнена браш-биопсия. При цитологическом исследовании материала пациента установлена эпителиоидноклеточная пигментная меланома. В связи с этим мы считаем, что наличие черной пигментации слизистой бронхов локального или диффузного характера свидетельствует о специфическом эндобронхиальном поражении меланомы.

С целью уточнения распространенности опухолевого процесса применяются различные методы медицинской визуализации: спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. При этом диагностическая значимость последней, безусловно, превосходит остальные методы [22].

Лечение внутрисветовых метастазов меланомы, как правило, осуществляется в соответствии с морфологическими особенностями первичной опухоли и общим состоянием пациента [23]. С этой целью применяют различные методы начиная от эндобронхиального воздействия с последующей лучевой и химиотерапией до хирургического вмешательства. Среди эндобронхиальных методов лечения делают выбор в пользу применения резекции бронхов, диатермокоагуляции, лазера, стентирования [14].

Некоторые авторы придерживаются мнения о том, что эндобронхиальная меланома оказывает положительное влияние на продолжительность жизни этой популяции больных и улучшает качество их жизни [24, 25]. Вместе с тем метастатическое поражение легких принято считать неблагоприятным признаком [23].

Медиана ОВ в исследованной популяции составила 6 мес, а диапазон колебаний – от 1 до 46 мес [14]. В некоторых других исследованиях с меньшим количеством больных эти показатели также составили менее 12 мес [26].

А. Chaussende и соавт. оценили ОВ 19 пациентов с ЭБМ меланомы, получавших лечение в 9 больницах Франции, Канады и Греции, по результатам бронхоскопии за период с 1990 по 2014 г. [14]. Авторы показали, что методы лечения не оказывают влияние на прогноз. Худшие результаты отмечались при поражении плевры и мягких тканей [14]. Аналогичного мнения придерживаются и другие исследователи [27, 28]. В то же время некоторые из них полагают, что наличие метастатического поражения мягких тканей является хорошим прогностическим признаком [29].

Большинство ученых считают, что при метастатической меланоме хирургическое лечение, когда это возможно, безусловно, улучшает ОВ пациентов [30]. ОВ больных с ЭБМ меланомы варьирует от 8 до 16 мес, медиана 12 мес [18, 31, 32].

Среди новых методов лечения эндобронхиального поражения меланомой следует назвать иммунотерапию, в качестве которой используют ингибиторы 1 и 2-х контрольных точек [22]. В описанном нами случае пациенту назначена иммунотерапия пембролизумабом.

Заключение

Меланому нельзя считать излеченной даже после длительного периода ремиссии. Это связано с ее высоким метастатическим потенциалом. Поражение трахеобронхиального дерева меланомой – редкая локализация, на долю которой

приходится приблизительно 4,5% среди всех солидных опухолей.

Латентный период до момента прогрессирования процесса в представленном случае составил 103 мес. Клиническими проявлениями при эндобронхиальном метастатическом поражении меланомой являются одышка, сухой кашель и эпизоды кровохарканья.

При подозрении на ЭБМ бронхоскопия – оптимальный метод визуализации, позволяющий оценить распространенность опухолевого процесса, а также получить морфологическое подтверждение диагноза. Каких-либо специфических эндоскопических признаков поражения бронхов при меланоме нет. Однако черная пигментация слизистой бронхов очагового или диффузного характера свидетельствует о поражении меланомой.

Иммунотерапию при лечении такой популяции больных считаем прогрессивным и обнадеживающим методом.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Guruvaiah Sridhara N, Guruvaiah Sridhara N, Li W, Ponnatapura J. A rare radiological presentation of pulmonary metastases from malignant melanoma. *Radiol Case Rep.* 2023;18(8):2653-8. DOI:10.1016/j.radcr.2023.04.060
- Globocan cancer observatory, 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/> Accessed: 25.07.2023.
- Gershengwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-92. DOI:10.3322/caac.21409
- Younes R, Abrao FC, Gross J. Pulmonary metastasectomy for malignant melanoma: prognostic factors for long-term survival. *Melanoma Res.* 2013;23(4):307-11. DOI:10.1097/CMR.0b013e3283632cbe
- Marchioni A, Lasagni A, Busca A, et al. Endobronchial metastasis: An epidemiologic and clinicopathologic study of 174 consecutive cases. *Lung Cancer.* 2014;84(3):222-8. DOI:10.1016/j.lungcan.2014.03.005
- Clerf LH. Melanoma of bronchus: Metastasis simulating bronchogenic neoplasm. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1934;43:887-91.
- Organista D, Abreu T, Antunes M. Melanoma: A rare cause of black bronchoscopy. *Arch Bronconeumol.* 2021;57(7):497. DOI:10.1016/j.arbr.2020.12.008
- Karpathiou G, Froudarakis M, Da Cruz V, et al. Endobronchial melanoma metastasis 40 years after the excision of the primary cutaneous tumor: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(34):e7931. DOI:10.1097/MD.00000000000007931
- Balch CM, Gershengwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199-206. DOI:10.1200/JCO.2009.23.4799
- Sarac E, Wilhelmi J, Thomas I, et al. Late recurrence of melanoma after 10 years – Is the course of the disease different from early recurrences? *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2020;34(5):977-83. DOI:10.1111/jdv.16106
- Osella-Abate S, Ribero S, Sanlorenzo M, et al. Risk factors related to late metastases in 1,372 melanoma patients disease free more than 10 years. *Int J Cancer.* 2015;136(10):2453-7. DOI:10.1002/ijc.29281
- Faries MB, Steen S, Ye X, et al. Late recurrence in melanoma: Clinical implications of lost dormancy. *J Am Coll Surg.* 2013;217(1):27-34; discussion 34-6. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.007
- Hansel G, Schönlebe J, Haroske G, Wollina U. Late recurrence (10 years or more) of malignant melanoma in south-east Germany (Saxony). A single-centre analysis of 1881 patients with a follow-up of 10 years or more. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2010;24(7):833-6. DOI:10.1111/j.1468-3083.2009.03536.x
- Chaussende A, Hermant C, Tazi-Mezalek R, et al. Endobronchial metastases from melanoma: A survival analysis. *Clin Respir J.* 2017;11(6):1006-11. DOI:10.1111/crj.12456
- Little EG, Eide MJ. Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatol Clin.* 2012;30(3):355-61. DOI:10.1016/j.det.2012.04.001
- Fournel C, Bertolotti L, Nguyen B, Vergnon JM. Endobronchial metastases from colorectal cancers: natural history and role of interventional bronchoscopy. *Respiration.* 2009;77(1):63-9. DOI:10.1159/000158487
- Kim HT, Kim YW, Kim SY, et al. Endobronchial metastasis of malignant melanoma, diagnosed by bronchoscopy – report of a case. *Korean J Intern Med.* 1988;3(1):77-80. DOI:10.3904/kjim.1988.3.1.77
- Braman SS, Whitcomb ME. Endobronchial metastasis. *Arch Intern Med.* 1975;135(4):543-7. PMID:1138668
- Dobbertin I, Dierkesmann R, Kwiatkowski J, Reichardt W. Bronchoscopic aspects of renal cell carcinoma (RCC). *Anticancer Res.* 1999;19(2C):1567-72. PMID:10365147
- Kiryu T, Hoshi H, Matsui E, et al. Endotracheal/endobronchial metastases: Clinicopathologic study with special reference to developmental modes. *Chest.* 2001;119(3):768-75. DOI:10.1378/chest.119.3.768
- Teo YK, Kor AC. "Black bronchoscopy" – a case of endobronchial metastases from melanoma. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2010;17(2):146-8. DOI:10.1097/LBR.0b013e3181da2de4
- Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl. 5:v126-32. DOI:10.1093/annonc/mdv297
- Froudarakis ME, Bouros D, Sifakas NM. Endoluminal metastases of the tracheobronchial tree: Is there any way out? *Chest.* 2001;119(3):679-81. DOI:10.1378/chest.119.3.679
- Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, et al. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest.* 1996;110(6):1536-42. DOI:10.1378/chest.110.6.1536
- Wahidi MM, Herth FJ, Ernst A. State of the art: Interventional pulmonology. *Chest.* 2007;131(1):261-74. DOI:10.1378/chest.06-0975
- Sørensen JB. Endobronchial metastases from extrapulmonary solid tumors. *Acta Oncol.* 2004;43(1):73-9. DOI:10.1080/02841860310018053
- Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of eastern cooperative oncology group trials. *J Clin Oncol.* 2000;18(22):3782-93. DOI:10.1200/JCO.2000.18.22.3782
- Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer.* 1997;79(12):2345-53. PMID:9191522
- Balch CM, Soong SJ, Murad TM, et al. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol.* 1983;1(2):126-34. DOI:10.1200/JCO.1983.1.2.126
- Rastrelli M, Tropea S, Pigozzo J, et al. Melanoma m1: diagnosis and therapy. *In Vivo.* 2014;28(3):273-85. PMID:24815827
- Katsimbri PP, Bamias AT, Froudarakis ME, et al. Endobronchial metastases secondary to solid tumors: Report of eight cases and review of the literature. *Lung Cancer.* 2000;28(2):163-70. DOI:10.1016/S0169-5002(99)00134-8
- Lee SH, Jung JY, Kim DH, et al. Endobronchial metastases from extrathoracic malignancy. *Yonsei Med J.* 2013;54(2):403-9. DOI:10.3349/ymj.2013.54.2.403

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023

Солидарный метастаз колоректального рака в левом надпочечнике через 4 года после операции на первичной опухоли. Клинический случай

М.Д. Будурова^{1,2}, В.С. Трифанов^{1,3}, В.В. Копылов¹, О.С. Кузнецова¹, М.А. Черниченко¹, С.И. Полуэктов¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний. В среднем в 20–25% случаев после радикального хирургического лечения КРР у пациентов отмечается прогрессирование заболевания в виде метастазов в печени и легких как наиболее часто встречающихся локализаций метастазов КРР. С появлением новых стратегий лекарственного лечения КРР наблюдается увеличение общей выживаемости, в результате чего метастазы КРР в надпочечниках стали встречаться чаще, чем считалось ранее, и количество опубликованных сообщений о случаях метастазирования КРР в надпочечники увеличилось. В данной статье мы сообщаем о редком клиническом наблюдении метастазирования КРР в левый надпочечник через 4 года после радикального хирургического лечения первичной опухоли: больному выполнена радикальная левосторонняя адреналэктомия. Срок наблюдения пациента без признаков прогрессирования и рецидива заболевания – 6 мес (на момент публикации).

Ключевые слова: колоректальный рак, отдаленные метастазы колоректального рака, солидарный метастаз колоректального рака, метастазы колоректального рака, метастаз колоректального рака в надпочечник

Для цитирования: Будурова М.Д., Трифанов В.С., Копылов В.В., Кузнецова О.С., Черниченко М.А., Полуэктов С.И. Солидарный метастаз колоректального рака в левом надпочечнике через 4 года после операции на первичной опухоли. Клинический случай. Современная Онкология. 2023;25(3):401–405. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202355

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Solitary metastasis of colorectal cancer in the left adrenal gland 4 years after surgery on the primary tumor. Case report

Marina D. Budurova^{1,2}, Vladimir S. Trifanov^{1,3}, Vladimir V. Kopylov¹, Olga S. Kuznetsova¹, Maria A. Chernichenko¹, Sergey I. Poluektov¹

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

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common oncological diseases. On average, in 20–25% of cases after radical surgical treatment of CRC, the progression of the disease in the form of metachronous metastases in the liver and lungs, as the most common localization of CRC metastases, is noted in patients. With the advent of new drug treatment strategies for CRC, there is an increase in overall survival, as a result of which CRC metastases in the adrenal glands have become more common than previously thought, and the number of published reports of cases of CRC metastasis in the adrenal glands has increased. In this article, we report a rare clinical observation of metachronous solitary metastasis of CRC to the left adrenal gland 4 years after radical surgical treatment of the primary tumor: the patient underwent radical left-sided adrenalectomy. The period of observation of the patient without signs of progression and relapse of the disease is 6 months (at the time of publication).

Keywords: colorectal cancer, distant metastases of colorectal cancer, solitary metastasis of colorectal cancer, metachronous metastases of colorectal cancer, metastasis of colorectal cancer to the adrenal gland

For citation: Budurova MD, Trifanov VS, Kopylov VV, Kuznetsova OS, Chernichenko MA, Poluektov SI. Solitary metastasis of colorectal cancer in the left adrenal gland 4 years after surgery on the primary tumor. Case report. Journal of Modern Oncology. 2023;25(3):401–405. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202355

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Будурова Марина Дмитриевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. абдоминального хирургического отд-ния МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: m.budurova@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1391-0516

✉ Marina D. Budurova – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: m.budurova@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1391-0516

Введение

Колоректальный рак (КРР) является 3-м в мире по распространенности злокачественным новообразованием (ЗНО) и 4-й по значимости причиной смерти от ЗНО [1]. Хотя ранняя стадия заболевания у некоторых пациентов потенциально излечима, часто наблюдается прогрессирование заболевания [2]. Несмотря на то, что относительно недавние достижения в лекарственном лечении метастатического КРР (МКРР) привели к увеличению общей выживаемости (ОВ), в целом у этой группы пациентов прогноз плохой: в среднем 5-летняя ОВ составляет 24,9–45,9% независимо от локализации метастазов [1, 3].

Частота метастазирования КРР в надпочечники колеблется от 3,1 до 17% [3, 4]. Чаще всего метастатическое поражение надпочечников при КРР выявляется при наличии других синхронных метастазов, тогда как солитарные метастазы КРР в надпочечниках встречаются редко [3]. Метастазы КРР в надпочечниках занимают 3–4-е место среди всех случаев метастатического поражения надпочечников, и чаще встречается поражение одного из надпочечников [4].

Солитарные метастазы КРР в надпочечниках крайне необычны, и однозначных тактических решений этой проблемы нет; 5-летняя ОВ у пациентов с МКРР после радикальной резекции (R0) и нерадикальной (R1/ R2) метастазэктомии и у пациентов, кто не подвергнулся метастазэктомии, составила 45,9; 12,5 и 6,7% соответственно [1, 2]. Радикально выполненная метастазэктомия в целом способствует длительной выживаемости пациентов с КРР [4, 5].

Есть литературные данные о том, что у оперированных пациентов с метастазами КРР в надпочечниках прогноз заболевания был относительно лучше, чем при других ЗНО с метастатическим поражением надпочечников [6–13]. В литературе приводят примеры успешной адреналэктомии при солитарном МКРР [3–6, 12]. У некоторых больных может быть достигнута длительная выживаемость, но преимущества метастазэктомии в объеме адреналэктомии остаются без четкой аргументации и клинических рекомендаций [3].

Клиническое наблюдение

Пациент Р., 59 лет, обратился к абдоминальному хирургу в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» с жалобами на наличие опухолевидного образования в левом надпочечнике. Анамнез заболевания: оперирован в 2019 г. по поводу рака сигмовидной кишки, pT4N0M0 (стадия II), в объеме резекции сигмовидной кишки. В 2022 г. выявлен солитарный метастаз КРР в левом надпочечнике; синхронные метастазы другой локализации и рецидив заболевания исключены. Диагноз: C18.7 Рак сигмовидной кишки, состояние после хирургического лечения в 2019 г. Прогрессирование в 2022 г., солитарный метастаз в левом надпочечнике, pT4N0M0 (стадия II).

Информация об авторах / Information about the authors

Трифанов Владимир Сергеевич – зав. хирургическим отд. абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», доц. каф. онкологии и урологии фак-та постдипломного образования ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: trifan1975@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1879-6978

Копылов Владимир Владимирович – канд. мед. наук, врач-онколог абдоминального хирургического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: copylowvladimir@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7608-128X

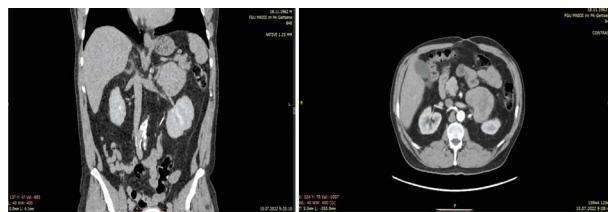
Кузнецова Ольга Сергеевна – врач-патологоанатом МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: olga-sudalenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1789-4007

Черниченко Мария Андреевна – канд. мед. наук, врач-онколог абдоминального хирургического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: mashustic04@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2427-9232

Полуэктов Сергей Игоревич – канд. мед. наук, зав. абдоминальным хирургическим отд.-нием МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: Poluektovsi@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7603-4221

Рис. 1. КТ грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, таза с внутривенным контрастированием 15.07.2022.

Fig. 1. CT scan of the chest, abdomen and retroperitoneum, pelvis with intravenous contrast enhancement on July 15, 2022.



При колоноскопии 18.07.2022 данных за рецидив заболевания не выявлено. При эзофагогастродуоденоскопии данных за опухолевый процесс не выявлено. 15.07.2022: раково-эмбриональный антиген (РЭА) – 4,5 нг/мл; углеводный антиген (СА) 19-9 – 79,44 Ед/мл; СА 72-4 – 0,79 Ед/мл. Исследование гормонов надпочечников: кортизол – 6,2–19,4 мкг/дл; адреналин – 50 пг/мл; норадреналин – 140 пг/мл; метанефрин свободный – 27 мкг/сут; норметанефрин свободный – 31 мкг/сут.

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и таза 15.07.2022 (рис. 1): в левом надпочечнике опухолевидное образование неоднородной структуры размерами 71×73×72 мм, которое прилежит к хвосту поджелудочной железы на протяжении не менее 57 мм. Другой опухолевой патологии не выявлено. Заключение: КТ-картина опухолевого образования левого надпочечника.

При позитронно-эмиссионной томографии – КТ (ПЭТ/КТ) всего тела определяется патологическое накопление радиофармпрепарата $SUV_{max}=8,7$ г/мл в объемном образовании левого надпочечника размерами 69×75×78 мм. Лимфоузлы не увеличены. Заключение: ПЭТ/КТ-признаки метаболитически активной опухолевой ткани в левом надпочечнике (mts).

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование пунктата опухоли левого надпочечника (6697/57954-55/22): метастаз умеренно дифференцированной аденокарциномы кишечного типа. Иммуногистохимия: экспрессия в клетках опухоли CK19, CDX2; экспрессия CK20 и Villin; CK7 – отрицательная реакция.

05.2022. Молекулярно-биологическое исследование: NRAS, KRAS, BRAF – соматических мутаций не выявлено; MSS-статус.

Сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II функционального класса, постинфарктный кардиосклероз (острый инфаркт миокарда в 2013 г.), состояние после маммарно-коронарного шунтирования передней межжелудочковой артерии и аутовенозного аортокоронарного шунтирования заднебоковой ветви огибающей артерии от 27.01.2017. Протезирование аортального клапана от 27.01.2017. Хроническая сердечная недоста-

Vladimir S. Trifanov – Head of the Surgical Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: trifan1975@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1879-6978

Vladimir V. Kopylov – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: copylowvladimir@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7608-128X

Olga S. Kuznetsova – pathologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: olga-sudalenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1789-4007

Maria A. Chernichenko – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: mashustic04@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2427-9232

Sergey I. Poluektov – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: Poluektovsi@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7603-4221

точность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, 2а-степени, II функционального класса. Гипертоническая болезнь III стадии, нормотензия, риск 4. Дилатация восходящего отдела аорты. Нарушение проводимости сердца: полная блокада левой ножки пучка Гиса. Атеросклероз брахиоцефальных артерий (максимальные стенозы до 50–55%). Гиперлипидемия.

В МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» проведен консилиум с участием абдоминального хирурга, химиотерапевта, радиолога, кардиолога, эндокринолога, анестезиолога, реаниматолога: учитывая солитарный характер прогрессирования КРР, отсутствие альтернативных эффективных методов лечения, выраженную сопутствующую патологию, очень высокий риск интра- и послеоперационных осложнений, решено провести хирургическое вмешательство в объеме левосторонней адреналэктомии.

25.07.2022 в отделении абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» больной оперирован в плановом порядке в объеме верхнесрединной лапаротомии, адреналэктомии слева. При ревизии метастазов в печени, канцероматоза, регионарной и отдаленной лимфаденопатии не выявлено. После мобилизации визуализирован левый надпочечник размерами 10×10 см, который опухолевидно изменен. Выполнена левосторонняя адреналэктомия с лигированием и пересечением надпочечниковой артерии и вены.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной выписан на 7-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Морфологическое исследование операционного материала. 1. Фрагмент жировой клетчатки размерами 12×7×4 см, в толще которого определяется надпочечник размерами 11×6×3 см. В центре надпочечника определяется разрастание белесовато-серой ткани, субтотально замещающая ткань надпочечника, без инфильтрации капсулы.

Микроскопическое описание опухоли. В надпочечнике метастаз аденогенного рака кривоно-желестистого строения, с обширными очагами некроза, без экстракапсулярного распространения (рис. 2). Хирургический край резекции без опухолевого роста. Заключение: морфологическая картина соответствует вторичному поражению надпочечника – метастазу умеренно дифференцированной аденокарциномы толстой кишки.

Междисциплинарный консилиум 05.08.2022 в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии». Учитывая радикальный объем операции, отсутствие рецидива заболевания и синхронных метастазов, выраженную сердечно-сосудистую патологию, противоопухолевое лекарственное лечение не показано. Рекомендовано контрольное обследование через 3 мес после операции.

11.2022 проведено контрольное обследование в полном объеме, по результатам которого признаков прогрессирования и рецидива заболевания не выявлено.

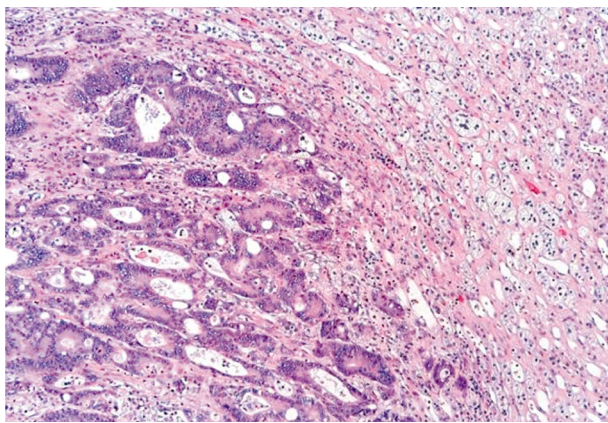
Обсуждение

При динамическом наблюдении пациентов после операции по поводу КРР следует учитывать возможность метастазирования в надпочечники [5, 14]. Выявление бессимптомных метастазов в надпочечниках улучшилось благодаря широкому использованию КТ, магнитно-резонансной томографии и ПЭТ/КТ, ставших рутинными методами визуализации, и метастазы КРР в надпочечниках сейчас выявляются чаще [5, 9].

А. Katayama и соавт. (2000 г.) отмечают, что при метастатическом поражении надпочечников КРР уровень РЭА был повышен в 91% случаев; в 90% случаев уровень РЭА значительно снизился после адреналэктомии. Следовательно, РЭА является достоверным признаком прогрессирования КРР [15, 16].

Солитарное поражение надпочечников (AMs) встречается нечасто и преимущественно протекает в метастатическом режиме [3, 16]. Медиана безрецидивного интервала от момента радикального лечения первичной опухоли КРР до адреналэктомии составляет в среднем 3,75 года (диапазон от

Рис. 2. Метастаз умеренно дифференцированной аденокарциномы кишечного типа в надпочечник. ×10, окраска гематоксилином–эозином.
Fig. 2. Metastasis of moderately differentiated intestinal adenocarcinoma to the adrenal gland. ×10, hematoxylin-eosin staining.



10 мес до 9 лет) [17]. А. Katayama и соавт. описан гематогенный путь метастазирования из первичного очага КРР: сначала опухоль метастазирует в легкие, затем – в надпочечник. Эти данные повышают вероятность того, что латентное метастазирование в легкие уже произошло на момент обнаружения метастазов КРР в надпочечниках [15]. Именно поэтому наличие метастазов КРР в легких связывают с более высокой частотой метастазирования в надпочечники [18].

Солитарные метастазы КРР в надпочечниках обычно являются частью системного метастазирования или метастатической болезни, но встречаются они очень редко [3, 7, 15]. Метастазы КРР в надпочечниках развиваются на фоне синхронных метастазов другой локализации в 1,8–26,9% случаев, в среднем – в 17% [1, 3–5, 7, 15, 18–22]. Сообщения о низкой частоте метастазирования в надпочечники могут быть объяснены тем, что их ошибочно принимают за метастазы в парааортальных лимфатических узлах, рецидивы заболевания в ложе удаленной опухоли толстой кишки [5, 21].

При проведении обзора литературы выявлено, что метастазы КРР в надпочечниках являются преимущественно ипсилатеральными и метахронными [20]. Зарегистрировано также не менее 7 случаев синхронных и контралатеральных метастазов КРР в надпочечниках [21, 23, 24]. По данным R. de Haas и соавт. (2009 г.), у больных после гепатэктомии по поводу метастазов КРР в 1,8% случаев развился AMs (метастаз в надпочечнике), при этом левый надпочечник был поражен у 29% пациентов, правый надпочечник – у 64% больных, и у 7% пациентов были метастазы в обоих надпочечниках [18]. При этом симптомов надпочечниковой недостаточности не отмечено [18, 21, 24, 25]. По данным N. Mouta и соавт. (2008 г.), правосторонние и левосторонние метастазы в надпочечниках встречались в одинаковом проценте случаев – 50% [17].

По мнению R. de Haas и соавт., прогностическое значение метастазов КРР в надпочечниках (AMs) у пациентов с метастазами КРР в печени (CLMs) остается неизвестным и аргументированно не определено, но в целом характеризуется плохим прогнозом [18].

Метастазы КРР в надпочечниках свидетельствуют о прогрессировании заболевания, и раньше они не имели показаний к паллиативному хирургическому вмешательству [3]. До настоящего момента солитарные метастазы в надпочечниках представляют собой стратегическую дилемму [15, 18]. Раннее выявление метастазов КРР в надпочечниках и последующее хирургическое лечение могут обеспечить хороший прогноз заболевания [9, 14, 19]. По мнению Y. Liu и соавт. (2016 г.), лекарственное лечение метахронных метастазов КРР в надпочечниках может не достичь желаемых результатов: в данных случаях требуется комбинация с хирургическим лечением в объеме радикальной метастазэктомии [21]. Различные стратегии лечения диссеминированного КРР определяются статусом резектабельности метастаза [1, 4].

МКРР охватывает гетерогенную группу пациентов, в которой могут использоваться как паллиативные, так и радикальные стратегии лечения [1, 2, 4]. Достижения в области конверсионной лекарственной терапии МКРР продемонстрировали хорошие результаты лечения как при исходно неоперабельных метастазах, так и при резектабельных метастазах, позволяя достичь операбельного статуса [1, 2, 26]. Адреналэктомия как компонент комбинированного лечения МКРР хорошо описана: применение единственно химиотерапии в данной ситуации сомнительно [18, 26].

Хирургическое лечение метастазов в надпочечниках не получило широкого распространения из-за опасений по поводу возможного синхронного метастатического заболевания. Однако в случаях отсутствия объективных доказательств синхронных метастазов некоторые онкологи выступают за R0-адреналэктомию у отдельных пациентов: все резектабельные метастазы КРР должны быть удалены при условии выполнения безопасного вмешательства опытным хирургом [18, 27–29]. Резектабельные син- и метасинхронные метастазы в надпочечниках не считаются некоторыми авторами противопоказанием к адреналэктомии, даже если они двусторонние [1, 4, 5, 24, 25].

В отличие от метастазов КРР в легких или в печени применение агрессивной хирургической резекции при солитарных метастазах в надпочечниках описано пока только в единичных публикациях [18, 19, 20, 23]. Есть данные, что пациенты с МКРР при наличии АМс имели значительно меньшую 5-летнюю выживаемость (50 мес), чем пациенты без АМс (68 мес) [8, 25].

По мнению А.В. Вишневого и соавт. (2015 г.), при резектабельном метастазе КРР в надпочечнике и даже небольшой протяженности опухолевого тромба в нижней полой вене также оправдана хирургическая тактика, однако целесообразность проведения неоадьювантной химиотерапии дискутабельна [4]. Напротив, R. de Naas и соавт. опубликовали информацию о том, что у всех пациентов адреналэктомия сочеталась с системной химиотерапией [18]. Кроме того, адреналэктомия после предоперационной химиотерапии и стабилизации заболевания является эффективной стратегией для пациентов с солитарными метастазами в надпочечниках, улучшая прогноз их жизни [7, 22, 26, 30, 31].

Как считают А. Crisci и соавт. (2001 г.) [31] и А. Muth и соавт. (2010 г.) [7], успех адреналэктомии по поводу метастатического поражения зависит:

- 1) от отсутствия синхронных метастазов;
- 2) раннего выявления метастатического поражения надпочечников;
- 3) статуса R0-операции;
- 4) безрецидивного периода 12–16 мес от момента операции на первичной опухоли [1, 2, 8, 32].

Т. Kanjo и соавт. (2006 г.) [19] отметили неблагоприятные прогностические признаки при МКРР с солитарным поражением надпочечников: R1/R2-край резекции, короткий (<6 мес) безрецидивный интервал, хирургическое лечение метасинхронных метастазов иной локализации [14, 19].

Медиана ОВ от момента диагностирования АМс составляет в среднем 23–29 мес, независимо от проведенного лечения (комбинированного или только полихимиотерапия) [1, 4, 7, 18, 25]. Системный обзор литературных данных показал, что средняя 2-летняя ОВ после адреналэктомии при солитарном метастатическом поражении КРР надпочечников составляет 46%, 5-летняя ОВ – 20–45% [4, 20]. Н. Hayashi и соавт. (2020 г.) в 21% случаев отметили развитие рецидивов заболевания в течение 1-го года после адреналэктомии [32].

А. Katayama и соавт. сообщили о случае солитарного метастаза КРР в левом надпочечнике, который был удален через 9 лет после операции на первичной опухоли, с продолжительностью жизни на момент публикации 3 г. 5 мес после левосторонней адреналэктомии [15].

Учитывая опубликованные редкие данные о 7–9-летней ОВ у некоторых больных после адреналэктомии по поводу солитарных метастазов КРР в надпочечниках, сегодня эти сообщения могут быть основанием для рассмотрения ком-

бинированного варианта лечения с выполнением R0-метастазэктомии [1, 3–5, 7, 19, 24, 25, 32], поэтому важно учитывать возможность метастазирования КРР в надпочечники и планировать выполнение метастазэктомии в объеме адреналэктомии в рамках современных подходов к лечению солитарных метастазов КРР на фоне стабилизации заболевания [5, 15, 28]. Ранняя диагностика и адреналэктомия могут в некоторой степени улучшить ОВ при МКРР, несмотря на системный характер заболевания [1, 4–6, 11, 14, 15, 21].

Заключение

Значительное увеличение ОВ при КРР в последние годы на фоне проведения современных режимов полихимиотерапии в комбинации с таргетными препаратами обеспечили относительно большую продолжительность жизни с развитием позднего метастазирования, в данном случае – в надпочечники. Мы должны обеспечить пациентам с КРР регулярное и долгосрочное наблюдение, и программу наблюдения нужно строить также с учетом метастазирования в надпочечники: определением РЭА и СА 19-9, выполнением КТ 4 зон (грудной клетки, надключичных зон, брюшной полости, таза, забрюшинного пространства), ПЭТ/КТ всего тела [7].

Растущий объем данных о метастазэктомиях при солитарных метастазах КРР свидетельствует о том, что есть преимущества в ОВ независимо от локализации метастаза [1]. R0-операции по поводу солитарных метастазов КРР в надпочечниках являются единственной обнадеживающей стратегией в рамках комбинированного лечения МКРР [1, 4]. Для подтверждения результативности этих операций потребуются дальнейшее накопление материала с четкой дифференциацией – метастазы син- или метасинхронные по отношению к первичной опухоли КРР [3]. Редкость изолированного метастазирования КРР в надпочечники делает рандомизированное проспективное исследование маловероятным. Отдельные позитивные результаты метастазэктомии при АМс уже становятся аргументом в пользу хирургической тактики при ожидании увеличения ОВ [18]. На основе данных литературы адреналэктомию можно представлять как современный подход при солитарном метастатическом поражении КРР надпочечников [4, 6, 16, 18, 19, 31, 32]. Наше клиническое наблюдение также демонстрирует то, что солитарные метастазы КРР в надпочечниках подлежат хирургическому лечению в объеме R0-адреналэктомии с ожиданием долгосрочной перспективы выживаемости.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shimomura M, Okajima M, Hinoi T, et al. Identification of patients likely to benefit from metastasectomy in stage IV colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(10):1339-46. DOI:10.1007/s00384-012-1454-2
- Mahmoud N, Bullard Dunn K. Metastasectomy for stage IV colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(7):1080-92. DOI:10.1007/DCR.0b013e3181dcadbc
- Tsujimoto A, Ueda T, Kuge H, et al. Long-term survival after adrenal metastasectomy from colorectal cancer: a report of two cases. *Surg Case Rep*. 2019;5(1):61. DOI:10.1186/s40792-019-0611-z
- Вишневецкий А.В., Андрейцева О.И., Харазов А.Ф., и др. Метастаз колоректального рака в надпочечник, осложненный опухолевым тромбозом нижней полой вены (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015;(1):68-72 [Vishnevskii AV, Andreytseva OI, Kharazov AF, et al. Epinephros metastasis of colorectal cancer complicated by tumor thrombosis of inferior vena cava. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2015;(1):68-72 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia2015168-72
- Moreno P, de la Quintana Basarrate A, Musholt TJ, et al. Adrenalectomy for solid tumor metastases: Results of a multicenter European study. *Surgery*. 2013;154(6):1215-22; discussion 1222-3. DOI:10.1016/j.surg.2013.06.021
- Shoji Y, Dohke M, Masuda T, et al. Solitary adrenal metastasis in a patient with sigmoid colon cancer; report of a case. *Int J Gastrointest Cancer*. 2006;37(4):120-3. DOI:10.1007/s12029-007-9001-z
- Muth A, Persson F, Jansson S, et al. Prognostic factors for survival after surgery for adrenal metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(7):699-704. DOI:10.1016/j.ejso.2010.04.002
- Thrumurthy SG, Jadav AM, Pitt M, et al. Metachronous bilateral adrenal metastases following curative treatment for colorectal carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011;93(6):e96-8. DOI:10.1308/147870811X591134
- Uemura M, Kim HM, Ikeda M, et al. Long-term outcome of adrenalectomy for metastasis resulting from colorectal cancer with other metastatic sites: A report of 3 cases. *Oncol Lett*. 2016;12(3):1649-54. DOI:10.3892/ol.2016.4897
- Jabir H, Tawfiq N, Moukhlissi M, et al. Metachronous bilateral isolated adrenal metastasis from rectal adenocarcinoma: A case report. *Case Rep Gastrointest Med*. 2014;2014:516403. DOI:10.1155/2014/516403
- Muñoz-Atienza V, Manzanera-Campillo MC, Sánchez-García S, et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for synchronous metastasis of colonic cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(10):1389-90. DOI:10.1007/s00384-012-1429-3
- Kosmidis C, Efthymiadis C, Anthimidis G, et al. Adrenalectomy for solitary adrenal metastasis from colorectal cancer: a case report. *Cases J*. 2008;1(1):49. DOI:10.1186/1757-1626-1-49
- Murakami S, Terakado M, Hashimoto T, et al. Adrenal metastasis from rectal cancer: Report of a case. *Surg Today*. 2003;33(2):126-30. DOI:10.1007/s005950300028
- Мошуров И.П., Сидоров Д.В., Головкин Д.А., и др. Клинический случай массивного изолированного метастатического поражения надпочечника при колоректальном раке. *Исследования и практика в медицине*. 2015;2(3):89-92 [Moshurov IP, Sidorov DV, Golovkin DA, et al. Clinical case of a massive isolated metastatic adrenal lesion in colorectal cancer. *Issled. Prakt. Med*. 2015; 2(3):89-92 (in Russian)]. DOI:10.17709/2409-2231-2015-2-3-89-92
- Katayama A, Mafune K, Makuuchi M. Adrenalectomy for solitary adrenal metastasis from colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2000;30(9):414-6. DOI:10.1093/jjco/hyd104
- Chen L, Wang D, Mao W, et al. A case of long-term survival after curative resection for synchronous solitary adrenal metastasis from rectal cancer. *Pak J Med Sci*. 2014;30(1):216-9. DOI:10.12669/pjms.301.4341
- Mourra N, Hoeffel C, Duvillard P, et al. Adrenalectomy for clinically isolated metastasis from colorectal carcinoma: report of eight cases. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(12):1846-9. DOI:10.1007/S10350-008-9235-2
- de Haas RJ, Rahy Martin AC, Wicherts DA, et al. Long-term outcome in patients with adrenal metastases following resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2009;96(8):935-40. DOI:10.1002/bjs.6646
- Kanjo T, Albertini M, Weber S. Long-term disease-free survival after adrenalectomy for isolated colorectal metastases. *Asian J Surg*. 2006;29(4):291-3. DOI:10.1016/S1015-9584(09)60105-6
- Raices M, Boccalatte L, Rossi G, Wright F. Synchronous contralateral adrenal metastasis of colorectal cancer: case report. *J Surg Case Rep*. 2017;2017(6):rjx098. DOI:10.1093/jscr/rjx098
- Liu YY, Chen ZH, Zhai ET, et al. Case of metachronous bilateral isolated adrenal metastasis from colorectal adenocarcinoma and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2016;22(14):3879-84. DOI:10.3748/wjg.v22.i14.3879
- Tsuchida K, Watanabe H, Kameda Y, et al. A case of solitary adrenal metastasis from rectal cancer treated by adrenalectomy after preoperative chemotherap. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2016;43(12):1751-3. PMID:28133120 Japanese
- Chen L, Wang D, Mao W, et al. A case of longterm survival after curative resection for synchronous solitary adrenal metastasis from rectal cancer. *Pak J Med Sci*. 2014;30(1):216-9. DOI:10.12669/pjms.301.4341
- Moreno-Elola A, Moreno-Gonzalez E, Alonso-Casado O, et al. Exceptional bilateral adrenalectomy after secondaries from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(55):103-5. PMID:15011840
- Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1670-6. DOI:10.1200/JCO.2006.09.0928
- Masuyama K, Shimada K, Uotani H, et al. A case of rectal cancer with metastasis to left adrenal cortical carcinoma (in Japanese with English abstract). *Geka Gakkai Zasshi (J Jpn Surg Assoc)*. 2001;62:192-6.
- Yamada T, et al. A resected case of adrenal metastasis from colon cancer (in Japanese). *Shujutsu (Operation)*. 2001;55:1421-5.
- Alvandipour M, Karami MY, Khalvati M, Khodabakhsh H. Incidentally solitary, synchronous, metastatic left adrenal mass from colon cancer. *Ann Coloproctol*. 2016;32(2):79-82. DOI:10.3393/ac.2016.32.2.79
- Sancho JJ, Triponez F, Montet X, Sitges-Serra A. Surgical management of adrenal metastases. *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397(2):179-94. DOI:10.1007/s00423-011-0889-1
- Capaldi M, Ricci G, Bertolini R, et al. Colon cancer adrenal metastasis: Case report and review of the literature. *G Chir*. 2011;32(8-9):361-3. PMID:22018256
- Crisi A, Carlei G, De Antoni P, et al. Surgical management of isolated bilateral adrenal metastases from colon carcinoma causing adrenal insufficiency. *Urol Int*. 2001;67(1):113-6. DOI:10.1159/000050963
- Hayashi H, Murase Y, Sano H, et al. Complete resection of rectal cancer with a synchronous solitary adrenal metastasis: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020;75:242-5. DOI:10.1016/j.ijscr.2020.09.094

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023

Страница Кокрейновской библиотеки

The Cochrane Library page

Современная
Онкология

<https://doi.org/10.26442/18151434.2023.3.202449>

Первичное лечение взрослых с распространенным раком почки (почечно-клеточной карциномой)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Терапия первой линии у взрослых с распространенной почечно-клеточной карциномой: систематический обзор и сетевой мета-анализ». Оригинальная публикация: Aldin A, Besiroglu B, Adams A, et al. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2023;5(5):CD013798. DOI: 10.1002/14651858.CD013798.pub2

Ключевые слова: рак почки, почечно-клеточная карцинома, терапия первой линии, Кокрейновский систематический обзор

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Initial treatment for adults with advanced kidney cancer (renal cell carcinoma)

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Aldin A, Besiroglu B, Adams A, Monsef I, Piechotta V, Tomlinson E, Hornbach C, Dressen N, Goldkuhle M, Maisch P, Dahm P, Heidenreich A, Skoetz N. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 5. Art. No.: CD013798. DOI: 10.1002/14651858.CD013798.pub2

Keywords: kidney cancer, renal cell carcinoma, first-line therapy, Cochrane Systematic Review

Аббревиатуры (сокращения)

- Почечно-клеточная карцинома (ПМК)
- Авелумаб (AVE)
- Акситиниб (AXI)
- Кабозантиниб (CAB)
- Ипилимумаб (IPI)
- Ленватиниб (LEN)
- Ниволумаб (NIV)
- Пазопаниб (PAZ)
- Пембролизумаб (PEM)
- Сунитиниб (SUN)

Ключевые положения

- Принимая решение о лечении, важно подумать о том, увеличивают ли лекарства продолжительность жизни, а также снижают они или повышают частоту вредных побочных эффектов.
- Выводы, сделанные в этом обзоре, относятся в основном к распространенной почечно-клеточной карциноме (ПМК) со светлоклеточным компонентом.

Что такое распространенная (прогрессирующая) ПМК и как ее лечить?

ПМК – это один из видов рака почки. Она чаще встречается у пожилых людей и у мужчин, чем у женщин. Это связано с тем, что возраст (≥ 60 лет) и мужской пол подвергают людей повышенному риску возникновения этого заболевания. Другие факторы риска включают массу тела, курение, наличие в анамнезе камней в почках и высокое артериальное давление. Более половины людей с ПМК узнают о своем заболевании в ходе плановых медицинских осмотров, поскольку у многих из них отсутствуют какие-либо симптомы на ранних стадиях. При появлении симптомы могут повлиять на качество жизни и повседневную деятельность человека. До 2005 года лекарств для лечения распространенной ПМК было мало, а терапия вызывала множество побочных

эффектов. Сейчас существуют новые методы лечения: иммунотерапия (использование собственной иммунной системы человека для поиска и уничтожения раковых клеток) и таргетная терапия (воздействие на молекулы, которые помогают раковым клеткам расти, делиться и распространяться). Для терапии используют комбинации этих лекарств. Благодаря им люди могут жить дольше, с лучшим качеством жизни и меньшим числом (или менее выраженным проявлением) побочных эффектов. Эти лекарства оценивают в клинических исследованиях с участием людей с ПМК.

Что было необходимо выяснить?

Мы хотели использовать самую актуальную информацию из клинических исследований, чтобы оценить пользу и вред различных видов лечения людей с прогрессирующей ПМК. Мы также планировали узнать, действуют ли эти лекарства на одних людей лучше, чем на других.

Что мы сделали?

Мы провели поиск исследований, в которых изучали действие различных лекарств, относящихся к иммунотерапии или таргетной терапии. Мы рассмотрели исследования с участием взрослых (≥ 18 лет) с распространенной ПМК, получающих первую линию терапии. Мы сравнили эти лекарства с лекарством SUN, которое является широко применяемым таргетным лекарством и часто используемым лекарством сравнения в исследованиях. Мы использовали стандартизированный процесс оценки качества результатов и нашей уверенности в них. Мы оценили нашу уверенность в результатах на основании таких факторов, как методы исследования, число участников и точность результатов исследования.

Что мы нашли?

Мы нашли 36 исследований с участием 4116 женщин и 11061 мужчины в возрасте около 60 лет с поздней стадией ПМК. У большинства людей было ≥ 2 метастатических оча-

гов. Мы нашли 22 лекарства и 17 их комбинаций, которые оценивали в исследованиях. Мы также провели анализ для различных групп риска развития ПМК. Мы представляем и обсуждаем наши результаты для различных групп риска, лекарств и комбинаций в основном тексте этого обзора, а также дополнительные исходы. Ниже представлены основные результаты по первичным исходам при объединении всех групп риска. Мы сосредоточились на отдельных лекарствах (и комбинациях) (PEM+AXI, AVE+AXI, NIV+CAB, LEN+PEM, NIV+IPI, только CAB, только PAZ), которые в настоящее время рекомендуют в международных руководствах для лечения распространенной ПМК. Мы представляем информацию об их влиянии на выживаемость, качество жизни и серьезные побочные эффекты.

Как долго живут люди?

При лечении SUN люди живут в среднем 28 месяцев. Для сравнения, люди могут прожить в среднем 43 месяца при использовании LEN+PEM, приблизительно 41 месяц при использовании NIV+IPI, около 39 месяцев при использовании PEM+AXI и примерно 31 месяц при использовании только PAZ. Мы не уверены, что люди живут в среднем 34 месяца при применении только CAB. У нас нет информации для комбинаций AVE+AXI и NIV+CAB.

Как люди оценивают качество своей жизни?

Люди, получающие только PAZ, сообщали о более высоком уровне качества жизни, чем люди, получающие SUN, но мы не уверены в полученных результатах. У нас нет информации по комбинациям PEM+AXI, AVE+AXI, NIV+CAB, LEN+PEM, NIV+IPI или использованию только CAB.

Каков риск серьезных побочных эффектов?

У людей, получающих SUN, риск возникновения серьезных побочных эффектов составляет в среднем 40%. Для сравнения, средний риск составляет: 61% при комбинации

LEN+PEM, 57% с NIV+IPI, 52% с PEM+AXI и 40% при применении PAZ. Мы не уверены, что риск при использовании только CAB составляет в среднем 37%. У нас нет информации для комбинаций AVE+AXI и NIV+CAB.

Каковы ограничения этих доказательств?

Необходимы дополнительные исследования, в которых эти новые лекарства (и их комбинации) сравнивали бы не только с SUN, но и друг с другом. Не хватает информации о сравнительной пользе и вреде этих лекарств у разных людей, например, при сравнении мужчин и женщин или разных гистологических типов ПМК (например, светлоклеточный тип, папиллярный тип, саркоматоидный тип).

Насколько актуальны эти доказательства?

Мы провели последний поиск исследований в феврале 2022 года, и в этот обзор включены результаты самых последних исследований.

Перевод: Мельников Владимир Дмитриевич.

Редактирование: Юдина Екатерина Викторовна. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу: cochrane.russia@gmail.com.

Источник: Aldin A, Besiroglu B, Adams A, Monsef I, Piechotta V, Tomlinson E, Hornbach C, Dressen N, Goldkuhle M, Maisch P, Dahm P, Heidenreich A, Skoetz N. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;5(5):CD013798. DOI: 10.1002/14651858.CD013798.pub2.

Ссылки: https://www.cochrane.org/ru/CD013798/PROSTATE_pervichnoe-lechenie-vzroslyh-s-rasprostrannym-rakom-pochki-pochechno-kletchnoy-karcinomoy
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013798.pub2/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



<https://doi.org/10.26442/18151434.2023.3.202450>

Использование психологических вмешательств в процессе лечения женщин с диагнозом неметастатического рака молочной железы

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Психологические вмешательства у женщин с неметастатическим раком молочной железы». Оригинальная публикация: Jassim GA, Doherty S, Whitford DL, Khashan AS. Psychological interventions for women with non-metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;1(1):CD008729. DOI: 10.1002/14651858.CD008729.pub3

Ключевые слова: рак молочной железы, психологические вмешательства, Кокрейновский систематический обзор

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Use of psychological interventions in women diagnosed and under treatment for non-metastatic breast cancer

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Jassim GA, Doherty S, Whitford DL, Khashan AS. Psychological interventions for women with non-metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 1. Art. No.: CD008729. DOI: 10.1002/14651858.CD008729.pub3.

Keywords: breast cancer, psychological interventions, Cochrane Systematic Review

Вопрос обзора

Мы рассмотрели доказательства эффективности психологических вмешательств на психологическое состояние, качество жизни женщин с неметастатическим раком молочной железы (тип рака, который не распространился за пределы молочной железы). Авторы Кокрейновского обзора собрали и проанализировали все соответствующие исследования, чтобы ответить на эти вопросы, и выявили 60 исследований.

Актуальность

Рак молочной железы является наиболее распространенной формой рака, поражающей женщин во всем мире. Поскольку сам диагноз является причиной стресса, во многих исследованиях изучают психологические последствия, связанные с диагностикой и лечением рака молочной железы. Диагноз рака молочной железы и его лечение могут являться причиной развития депрессии и тревожного состояния и привести к снижению качества жизни. В связи

с этим были использованы различные виды психологических вмешательств, чтобы помочь преодолеть психологический стресс, испытываемый в связи с обнаружением рака молочной железы.

Характеристика исследований

Доказательства были актуальны по март 2021 года. Вмешательство могло быть применено как в условиях группы (групповая терапия), так и при контакте врача и пациента один на один (индивидуальная терапия) или когда пациентка и ее супруг вместе посещают сеансы терапии (парная терапия). Участники контрольной группы могли получить образовательные брошюры или иметь возможность посетить семинары и уроки релаксации.

Был проведен всесторонний поиск литературы и было включено 60 исследований с участием 7998 человек. Большинство вмешательств были основаны на когнитивно-поведенческой терапии, включавшей в себя изменение мыслей и поведения человека. В целом методы оценки исходного состояния (таких как тревожные состояния, депрессия, качество жизни) после вмешательства и сроки этих оценок не были единообразными среди исследований.

Основные результаты

Женщины, получившие психологическую терапию, продемонстрировали снижение уровня депрессии, тревожного состояния, нарушения настроения и стресса, а также улучшение качества жизни по сравнению с контрольной группой. Влияние психологической терапии на способность справляться с болезнью и выживаемость не удалось опре-

делить, поскольку недостаточно исследований было собрано или результаты не были представлены.

Неблагоприятные события не были зарегистрированы или изучены ни в одном из включенных исследований.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на получение данных, позволяющих людям принимать обоснованные решения о том, сохраняется ли эффект от этих методов лечения после прекращения терапии.

Определенность доказательств

Доказательства по каждому результату имеют низкую степень определенности. Вмешательства в разных исследованиях были разными, как и методы и сроки измерения исходов, а также помощь, которую получали участники в контрольных группах.

Перевод: Мустафина Фаида Усмановна.

Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь по адресу: cochrane.russia@gmail.com

Источник: Jassim GA, Doherty S, Whitford DL, Khashan AS. Psychological interventions for women with non-metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2023;1(1):CD008729. DOI: 10.1002/14651858.CD008729.pub3

Ссылки: https://www.cochrane.org/ru/CD008729/BREASTCA_ispolzovanie_psihologicheskikh_vmeshatelstv-v-processe-lecheniya-zhenshchin-s-diagnozom
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008729.pub3/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



<https://doi.org/10.26442/18151434.2023.3.202451>

Насколько точны различные комбинации ультразвукового сканирования и анализов крови при диагностике рака яичников у женщин до и после наступления менопаузы?

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Применение информации о менопаузальном статусе в сочетании с данными ультразвуковых исследований и анализов на биомаркеры при диагностике рака яичников у женщин с соответствующими симптомами». Оригинальная публикация: Davenport C, Rai N, Sharma P, et al. Menopausal status, ultrasound and biomarker tests in combination for the diagnosis of ovarian cancer in symptomatic women. Cochrane Database Syst Rev. 2022;7(7):CD011964. DOI: 10.1002/14651858.CD011964.pub2

Ключевые слова: рак яичников, диагностика, Кокрейновский систематический обзор

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

What is the accuracy of different combinations of ultrasound imaging and blood tests to diagnose ovarian cancer in women before and after the menopause?

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Davenport C, Rai N, Sharma P, Deeks JJ, Berhane S, Mallett S, Saha P, Champaneria R, Bayliss SE, Snell KIE, Sundar S. Menopausal status, ultrasound and biomarker tests in combination for the diagnosis of ovarian cancer in symptomatic women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 7. Art. No.: CD011964. DOI: 10.1002/14651858.CD011964.pub2. Accessed 12 October 2023.

Keywords: ovarian cancer, diagnosis, Cochrane Systematic Review

Почему важно совершенствовать методы диагностики рака яичников?

Многие женщины умирают от рака яичников (РЯ), поскольку на момент постановки диагноза рак обычно уже распространился за пределы яичников и/или маточных труб. При ложноотрицательном диагнозе позднее может потребоваться серьезная операция, а шансы на выживание будут меньше. Ложноположительный диагноз может привести к развитию беспокойства, назначению ненужных дополнительных обследований и ненужному же хирургическому вмешательству.

Что мы хотели сделать?

Мы хотели выяснить, насколько точны УЗИ и анализы крови при диагностике рака яичников у женщин до и после наступления менопаузы.

Что мы изучили?

В анализ вошли 59 исследований, в которых сравнивали четыре теста: Индекс риска злокачественности (RMI) (УЗИ и анализ крови СА-125); оценка риска наличия злокачественного новообразования яичников (по алгоритму ROMA, анализы СА-125 и HE4); модель логистической регрессии

(LR2) IOTA; модель оценки различных неоплазий adnexa (ADNEX, анализ крови СА-125 и УЗИ).

Каковы были основные результаты?

Пременопаузальные женщины

Чувствительность (доля правильно выявленных женщин с РЯ) при использовании ROMA (77,4%), LR2 (83,3%) и ADNEX (95,5%) была выше, чем при применении RMI (57,2%).

Специфичность (доля правильно выявленных женщин без РЯ) с использованием ROMA (84,3%) и ADNEX (77,8%) была ниже, чем при применении RMI (92,5%) и LR2 (90,4%).

Результаты показывают, что если бы эти тесты нужно было применить в больничных условиях в группе из 1000 пременопаузальных женщин (до наступления менопаузы), из которых 30 (3%) действительно были бы больны РЯ:

тесты пропустили бы рак яичников: модель RMI – у 13 женщин, модель ROMA – у 7 женщин, модель LR2 – у 5 женщин и модель ADNEX – у 1 женщины (ложноотрицательный результат);

тесты показали бы рак яичников при его отсутствии: модель RMI – у 73 женщин, модель ROMA – у 152 женщин, модель LR2 – у 93 женщин и модель ADNEX – у 215 женщин (ложноположительный результат).

Постменопаузальные женщины

Чувствительность ROMA (90,3%), LR2 (94,8%) и ADNEX (97,6%) была выше, чем у RMI (78,4%).

Специфичность ROMA (81,5%) и RMI (85,4%) была выше, чем у LR2 (60,6%) и ADNEX (55,0%).

Результаты показывают, что если бы эти тесты нужно было применить в больничных условиях в группе из 1000 постменопаузальных женщин (после наступления менопаузы), из которых 30 (3%) действительно были бы больны РЯ:

тесты пропустили бы рак яичников: модель RMI – у 6 женщин, модель ROMA – у 3 женщин, модель LR2 – у 2 женщин и модель ADNEX – у 1 женщины (ложноотрицательный результат);

тесты показали бы рак яичников при его отсутствии: модель RMI – у 142 женщин, модель ROMA – у 179 женщин, модель LR2 – у 382 женщин и модель ADNEX – у 437 женщин (ложноположительный результат).

Насколько надежны эти результаты?

Рак яичников диагностировали или по результатам гистологии (изучение под микроскопом удаленных хирургическим путем образцов), или по результатам наблюдения за женщинами в течение года, чтобы убедиться, что у них нет РЯ. В некоторых исследованиях за женщинами с отрицательными результатами тестов наблюдали недостаточно

долго, чтобы с уверенностью сказать, что рак не был пропущен. Также в некоторых исследованиях исключали женщин с типами РЯ, которые труднее диагностировать. Это может привести к тому, что тесты будут казаться более точными, чем они есть на самом деле.

На кого распространяются результаты?

Большинство исследований были проведены в европейских больницах среди женщин с подтвержденным новообразованием в области таза. Частота встречаемости рака яичников во включенных исследованиях была намного выше средней, поэтому точность тестов для женщин, проходящих обследование в неспециализированных медицинских учреждениях, может отличаться.

Каково значение этого обзора?

Этот обзор предполагает, что у женщин до и после наступления менопаузы, направленных в больницу с новообразованием в области таза, ADNEX пропускает наименьшее число случаев РЯ, а RMI – наибольшее. Судя по всему, использование RMI дает наименьшее число случаев неправильно диагностированного РЯ, а ADNEX – наибольшее. Ложноположительные диагнозы могут привести к развитию беспокойства, назначению ненужных дополнительных обследований и ненужному же хирургическому вмешательству. Выбирая, какой тест использовать, необходимо соотносить вероятность пропуска рака с вероятностью назначения ненужных обследований и хирургических вмешательств.

Насколько актуален этот обзор?

В обзор вошли исследования, опубликованные до июня 2019 года включительно.

Перевод: Якушина Ксения Алексеевна.

Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь по адресу: cochrane.russia@gmail.com

Источник: Davenport C, Rai N, Sharma P, Deeks JJ, Berhane S, Mallett S, Saha P, Champaneria R, Bayliss SE, Snell KIE, Sundar S. Menopausal status, ultrasound and biomarker tests in combination for the diagnosis of ovarian cancer in symptomatic women. Cochrane Database Syst Rev. 2022;7(7):CD011964. DOI: 10.1002/14651858.CD011964.pub2

Ссылки: https://www.cochrane.org/ru/CD011964/GYNAECA_naskolko-tochny-razlichnye-kombinacii-ultrazvukovogo-skanirovaniya-i-analizov-krovi-pri-diagnostike
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011964.pub2/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd