

№4

ТОМ.  
VOL. 25

2023

# Современная Онкология

## Journal of Modern Oncology

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

# Современная Онкология

[modernonco.orscience.ru](http://modernonco.orscience.ru)

Том 25, №4, 2023

«Современная Онкология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере онкологии, гематологии и химиотерапии. Год основания журнала – 1999.

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

Журнал включен в базы данных ВИНТИ РАН, высшей аттестационной комиссии (ВАК), CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), 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, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Пенза, Россия

**Колядина Ирина Владимировна**, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

## Редакционная коллегия

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

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

**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, Российский университет медицины, Москва, Россия

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

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

**Бабичева Лали Галимовна**, к.м.н., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 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

**Волкова Мария Игоревна**, д.м.н., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

**Драйлинг Мартин**, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

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

**Кавали Франко**, профессор, Онкологический институт Южной Швейцарии, Беллинзона, Швейцария

**Энгерт Андреас**, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964.

Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 9000 экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

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

[modernonco.orscience.ru](http://modernonco.orscience.ru)

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

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

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

Все права защищены. 2023 г.

## Издатель:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: [omnidocctor.ru](http://omnidocctor.ru)

## Коммерческий отдел

E-mail: [sales@omnidocctor.ru](mailto:sales@omnidocctor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

[a.antonova@omnidocctor.ru](mailto:a.antonova@omnidocctor.ru)

## Работа с подписчиками:

[subscribe@omnidocctor.ru](mailto:subscribe@omnidocctor.ru)

## РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алаяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [editor@omnidocctor.ru](mailto:editor@omnidocctor.ru)

## Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор: Маргарита Капелович

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Дмитрий Жаровский

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



# Journal of Modern Oncology

Vol. 25, No. 4, 2023

[modernonco.orscience.ru](http://modernonco.orscience.ru)

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

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

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

## Editor-in-Chief

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

## Executive secretaries

**Nikolai A. Ognerubov**, M.D., Ph.D., Professor, Penza Institute for Advanced Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, 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

**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, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

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

**Andrey D. Kaprin**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, 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

**Lali G. Babicheva**, Ph.D., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 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

**Maria I. Volkova**, M.D., Ph.D., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

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

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

**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. Podvaznikov**, 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

**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](http://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](http://omnidocor.ru)

**Sales Department**

**E-mail:** [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

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

[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

**Subscription:**

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

**EDITORIAL OFFICE**

**Address:** 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

**E-mail:** [editor@omnidocor.ru](mailto:editor@omnidocor.ru)

**Editor-in-Chief of the Publishing House:**

Boris Filimonov

**Science Editor:** Margarita Kapelovich

**Literary Editor-Proofreader:**

Mariia Manziuk

**Design and Layout:** Dmitry Zharovskiy

**Printing House:** Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



## КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Новости

**Резолюция по итогам обсуждения экспертами результатов исследования TRIANGLE**

Интервью

**Могут ли биспецифические антитела изменить парадигму и цели терапии пациентов с рецидивами неходжкинских лимфом?**

Интервью с И. В. Поддубной

Оригинальная статья

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

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

Обзор

**Рибоциклиб + гормонотерапия в адъювантном режиме при раннем раке молочной железы: профилактика рецидивов. Новые возможности**  
Н. А. Огнерубов

Оригинальная статья

**Использование гидроксэтилдиметилдигидропиримидина для улучшения регенерационных процессов в послеоперационной ране после секторальной резекции молочной железы**

Р. М. Шабает, С. А. Ходырев, И. В. Колядина, Д. А. Благовестнов, П. М. Староконь

Обзор

**Генотипирование полиморфизмов UGT1A1 и DPYD у пациентов с колоректальным раком**

Н. Н. Тимошкина, Н. А. Петрусенко, П. Н. Габричидзе, М. А. Черкес, Т. Ф. Пушкарева, Д. А. Савченко

Обзор

**Возможности персонификации терапии рефрактерных и рецидивирующих форм медуллобластомы у детей: обзор литературы**

Ю. В. Диникина, О. Г. Желудкова, М. Б. Белогурова, Д. М. Спельников, Н. Н. Осипов, И. Л. Никитина

Оригинальная статья

**Пациентский ресурс повышения результативности онкологической помощи населению**

В. А. Козлов, Ю. В. Самсонов, Д. Л. Мушников

Обзор

**Как достигается значимое увеличение выживаемости при раке поджелудочной железы. Роль нутритивного статуса и сопроводительной терапии**

Л. Г. Жукова, Д. С. Бордин, Е. А. Дубцова, М. А. Ильин, М. А. Кирюкова, П. С. Феоктистова, В. И. Егоров

## CLINICAL ONCOLOGY

415

News

**Resolution on the experts' discussion of the TRIANGLE study results**

417

Interview

**Can bispecific antibodies change the paradigm and goals of therapy for patients with relapsed non-Hodgkin lymphomas?**

Interview with Irina V. Poddubnaya

422

Original article

**Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy: results of LEGERITY, a multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study**

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

432

Review

**Ribociclib + adjuvant hormone therapy in early breast cancer: prevention of recurrence. New opportunities**

Nikolai A. Ognereubov

440

Original article

**The use of hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine to improve regeneration processes in a postoperative wound after sectoral resection of the breast**

Ramis M. Shabaev, Sergey A. Khodyrev, Irina V. Kolyadina, Dmitry A. Blagovestnov, Pavel M. Starokon

447

Review

**Genotyping of UGT1A1 and DPYD polymorphisms in patients with colorectal cancer**

Natalia N. Timoshkina, Natalia A. Petrusenko, Petr N. Gabrichidze, Mariia A. Cherkes, Tatiana F. Pushkareva, Dmitry A. Savchenko

454

Review

**Personalized treatment options of refractory and relapsed medulloblastoma in children: literature review**

Yulia V. Dinikina, Olga G. Zheludkova, Margarita B. Belogurova, Dmitry M. Spelnikov, Nikolay N. Osipov, Irina L. Nikitina

466

Original article

**Patient resource to improve the effectiveness of oncological care for the population**

Vladimir A. Kozlov, Iurii V. Samsonov, Dmitrii L. Mushnikov

472

Review

**How a significant increase in survival in pancreatic cancer is achieved. The role of nutritional status and supportive care**

Liudmila G. Zhukova, Dmitry S. Bordin, Elena A. Dubtsova, Matvey A. Ilin, Mariia A. Kiriukova, Polina S. Feoktistova, Vyacheslav I. Egorov

Оригинальная статья <b>Результаты экзентерации малого таза у больных раком шейки матки: клинический опыт</b> Г. А. Хахимов, Г. Г. Хахимова 	<b>484</b> Original article <b>Results of pelvic exenteration in patients with cervical cancer: clinical experience</b> Golib A. Khakimov, Gulnoz G. Khakimova
Оригинальная статья <b>Коморбидная патология у инфицированных SARS-CoV-2 в онкологической практике – предиктор тяжелых исходов при COVID-19. Прогностический онлайн-инструмент оценки риска COVID-19 в онкологии</b> М. И. Секачева, А. С. Русанов, Я. Ю. Кохановская	<b>490</b> Original article <b>Comorbid pathology in SARS-CoV-2 infected in cancer practice as a predictor of severe outcomes in COVID-19. COVID-19 prognostic online risk assessment tool in oncology</b> Marina I. Sekacheva, Alexander S. Rusanov, Iana I. Kokhanovskaia
Оригинальная статья <b>Профилактика алопеции в процессе химиотерапии: от теории к реальной клинической практике</b> М. А. Лядова, Т. А. Нерсесова, А. А. Журавлева, Д. С. Федоринов, А. А. Дудник, Е. А. Денисова, М. В. Носова, О. А. Пардабекова, К. Н. Лисицына, В. М. Тулейко, О. А. Бикмурзина	<b>498</b> Original article <b>Alopecia prevention during chemotherapy: from the benchmark to real clinical practice</b> Marina A. Lyadova, Tatiana A. Nersesova, Anastasia A. Zhuravleva, Denis S. Fedorinov, Anna A. Dudnik, Elena A. Denisova, Margarita V. Nosova, Olesya A. Pardabekova, Kristina N. Lisitsyna, Veronika M. Tuleiko, Olesya A. Bikmurzina
Обзор <b>Лучевые повреждения органов и тканей: механизмы возникновения, методы их профилактики и лечения</b> Д. А. Балаева, Д. С. Романов, О. П. Трофимова, З. З. Гаджибабаева, Ю. Ю. Горчак, Г. А. Гаряев	<b>504</b> Review <b>Radiation injuries of organs and tissues: mechanisms of occurrence, methods of prevention and treatment</b> Daiana A. Balaeva, Denis S. Romanov, Oxana P. Trofimova, Zarina Z. Gadzhibabaeva, Yury Yu. Gorchak, Garia A. Gariaev
Оригинальная статья <b>Гипотермия кожи головы для профилактики алопеции, индуцированной химиотерапией при раке молочной железы</b> Н. А. Огнерубов, С. В. Барсуков	<b>513</b> Original article <b>Scalp hypothermia for the prevention of chemotherapy-induced alopecia in breast cancer</b> Nikolai A. Ognerubov, Sergei V. Barsukov
Обзор <b>Дерматологическая токсичность при лечении злокачественных опухолей у детей</b> Т. С. Бельшева, Е. А. Шатохина, А. Д. Комарова	<b>518</b> Review <b>Dermatological toxicity in the treatment of malignant tumors in children</b> Tatiana S. Belysheva, Evgeniya A. Shatokhina, Anastasia D. Komarova
Обзор <b>Место и роль микрофлоры полости рта в патогенезе орального мукозита при злокачественных новообразованиях (обзор литературы)</b> А. А. Завьялов, А. И. Тырышкин, В. Н. Олесова, Н. А. Пашченко, М. М. Гуркова 	<b>525</b> Review <b>The place and role of oral microflora in the pathogenesis of oral mucositis in malignant neoplasms</b> Aleksander A. Zavyalov, Aleksandr I. Tyryshkin, Valentina N. Olesova, Nataliya A. Pashchenko, Marina M. Gurkova
Клинический случай <b>Коррекция лимфатического отека нижних конечностей у больных раком шейки матки после комбинированного лечения: клинический случай</b> О. А. Обухова, П. А. Дибирова, И. А. Курмуков, Г. С. Аллаhverдян, Н. Ю. Шагина, Е. А. Мустафина, Р. И. Князев, Ю. Г. Паяниди	<b>532</b> Case report <b>Correction of lower limb lymphedema in patients with cervical cancer after combination treatment</b> Olga A. Obukhova, Patimat A. Dibirova, Ildar A. Kurmuikov, Gayane S. Allahverdian, Natalya Yu. Shagina, Ekaterina A. Mustafina, Rostislav I. Knyazev, Julia G. Pajanidi
Клинический случай <b>Редкий случай воспалительной миофибробластической опухоли легкого с мультиорганным метастазированием (клиническое наблюдение)</b> М. Д. Будурова, В. С. Трифанов, В. А. Багров, М. В. Ложкин, М. А. Черниченко, В. С. Суркова, С. И. Полуэктов, Л. Н. Любченко	<b>540</b> Case report <b>Rare inflammatory myofibroblastic lung tumor with multi-organ metastasis</b> Marina D. Budurova, Vladimir S. Trifanov, Vladimir A. Bagrov, Mikhail V. Lozhkin, Maria A. Chernichenko, Viktoria S. Surkova, Sergey I. Poluektov, Liudmila N. Lyubchenko
Сотрудничество <b>Страница Кокрейновской библиотеки</b> 	<b>547</b> Collaboration <b>The Cochrane Library page</b>

# Резолюция по итогам обсуждения экспертами результатов исследования TRIANGLE

## Аннотация

30 сентября 2023 г. в Москве прошло обсуждение результатов исследования Европейского сообщества по изучению мантийноклеточной лимфомы – TRIANGLE. В международном рандомизированном исследовании фазы III TRIANGLE приняли участие почти 900 молодых пациентов (до 65 лет) с гистологически подтвержденной нелеченой мантийноклеточной лимфомой на поздних стадиях II–IV. В исследовании участвовали медицинские центры из 14 европейских стран. По результатам исследования TRIANGLE добавление ибрутинибка к аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток позволяет достичь безрецидивной выживаемости 88% за 3 года, что достоверно лучше, чем в группе стандартной химиотерапии.

**Ключевые слова:** мантийноклеточная лимфома, исследование TRIANGLE, ибрутиниб

**Для цитирования:** Резолюция по итогам обсуждения экспертами результатов исследования TRIANGLE. Современная Онкология. 2023;25(4):415–416. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202535

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## NEWS

# Resolution on the experts' discussion of the TRIANGLE study results

## Abstract

On September 30, 2023, a discussion of the results of the European Community study on mantle cell lymphoma – TRIANGLE study was held in Moscow. The TRIANGLE phase III international randomized trial enrolled nearly 900 young subjects (up to 65 years of age) with histologically confirmed untreated mantle cell lymphoma in advanced stages II–IV. Study centers from 14 European countries participated in the study. According to the TRIANGLE study results, adding ibrutinib to autologous hematopoietic stem cell transplantation allows achieving a 3-year disease-free survival rate of 88%, which is significantly better than in the standard chemotherapy group.

**Keywords:** mantle cell lymphoma, TRIANGLE study, ibrutinib

**For citation:** Resolution on the experts' discussion of the TRIANGLE study results. Journal of Modern Oncology. 2023;25(4):415–416. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202535

**30** сентября в Москве прошло обсуждение результатов исследования Европейского сообщества по изучению мантийноклеточной лимфомы – TRIANGLE.

## В заседании приняли участие эксперты:

**Поддубная Ирина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов (Москва)

**Тумян Гаяне Сепуговна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ИГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина», чл. президиума Российского общества онкогематологов (Москва)

**Птушкин Вадим Вадимович** – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина», гл. внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения города Москвы (Москва)

**Капранов Камилль Даниялович** – д-р мед. наук, зав. гематологическим отд.-нием №11 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина» (Москва)

**Саржевский Владислав Олегович** – д-р мед. наук, зам. глав. врача по онкологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» (Москва)

**Фокина Елена Сергеевна** – канд. мед. наук, врач-гематолог взрослого отд.-ния гематологии и химиотерапии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови», зам. нач. отд. организации и сопровождения научных исследований (Киров)

**Хусаинова Гульнара Наилевна** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии №2 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М. З. Сигала» (Казань)

**Чернова Наталья Геннадьевна** – д-р мед. наук, зав. отд.-нием гематологии и химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“» (Москва)

**Мисюрина Елена Николаевна** – канд. мед. наук, рук. гематологической службы ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52» (Москва)

**Барях Елена Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И. А. Кассирского и А. И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», зав. отд.-нием гематологии и химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52» (Москва)

**Желнова Евгения Ивановна** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием гематологии и высокодозной химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52» (Москва)

**Валихметова Чулпан Хусаиновна** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова» (Уфа)

**Михайлова Наталья Борисовна** – канд. мед. наук, доц. каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б. В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», рук. отд. клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова» (Санкт-Петербург)

**Воробьев Владимир Иванович** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапии ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», гл. внештатный специалист по гематологии Ленинградской области (Санкт-Петербург)

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) представляет собой отдельный подтип лимфомы с широким разнообразием клинического течения.

МКЛ – редко встречающийся вариант В-клеточной неходжкинской лимфомы. По статистике из 100 тыс. человек заболевает двое-трое, что составляет примерно 6% от общего числа больных неходжкинской лимфомой.

Болеют преимущественно мужчины старше 60 лет (медиана возраста 65–75 лет, М:Ж>2:1). В США ежегодно заболевают от 5000 до 6000 человек, что косвенным образом свидетельствует о том, что в России ежегодно должно выявляться не менее 2500 новых случаев [1].

Известно, что различные молекулярно-генетические характеристики пациентов с МКЛ могут обеспечить персонализированный подход при определении прогноза болезни и тактики лечения.

Основу современного лечения МКЛ составляет иммунохимиотерапия с последующей консолидацией и/или поддерживающей терапией [1]. Особенностью заболевания является рецидивирующее течение, несмотря на различные режимы терапии. Применение R-СНОР-подобных курсов эффективно только в достижении общего ответа: полные ремиссии достигаются в 1/3 случаев, а медиана бессобытийной выживаемости составляет 16–20 мес.

Пациентам с верифицированной МКЛ моложе 65 лет без значимой коморбидности, являющимся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), рекомендуется проведение индукционной терапии с использованием высоких доз цитарабина.

Принимая во внимание медиану возраста пациентов старше 50 лет и необходимость в проведении 6–8 циклов терапии длительностью 21–28 дней, высокодозные режимы чередуются с СНОР-подобными схемами: R-HyperCVAD/R-HMA, R-MaxiСНОР/R-HD-AraC [1].

При рецидивирующем течении МКЛ ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб помогает достичь высоких показателей ответа и длительной ремиссии [2, 3]. Причем длительная ремиссия вероятнее наступит, если начинать лечение на более ранних линиях терапии [4].

В исследование TRIANGLE включили почти 900 пациентов из 14 различных европейских стран. В этом международном рандомизированном исследовании фазы III (EudraCT-№2014-001363-12) участвовали молодые пациенты (до 65 лет) с гистологически подтвержденной нелеченой МКЛ на поздних стадиях II–IV. Рандомизация проходила в соотношении 1:1:1. Пациентов случайным образом распределили в группы для получения одного из трех методов лечения:

Группа А – стандартная химиотерапия с последующей аутоТГСК и поддерживающей терапией ритуксимабом;

Группа А+I – стандартная химиотерапия ибрутинибом с последующей аутоТГСК и поддерживающей терапией ибрутинибом в течение двух лет;

Группа I – индукционная химиотерапия ибрутинибом с последующим двухлетним поддерживающим лечением ибрутинибом [5].

Основная цель исследования – продемонстрировать превосходство одной из трех групп исследования в качестве будущего стандарта лечения на основе сравнения безрецидивной выживаемости по оценке исследователя, т. е. выяснить, улучшает ли добавление ибрутиноба эффективность стандарта лечения (применение высокодозной химиотерапии с аутоТГСК).

Вторичные цели исследования включали эффективность трех групп лечения, а также безопасность и переносимость ибрутиноба во время индукционной иммунохимиотерапии и поддерживающей терапии. Соответственно определены общие и полные показатели ответа, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость, а также нежелательные явления (НЯ) во время индукционной иммунохимиотерапии и последующего наблюдения.

Добавление ибрутиноба к аутоТГСК (группа А+I) позволило достичь безрецидивной выживаемости 88% за 3 года, что значительно лучше, чем в группе стандартной химиотерапии (группа А), где аутоТГСК и поддерживающая терапия ритуксимабом дали безрецидивную выживаемость 72%. Пациенты, которым не выполнили аутоТГСК (группа I), имели столь же высокую безрецидивную выживаемость через 3 года от начала лечения – 86%.

Итак, две группы, в которых пациенты получали ибрутиниб, превосходили группу, в которой применялась стандартная терапия. Это с учетом того, что пациенты, принимавшие ибрутиниб, оставались на этом препарате в течение двух лет.

Эксперты обсудили основные результаты исследования TRIANGLE. Ведущие специалисты отметили, что анализ групп в TRIANGLE показал большую эффективность группы А+I у пациентов с небластоидным вариантом МКЛ. В связи с этим не рекомендуется назначение ибрутиноба пациентам с бластоидным вариантом МКЛ. При аутоТГСК частота НЯ 3–5-й степеней сбалансирована между группами лечения, получавшими и не получавшими ибрутиниб. Во время поддерживающей терапии и последующего наблюдения фиксировали различия в показателях безопасности между тремя группами лечения. В группе комбинированной терапии А+I отмечалась самая высокая частота гематологических НЯ 3–5-й степеней, инфекций, желудочно-кишечных нарушений и нарушений со стороны нервной системы.

В рамках дискуссии эксперты обсудили возможный профиль пациентов, для которых терапия МКЛ ибрутинибом в 1-й линии стала бы оптимальной опцией. Это пациенты с мутацией гена TP53, пациенты, не желающие проходить аутоТГСК, пожилые/ослабленные пациенты с коморбидностью. Для оценки числа больных ведущие специалисты привели пример того, что из 100 первичных пациентов (в Москве) с МКЛ примерно 10% в качестве 1-й линии могли бы получать терапию ибрутинибом.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лимфома из клеток мантии. Клинические рекомендации. *Современная онкология*. 2020;22(3):6–23 [Mantle cell lymphoma. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(3):6–23 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.3.200377
2. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10020):770–8. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00667-4
3. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507–16. DOI:10.1056/NEJMoa1306220
4. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019;104(5):e211–4. DOI:10.3324/haematol.2018.205229
5. Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, et al; Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. *Blood*. 2022;140(Suppl. 1):1–3. DOI:10.1182/blood-2022-163018

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 15.10.2023  
Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU



# Могут ли биспецифические антитела изменить парадигму и цели терапии пациентов с рецидивами неходжкинских лимфом?



Интервью с Ириной Владимировной Поддубной, акад. РАН, д-ром мед. наук, проф., проректором по лечебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, председателем Российского общества онкогематологов

## Аннотация

Неходжкинские лимфомы представляют собой гетерогенную группу гематологических злокачественных новообразований, подавляющее большинство из которых составляют В-клеточные опухоли. Стандартная иммунохимиотерапия с включением анти-CD20 моноклональных антител доказала свою эффективность в лечении этих лимфопролиферативных заболеваний в терапии 1-й линии. Тем не менее у значительной части пациентов развивается рецидив или рефрактерное течение. Терапевтические достижения последних лет с использованием новых препаратов таргетного действия, а также методов на клеточной основе улучшили результаты лечения. Однако большинство новых стратегий не позволяет говорить об излечении от заболевания или о достижении длительных ремиссий, оставляя часть пациентов с неудовлетворенной потребностью в эффективных и хорошо переносимых вариантах терапии. Одной из наиболее перспективных терапевтических опций можно считать использование биспецифических антител, позволяющих рассчитывать на беспрецедентно высокий уровень достижения глубоких ответов в сочетании с улучшенным профилем безопасности. Имеющиеся данные открывают перспективы экстраполяции этих результатов на общую выживаемость пациентов.

**Ключевые слова:** неходжкинские лимфомы, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, биспецифические антитела, иммунотерапия

**Для цитирования:** Могут ли биспецифические антитела изменить парадигму и цели терапии пациентов с рецидивами неходжкинских лимфом? Интервью с И. В. Поддубной. Современная Онкология. 2023;25(4):417–420. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202515

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## INTERVIEW

# Can bispecific antibodies change the paradigm and goals of therapy for patients with relapsed non-Hodgkin lymphomas?

Interview with Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Irina V. Poddubnaya  
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

Non-Hodgkin lymphomas are a heterogeneous group of hematological malignancies, the vast majority of which are B-cell tumors. Standard immunochemotherapy with anti-CD20 monoclonal antibodies is effective as the first-line therapy in treating these lymphoproliferative diseases. However, many patients develop a relapse or refractory disease. Recent therapeutic advances with new targeted agents and cell-based therapies have improved treatment outcomes. However, most of the new strategies cannot cure the disease or achieve long-term remissions, leaving a part of patients with an unmet need for effective and well-tolerated treatment options. One of the most promising therapeutic options is bispecific antibodies, which are expected to provide an unprecedentedly high level of deep responses with an improved safety profile. The available data open up prospects for extrapolating these results to the overall survival of patients.

**Keywords:** non-Hodgkin lymphomas, diffuse B-cell large cell lymphoma, follicular lymphoma, bispecific antibodies, immunotherapy

**For citation:** Can bispecific antibodies change the paradigm and goals of therapy for patients with relapsed non-Hodgkin lymphomas? Interview with Poddubnaya IV. Journal of Modern Oncology. 2023;25(4):417–420. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202515

## Информация об авторе / Information about the author

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

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

– Почему нам сейчас важно говорить о рецидивах и рефрактерных формах неходжкинской лимфомы?

– Парадигма лечения пациентов с В-клеточными лимфомами коренным образом изменилась за прошедшие десятилетия благодаря внедрению высокоэффективных иммуно-терапевтических препаратов, которые работают совместно с иммунной системой хозяина. К их числу относится анти-CD20 моноклональное антитело ритуксимаб, добавление которого к режиму СНОР в терапии 1-й линии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) привело к увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости – ОВ [1, 2]. Несмотря на этот прорыв, у значительной популяции – 40% пациентов – констатируют рефрактерный вариант заболевания либо развивается рецидив [3, 4].

Для пациентов с рецидивами ДВККЛ аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) может стать спасительной опцией примерно в 40–45% случаев. Однако значительная часть таких больных не являются кандидатами на трансплантацию или у них продолжается прогрессирование даже после проведения процедуры, что обуславливает ухудшение прогноза в отношении выживаемости [5, 6].

Исследовательские усилия направлены на то, чтобы восполнить терапевтический пробел для пациентов, которые не являются кандидатами на аутоТГСК и составляют абсолютное большинство популяции в реальной клинической практике.

При фолликулярной лимфоме (ФЛ) терапия пациентов с рецидивами также представляет большую проблему, особенно в 3-й и последующих линиях. Возможности стандартной иммунохимиотерапии уже ко второму рецидиву зачастую исчерпаны, прогноз заболевания неблагоприятен, а число эффективных лечебных опций крайне мало.

Таким образом, в терапии рецидивов этих вариантов лимфом по-прежнему остается очень много нерешенных проблем. Клиницисты с большой надеждой смотрят на появление новых классов препаратов, которые смогут улучшить прогноз для этой сложной популяции предлеченных пациентов.

– Какие нерешенные проблемы терапии рецидивов ФЛ и ДВККЛ общие, а в чем состоит отличие?

– Для обеих лимфом развитие рецидива само по себе уже представляет проблему. Эффективность лечения рецидивов сильно отличается от исходов, которые достигаются в 1-й линии терапии ФЛ и ДВККЛ.

Если при первом рецидиве ДВККЛ пациенту невозможно (по разным причинам) провести аутоТГСК, то это пациент с крайне неблагоприятным прогнозом.

Наиболее цитируемым исследованием для рецидива или рефрактерного течения (Р/Р) ДВККЛ является SCHOLAR-1, в которое включены 636 пациентов. В случае рефрактерного течения заболевания объективный ответ на следующую линию терапии составляет 26%, полный ответ (ПО) – всего 7%, а медиана ОВ – около 6 мес. Двухлетний период от начала противорецидивной терапии переживают лишь 20% пациентов (рис. 1) [7]. По данным другого крупного исследования, медиана ОВ пациентов с Р/Р на 3-й линии терапии составляет всего 4,4 мес [8].

В России при ФЛ пациенты в среднем за свою жизнь получают 3–4 линии терапии [9]. Выживаемость без прогрессирования резко сокращается уже после 1-й линии с 6–8 лет до 1,5–2,5 лет [10, 11]. Драматические изменения в исходах особенно заметны к 3-й линии терапии – выживаемость без прогрессирования составляет около 10 мес, ПО удается достичь только у 19,6% пациентов, а каждый третий пациент умирает в течение 2 лет от начала лечения [12].

Наглядны данные международной ретроспективной когорты пациентов с Р/Р ФЛ, исследование SCHOLAR-5. Медиана выживаемости без прогрессирования от начала 3-й линии составляет 11 мес и ухудшается до 4 мес к 5-й линии (рис. 2) [13]. Эти сведения используются в качестве группы контроля для международных исследовательских проектов.

Рис. 1. Бессобытийная выживаемость от начала противорецидивной терапии ДВККЛ в различных рефрактерных подгруппах в исследовании SCHOLAR-1 (кривые Каплана–Мейера) [7].

Fig. 1. Event-free survival from the start of anti-relapse therapy for diffuse large B-cell lymphoma in various refractory subgroups in the SCHOLAR-1 study (Kaplan-Meier curves) [7].

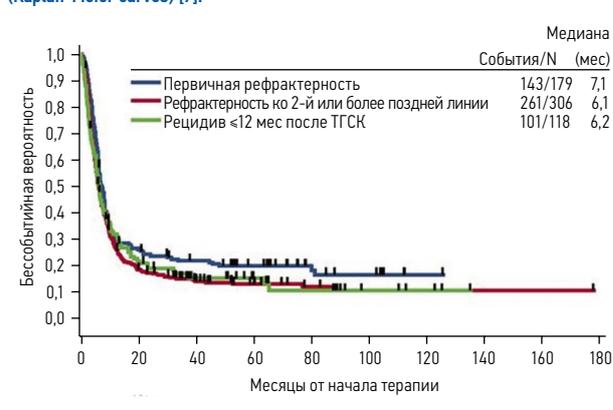
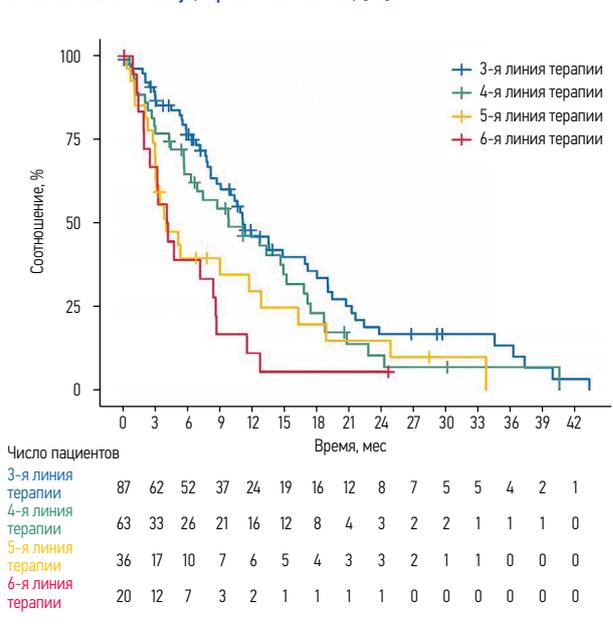


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии терапии при ФЛ в исследовании SCHOLAR-5 (кривые Каплана–Мейера) [13].

Fig. 2. Progression-free survival by line of therapy in follicular lymphoma in the SCHOLAR-5 study (Kaplan-Meier curves) [13].



Несмотря на многочисленные исследования, проведенные в этой области, не существует единого стандарта ведения пациентов во 2-й и последующих линиях лечения при ФЛ и ДВККЛ.

Еще раз выделю группу пациентов с первичной рефрактерностью, у которых не удается достичь ремиссии независимо от варианта неходжкинской лимфомы (НХЛ) – ДВККЛ или ФЛ. Результаты традиционной терапии крайне неудовлетворительны, поэтому нам нужна другая концепция, и именно здесь внимание акцентируется на возможностях иммунотерапии.

В целом проблемы при терапии Р/Р НХЛ любого гистогенеза похожи, но прогноз течения заболевания значительно хуже при ДВККЛ уже в первом рецидиве.

В итоге низкая эффективность существующих опций терапии пациентов с Р/Р ДВККЛ и ФЛ приводит к тому, что ожидаемой целью лечения является контроль над заболеванием, стабилизация.

– Правильно ли я понимаю, что основная цель 3+ линии терапии ДВККЛ и ФЛ, которую ставят перед собой клиницисты, это контроль над заболеванием?

– Текущая цель терапии – контроль над заболеванием. Она продиктована нашей реальностью. Зачастую предел возможностей используемой терапии – достижение частичного ответа (ЧО) или стабилизации. В 3-й и последующих линиях терапии как при ДВККЛ, так и при ФЛ частота достижения полных длительных ответов крайне низка. Это один момент.

Вторым важным моментом, который следует учитывать при определении цели терапии при рецидивах лимфом, – это проявления токсичности препаратов, порой с весьма неблагоприятными последствиями. К моменту проведения 3+ линии терапии пациент, как правило, уже серьезно предлечен цитостатическими агентами, с достижением кумулятивных токсических доз некоторых из них. Поэтому предотвращение нежелательных явлений и сохранение хорошего качества жизни становится одной из самых весомых целей лечения пациентов с рецидивами. Третья и последующие линии лечения не гарантируют стойких результатов, но обязательно должны отличаться хорошим профилем безопасности.

– В большинстве современных клинических исследований в терапии Р/Р ДВККЛ и ФЛ в качестве первичной конечной точки используют частоту достижения ПО. Почему? Чем примечателен этот показатель?

– ПО, по сути, означает исчезновение признаков заболевания. Однако само по себе достижение ПО недостаточно, поскольку большое значение имеет его длительность. Доказана взаимосвязь между глубиной ответа и длительностью ремиссии: ПО длится дольше, чем ЧО.

Например, достижение ПО при лечении рецидива ФЛ в 3 раза увеличивает число пациентов, у которых он сохраняется в течение 5 лет, по сравнению с пациентами, у которых достигнут лишь ЧО.

Возвращаясь к исследованию SCHOLAR-1, мы еще раз можем убедиться в важности достижения ПО при рецидиве ДВККЛ: медиана бессобытийной выживаемости составляет 14,9 мес в случае достижения ПО и снижается до 6,9 мес при ЧО и до 4,6 мес при отсутствии ответа (рис. 3) [7].

Кроме того, в отличие от показателей общей и беспрогрессивной выживаемости, определение непосредственной эффективности позволяет оценить ответ на терапию достаточно быстро, что важно для внедрения инноваций в практику, особенно когда мы говорим о пациентах с рецидивом заболевания.

Только достижение и удержание ПО может прогнозировать длительную ремиссию. Но, к сожалению, в реальной клинической практике с использованием стандартных терапевтических опций частота достижения такого глубокого ответа при рецидивах лимфом крайне низка. И только появление новых эффективных препаратов может позволить переломить эту ситуацию.

– В этой связи какое направление исследований в терапии Р/Р ФЛ и ДВККЛ, на Ваш взгляд, сейчас является наиболее перспективным?

– Определенно, это направление иммунотерапии, основанное на вовлечении собственных Т-лимфоцитов в борьбу с опухолью (CAR-T, биспецифические моноклональные антитела – BsAb).

Новый класс терапевтических средств – BsAb – занимает особое место в алгоритме лечения В-клеточных НХЛ, особенно при развитии Р/Р. Такие препараты имеют ряд потенциальных преимуществ по сравнению с другими методами лечения на основе Т-клеток, например CAR-T-клеточной терапии, широкое внедрение которой ограничено сочетанием сложности производства и токсичности.

Биспецифические антитела направлены на использование возможностей иммунной системы пациента. Эти препараты представляют собой «готовые» моноклональные антитела, нацеленные на 2 эпитопа: CD20 и CD3. Один из эпитопов – CD20 – находится на опухолевой В-клетке, а другой – CD3 – на поверхности Т-клетки. Биспецифическое антитело активирует Т-клетку, приближая ее к опухолевой и способствуя формированию иммунологического синапса. Дальнейший выброс

Рис. 3. Бессобытийная выживаемость пациентов с ДВККЛ в зависимости от глубины ответа на противорецидивную терапию в исследовании SCHOLAR-1 (кривые Каплана–Мейера). Адаптировано [7].  
Fig. 3. Event-free survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma by the depth of response to anti-relapse therapy in the SCHOLAR-1 study (Kaplan-Meier curves). Adapted from [7].

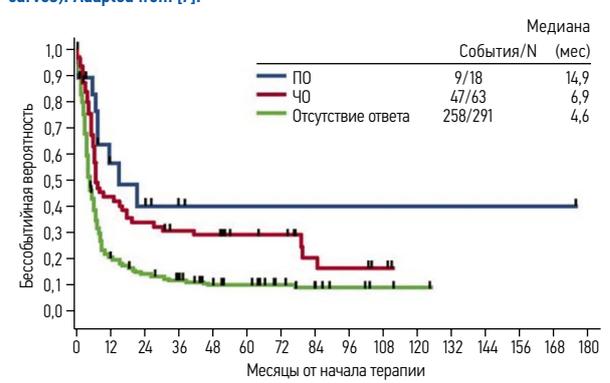
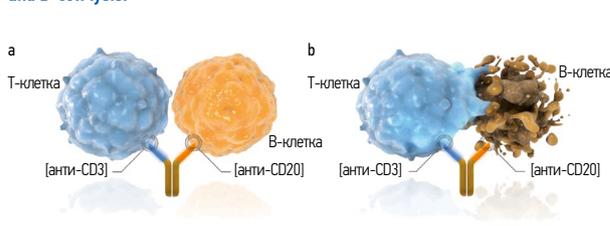


Рис. 4. Механизм действия BsAb: а – BsAb связывается с CD20 на В-клетках и CD3 на Т-клетках; б – Т-клетка вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов и индуцирует лизис В-клеток.  
Fig. 4. BsAb mechanism of action: а – BsAb binds to CD20 on B-cells and CD3 on T-cells; б – T-cell induces the release of pro-inflammatory cytokines and B-cell lysis.



провоспалительных цитокинов (гранзимов и перфорина) из цитоплазматических гранул вызывает лизис опухолевой В-клетки (рис. 4).

В мире зарегистрировано несколько препаратов этого класса. Наиболее близкой перспективой в России представляется появление BsAb именно к CD20 и CD3.

– На Ваш взгляд, в чем главная особенность терапии BsAb?

– Терапия BsAb характеризуется очень высокой эффективностью. По данным ряда исследований, частота ПО при терапии Р/Р различных вариантов НХЛ варьирует в пределах 40–60%, при этом достигнутые ПО являются стойкими, ремиссии сохраняются длительно после окончания терапии [14, 15].

Кроме того, такую эффективность BsAb демонстрируют в монорежиме. Иными словами, пациенты имеют возможность получать лечение без цитостатиков, так называемую chemo-free терапию, что является дополнительным преимуществом в связи с накопленной токсичностью от предшествующих линий терапии.

Биспецифические антитела, как и любой препарат с иммунологической активностью, обладают своей, уникальной токсичностью, связанной с гиперактивацией Т-клеток и проявляющейся синдромом выброса цитокинов и нейротоксичностью. Следует отметить, что в настоящее время эти нежелательные явления управляемы. Информированность врачей в отношении своевременного выявления факторов риска, ранних клинических проявлений и разработка рекомендаций по профилактике и лечению осложнений будут иметь ключевое значение для широкого внедрения этих препаратов в клиническую практику.

Нельзя не отметить еще одну важную характеристику. Терапия некоторыми BsAb имеет установленную длительность применения (например, мосунетузумаб при Р/Р ФЛ и глофитамаб при Р/Р ДВККЛ), что сопряжено с несомненными преимуществами как с клинической, так и с финансовой точек зрения.

### – Каковы Ваши ожидания от VsAb?

– В настоящее время VsAb представляют собой многообещающий вариант лечения для многих пациентов. Я считаю, что это лечение будет крайне актуальным в ближайшем будущем. Биспецифические антитела направлены на удовлетворение нескольких потребностей. В целом для пациентов с Р/Р варианты лечения ограничены и состоят из схем, основанных на химиотерапии или монотерапии препаратами, которые не предполагают излечения. Известно, что химиотерапия менее эффективна у пациентов с рецидивами, а применение таргетных препаратов не всегда позволяет достичь длительной безрецидивной выживаемости в этих группах высокого риска.

Полученные в ходе клинических исследований показатели эффективности VsAb впечатляют: данный класс препаратов позволяет не только достигать полных длительных ремиссий у значительной доли сложных пациентов, но и улучшать ОВ. Например, одногодичная ОВ у пациентов на 3+ линии

терапии ДВККЛ при наличии ПО составила 92%, а у аналогичной популяции пациентов с ФЛ двухгодичная ОВ – 100% [16, 17]. Подобная эффективность VsAb составляет справедливую конкуренцию CAR-T терапии. Комплексная оценка этих классов препаратов требует длительного наблюдения для получения информации о показателях выживаемости в группах пациентов, ответивших на терапию, а также профиле безопасности. Именно это в конечном счете, вероятно, позволит ответить на вопрос, достижимо ли излечение, особенно у пациентов с рецидивами агрессивных В-клеточных лимфом.

Предстоит проделать большую работу по определению оптимальных условий применения этих препаратов для лечения В-клеточных НХЛ, их идеальной комбинации и последовательности применения, стратегий минимизации токсичности и, возможно, что наиболее важно, фармакодинамических биомаркеров ответа и резистентности. Но вывод напрашивается сам собой: VsAb могут изменить исходы терапии у пациентов и стать новым стандартом лечения Р/Р ФЛ и Р/Р ДВККЛ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235–42. DOI:10.1056/NEJMoa011795
- McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*. 2003;41(2):154–62. DOI: 10.1200/JCO.22.02403
- Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842–58. DOI:10.1056/NEJMra2027612
- Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol*. 2019;37(2):144–52. DOI:10.1200/JCO.18.00400
- Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(19):2307–15. DOI:10.1182/blood.2022018893
- Alencar AJ, Moskowitz CH. Autologous Stem Cell Transplantation in the Management of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(5):467–75. DOI:10.1200/JCO.20.01751
- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800–8. DOI:10.1182/blood-2017-03-769620
- VanDenNeste 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
- Перспективы применения биспецифических антител в третьей и последующих линиях терапии фолликулярной лимфомы (резюльция по итогам заседания совета экспертов). *Клиническая онкогематология*. 2023;16(2):227–8 [Perspectives for the use of bispecific antibodies in the third- and subsequent-line therapies of follicular lymphoma (resolution of expert panel). *Clinical Oncohematology*. 2023;16(2):227–8 (in Russian)]. DOI:10.21320/6nkr3a68
- Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2019;184(5):753–9. DOI:10.1111/bjh.15708
- Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 2020;10(7):74. DOI:10.1038/s41408-020-00340-z
- Kanters S, Ball G, Kahl B, et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023;23(1):74. DOI:10.1186/s12885-023-10546-6
- Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica*. 2023;108(3):822–32. DOI:10.3324/haematol.2022.281421
- Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1055–65. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00335-7
- Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220–31. DOI:10.1056/NEJMoa2206913
- Dickinson M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) large b-cell lymphoma (LBCL): extended follow-up and landmark analyses from a pivotal phase II study. *Hematological Oncology*. 2023;41(S2):144–6. DOI:10.1002/hon.3163\_95
- Sehn LH, Bartlett NL, Matasar M, et al. Mosunetuzumab demonstrates durable responses in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma and ≥2 prior therapies: updated analysis of a pivotal phase II study. *Hematological Oncology*. 41:122–5. DOI:10.1002/hon.3163\_83

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ)

Глофитамаб – полноразмерное анти-CD20xCD3 биспецифическое антитело, которое бивалентно связывается с CD20 и моновалентно – с CD3 [1, 2]. Удвоенная сила кооперативных аффинных взаимодействий формата 2:1 усиливает потенциал действия по сравнению с антителами формата 1:1 [2].

Глофитамаб – биспецифическое моноклональное антитело с фиксированным курсом для монотерапии пациентов в 3-й и последующих линиях лечения ДВККЛ [3, 4].

Ключевые результаты несравнительного исследования II фазы NP30179 монотерапии глофитамабом у взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ, получивших как минимум 2 линии терапии:

- 52% пациентов достигли объективного ответа (95% доверительный интервал – ДИ 43,5–59,7) [4];
- 40% пациентов достигли полного ответа (95% ДИ 32,2–48,2) [4];
- медиана длительности полного ответа не достигнута, при срезе 2,7 года составила 26,9 мес (95% ДИ 19,8–NR) [4];
- 80,7% пациентов с полным ответом живы при наблюдении 1,5 года: 18-месячная общая выживаемость у пациентов, достигших полного ответа, – 80,7% (95% ДИ 68,6–92,8) [4].

В настоящее время продолжают исследования комбинаций с глофитамабом в терапии 1-й линии и у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ [5].

### Фолликулярная лимфома (ФЛ)

Мосунетузумаб – первое зарегистрированное в Российской Федерации биспецифическое анти-CD20xCD3 антитело, разработанное для направленного воздействия на CD20 на поверхности В-клеток и CD3 на поверхности Т-клеток [6].

Мосунетузумаб – биспецифическое моноклональное антитело с фиксированным курсом для монотерапии пациентов в 3-й и последующих линиях лечения ФЛ [7].

Ключевые результаты несравнительного исследования II фазы GO29781 монотерапии мосунетузумабом у взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ФЛ, получивших как минимум 2 линии системной терапии:

- 60% пациентов достигли полного ответа: 54/90 (95% ДИ 49–70) [7, 8];
- 80% пациентов достигли объективного ответа: 72/90 (95% ДИ 70–88) [7, 8];
- 100% составила 2-летняя общая выживаемость пациентов, достигших полного ответа [95% ДИ 100] [9];
- наиболее частым нежелательным явлением был синдром высвобождения цитокинов (44%), который в большинстве случаев имел 1–2-ю степень тяжести [8].

Мосунетузумаб в настоящее время исследуется в форме для подкожного введения, а также в исследованиях III фазы у пациентов с неходжкинской лимфомой на ранних линиях терапии [5].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bacac M, Klein C, Umana P. CEA TCB: A novel head-to-tail 2:1 T cell bispecific antibody for treatment of CEA-positive solid tumors. *Oncoimmunology*. 2016;5(8):e1203498. DOI:10.1080/2162402X.2016.1203498
2. Bacac M, Colombetti S, Herter S, et al. CD20-TCB with Obinutuzumab Pretreatment as Next-Generation Treatment of Hematologic Malignancies. *Clin Cancer Res*. 2018;24(19):4785–97. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-0455
3. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220–31. DOI:10.1056/NEJMoa2206913
4. Hutchings M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. P433: Glofitamab Monotherapy in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Extended Follow-Up from a Pivotal Phase II Study and Subgroup Analyses in Patients with Prior Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy and by Baseline Total Metabolic Tumor Volume. ASH2023 abstracts. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper173951.html>. Accessed: 15.12.2023.
5. Bock AM, Nowakowski GS, Wang Y. Bispecific Antibodies for Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(2):155–70. DOI:10.1007/s11864-021-00925-1
6. Общая характеристика лекарственного препарата мосунетузумаб ЛП-№ (003673)-(ПТ-РУ) от 14.11.2023. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/>
7. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1055–65. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00335-7
8. Schuster SJ, Sehn LH, Bartlett NL, et al. P603: Mosunetuzumab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma after ≥2 Prior Therapies: 3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study. ASH2023 abstracts. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper173692.html>. Accessed: 15.12.2023.
9. Sehn LH, Bartlett NL, Matasar M, et al. P1078: Mosunetuzumab demonstrates durable responses in patients with relapsed and/or refractory follicular lymphoma who have received ≥2 prior therapies: updated analysis of a pivotal phase ii study. EHA2023 abstracts. Available at: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/385528/laurie.sehn.mosunetuzumab.demonstrates.durable.responses.in.patients.with.html?f=listing%3D4%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Aspeaker%3D245950>. Accessed: 15.12.2023.

# Эффективность и безопасность применения препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®), АО «БИОКАД» у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY

Е. С. Нестерова<sup>✉1</sup>, А. Ф. Сайдуллаева<sup>2</sup>, Д. Г. Шерстнев<sup>3</sup>, Т. В. Шелехова<sup>3</sup>, Т. Ю. Клиточенко<sup>4-6</sup>, Г. Н. Хусаинова<sup>7</sup>, И. Б. Лысенко<sup>8</sup>, И. С. Лялина<sup>9</sup>, М. В. Демченкова<sup>10</sup>, С. А. Орлова<sup>11</sup>, А. В. Пройдаков<sup>12</sup>, М. В. Бетророва<sup>13</sup>, Н. В. Фадеева<sup>14</sup>, А. А. Гофман<sup>15</sup>, Я. М. Марченко<sup>16</sup>, С. В. Волошин<sup>17,18</sup>, Е. А. Пашнева<sup>5</sup>, В. О. Саржевский<sup>19</sup>, А. Р. Бабичева<sup>20</sup>, И. Б. Бондарева<sup>21</sup>, Н. Н. Глонина<sup>22</sup>, Д. Г. Ищанов<sup>23</sup>, И. В. Поддубная<sup>23</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия;

<sup>6</sup>Клиника «Сова», Волгоград, Россия;

<sup>7</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М. З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

<sup>8</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>9</sup>ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия;

<sup>10</sup>ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия;

<sup>11</sup>АУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;

<sup>12</sup>ГУ «Коми республиканский клинический онкологический диспансер», Сыктывкар, Россия;

<sup>13</sup>ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;

<sup>14</sup>ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

<sup>15</sup>КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

<sup>16</sup>ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия;

<sup>17</sup>ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>18</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>19</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>20</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»

Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>21</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>22</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С. И. Сергеева» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия;

<sup>23</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Нестерова Екатерина Сергеевна** – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с дневным и круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: nest.ek@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6035-9547

**Сайдуллаева Александра Федоровна** – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ТОКОД, врач высшей категории

**Шерстнев Дмитрий Геннадьевич** – ассистент каф. профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В. И. Разумовского», зав. отд-нием онкологии и гематологии для детей университетской клинической больницы №3 им. В. Я. Шустова. ORCID: 0000-0002-2290-5180

**Шелехова Татьяна Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В. И. Разумовского». ORCID: 0000-0002-4737-7695

✉ **Ekaterina S. Nesterova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. E-mail: nest.ek@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6035-9547

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

**Dmitry G. Sherstnev** – Assistant, Razumovsky Saratov State Medical University. ORCID: 0000-0002-2290-5180

**Tatiana V. Shelekhova** – D. Sci. (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University. ORCID: 0000-0002-4737-7695

**Аннотация**

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность препарата Экстимия® (международное непатентованное наименование: эмпагфилграстим, АО «БИОКАД») для применения с целью снижения частоты и продолжительности нейтропении, частоты возникновения фебрильной нейтропении (ФН) и инфекций, связанных с развитием нейтропении, у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих миелосупрессивную лекарственную терапию.

**Материалы и методы.** В работе представлены результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности препарата Экстимия® (международное непатентованное наименование: эмпагфилграстим, АО «БИОКАД») у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. Первоначально исследование определено как ретроспективно-проспективное. Однако только 2 из 671 (0,3%) пациента включены ретроспективно. Таким образом, исследование основано на оценке проспективно собранных данных. Анализ описывает характеристики и терапию 671 пациента с диагнозом «лимфома», которые получили один или несколько циклов химиотерапии в рамках исследования LEGERITY. Конечные точки, представляющие интерес, включали частоту нейтропении 3–4-й степени, частоту ФН, частоту инфекционных осложнений 3–4-й степени, частоту назначений антибактериальной терапии, частоту развития всех случаев нежелательных реакций у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

**Результаты.** Всего в исследование включили 671 пациента, большинство имели диагноз В-клеточной неходжкинской лимфомы (428/671, 64%) и лимфомы Ходжкина (211/671, 31%). Средний возраст пациентов составил 54 года (18–84). Группа пожилых больных (старше 60 лет) составила 35% (236/671). Количество инъекций эмпагфилграстима за весь период наблюдения – 3093 (n=671). Нежелательные явления репортированы в 57/3093 (1,8%) случаях. Наиболее частыми нежелательными явлениями были оссалгии и миалгии легкой и умеренной степени тяжести (27/671, 4%), боли в спине и артралгии (12/671, 1,8%), которые не требовали медикаментозной терапии. У двух пациентов развились серьезные нежелательные реакции – эпизоды гипотензии 4-й степени тяжести по классификации СТСАЕ 5. Не менее 4 курсов химиотерапии получили 529 (78,8%) пациентов. ФН зарегистрирована у 14 из них (2,6%) и не требовала антимикробной терапии.

**Заключение.** Данные финального анализа подтверждают высокую клиническую эффективность и безопасность российского оригинального пегилированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора эмпагфилграстима (Экстимия®) у пациентов как с индолентными, так и агрессивными типами лимфом. Полученные данные реальной клинической практики демонстрируют благоприятный профиль безопасности и переносимости эмпагфилграстима во всех возрастных группах, включая популяцию больных пожилого возраста.

**Ключевые слова:** неходжкинская лимфома, эмпагфилграстим, пегилированный колониестимулирующий фактор, клиническая практика, практика нейтропении

**Для цитирования:** Нестерова Е. С., Сайдуллаева А. Ф., Шерстнев Д. Г., Шелехова Т. В., Клиточенко Т. Ю., Хусаинова Г. Н., Лысенко И. Б., Лялина И. С., Демченкова М. В., Орлова С. А., Пройдаков А. В., Бетрзова М. В., Фадеева Н. В., Гофман А. А., Марченко Я. М., Волошин С. В., Пашнева Е. А., Саржевский В. О., Бабичева А. Р., Бондарева И. Б., Глонина Н. Н., Ищанов Д. Г., Поддубная И. В. Эффективность и безопасность применения препарата эмпагфилграстим (Экстимия®, АО «БИОКАД») у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY. Современная Онкология. 2023;25(4):422–431. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202539

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

**Информация об авторах / Information about the authors**

**Клиточенко Татьяна Юрьевна** – канд. мед. наук, ФГБОУ ВО ВолГМУ, врач-онкогематолог ГБУЗ ВОКОД, клиники «Сова»

**Хусаинова Гульнара Наилевна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №2 ГАУЗ «РКОД им. проф. М. З. Сигала». ORCID: 0000-0003-1916-9925

**Лысенко Ирина Борисовна** – д-р мед. наук, зав. гематологическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии». ORCID: 0000-0003-4457-3815

**Лялина Ирина Сергеевна** – врач-онколог ГБУЗ «Сахоблонкодиспансер»

**Демченкова Марина Викторовна** – врач-онколог ГБУЗ ООД

**Орлова Светлана Александровна** – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 АУ ЧР РКОД

**Пройдаков Андрей Викторович** – зав. гематологическим отд-нием ГУ КРКОД

**Бетрзова Мадина Владимировна** – зав. гематологическим отд-нием ГБУЗ ОД, гл. внештатный гематолог Кабардино-Балкарской Республики

**Фадеева Наталья Владимировна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ ЧОКЦОияМ

**Гофман Алина Александровна** – врач-онколог КГБУЗ АКОД

**Марченко Яна Михайловна** – канд. мед. наук, врач-онкогематолог ГБУЗ СК СККОД. ORCID: 0000-0003-3231-5421

**Волошин Сергей Владимирович** – канд. мед. наук, доц., рук. клинического отд-ния химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ, доц. каф. факультетской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1784-0375

**Пашнева Елена Александровна** – зав. онкогематологическим отд-нием ГБУЗ ВОКОД

**Tatiana Yu. Klitochenko** – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Clinic „Sova”

**Gulnara N. Khusainova** – Cand. Sci. (Med.), Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-1916-9925

**Irina B. Lysenko** – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Oncology. ORCID: 0000-0003-4457-3815

**Irina S. Lyalina** – oncologist, Sakhalin Regional Oncological Dispensary

**Marina V. Demchenkova** – oncologist, Regional Oncological Dispensary

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

**Andrei V. Proydakov** – Department Head, Komi Republican Oncological Dispensary

**Madina V. Betrozova** – Department Head, Oncological Dispensary

**Natalia V. Fadeeva** – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine

**Alina A. Gofman** – oncologist, Altai Regional Oncological Dispensary

**Yana M. Marchenko** – Cand. Sci. (Med.), Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-3231-5421

**Sergey V. Voloshin** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0003-1784-0375

**Elena A. Pashneva** – Department Head, Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary

# Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia<sup>®</sup>, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy: results of LEGERITY, a multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study

Ekaterina S. Nesterova<sup>✉1</sup>, Aleksandra F. Saydullaeva<sup>2</sup>, Dmitry G. Sherstnev<sup>3</sup>, Tatiana V. Shelekhova<sup>3</sup>, Tatiana Yu. Klitochenko<sup>4-6</sup>, Gulnara N. Khusainova<sup>7</sup>, Irina B. Lysenko<sup>8</sup>, Irina S. Lyalina<sup>9</sup>, Marina V. Demchenkova<sup>10</sup>, Svetlana A. Orlova<sup>11</sup>, Andrei V. Proydakov<sup>12</sup>, Madina V. Betrozova<sup>13</sup>, Natalia V. Fadeeva<sup>14</sup>, Alina A. Gofman<sup>15</sup>, Yana M. Marchenko<sup>16</sup>, Sergey V. Voloshin<sup>17,18</sup>, Elena A. Pashneva<sup>5</sup>, Vladislav O. Sarzhevskiy<sup>19</sup>, Alina R. Babicheva<sup>20</sup>, Irina B. Bondareva<sup>21</sup>, Natalia N. Glonina<sup>22</sup>, Damir G. Ishchanov<sup>23</sup>, Irina V. Poddubnaya<sup>23</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Tver Regional Clinical Oncological Dispensary, Tver, Russia;

<sup>3</sup>Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

<sup>4</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

<sup>5</sup>Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia;

<sup>6</sup>Clinic „Sova”, Volgograd, Russia;

<sup>7</sup>Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;

<sup>8</sup>National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>9</sup>Sakhalin Regional Oncological Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

<sup>10</sup>Regional Oncological Dispensary, Irkutsk, Russia;

<sup>11</sup>Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia;

<sup>12</sup>Komi Republican Oncological Dispensary, Syktyvkar, Russia;

<sup>13</sup>Oncological Dispensary, Nalchik, Russia;

<sup>14</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

<sup>15</sup>Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russia;

<sup>16</sup>Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary, Stavropol, Russia;

<sup>17</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>18</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>19</sup>Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

<sup>20</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>21</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>22</sup>Sergeyev Regional Clinical Hospital №1, Khabarovsk, Russia;

<sup>23</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Информация об авторах / Information about the authors

**Саржевский Владислав Олегович** – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова». E-mail: vladars100@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7164-6595

**Vladislav O. Sarzhevskiy** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical and Surgical Center. E-mail: vladars100@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7164-6595

**Бабичева Алина Руслановна** – студентка 4-го курса лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНМУ им. Н. И. Пирогова». E-mail: a.babicheva2@mail.ru; ORCID: 0009-0004-6696-2365

**Alina R. Babicheva** – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: a.babicheva2@mail.ru; ORCID: 0009-0004-6696-2365

**Бондарева Ирина Борисовна** – д-р биол. наук, проф. каф. общей и клинической фармакологии ФГАУ ВО РУДН. E-mail: i\_bondareva@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-8436-8931

**Irina B. Bondareva** – D. Sci. (Biol.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: i\_bondareva@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-8436-8931

**Глонина Наталья Николаевна** – зав. отд-нем гематологии КГБУЗ «ККБ №1 им. проф. С.И. Сергеева». E-mail: khhemnatali@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7340-7467

**Natalia N. Glonina** – Department Head, Sergeyev Regional Clinical Hospital №1. E-mail: khhemnatali@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7340-7467

**Ищанов Дамир Галимжанович** – врач-онколог ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Damir G. Ishchanov** – oncologist, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

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

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

**Abstract**

**Aim.** To evaluate the effectiveness and safety of Extimia® BIOCAD (international non-proprietary name: empegfilgrastim) to reduce the incidence and duration of neutropenia, the incidence of febrile neutropenia (FN) and infections associated with FN in patients with lymphoproliferative diseases receiving myelosuppressive therapy.

**Materials and methods.** The paper presents the results of a multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study of the safety and effectiveness of Extimia® BIOCAD (international non-proprietary name: empegfilgrastim) in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy. Initially, the study was defined as retrospective-and-prospective. However, only 2 of 671 (0.3%) patients were included retrospectively. Thus, the study is based on the evaluation of prospectively collected data. The analysis describes the characteristics and treatment of 671 patients diagnosed with lymphoma who received one or more cycles of chemotherapy in the LEGERITY study. The endpoints of interest included the incidence of grade 3–4 neutropenia, FN, and grade 3–4 infectious complications, the frequency of antibiotic therapy, and the incidence of all adverse reactions in patients who received at least one dose of the study medication.

**Results.** A total of 671 patients were enrolled in the study, the majority having B-cell non-Hodgkin lymphoma (428/671, 64%) and Hodgkin lymphoma (211/671, 31%). The mean age was 54 years (18–84); 35% (236/671) of patients were elderly (over 60). The number of injections of empegfilgrastim for the entire observation period was 3093 (n=671). Adverse events were reported in 57/3093 (1.8%) cases. The most common adverse events were mild to moderate ossalgia and myalgia (27/671, 4%), back pain, and arthralgia (12/671, 1.8%), which did not require drug therapy. Two patients developed serious adverse reactions – CTCAE v.5 grade 4 hypotension events. 529 (78.8%) patients received at least 4 courses of chemotherapy. FN was reported in 14 (2.6%) patients and did not require antimicrobial therapy.

**Conclusion.** The final analysis results confirm the high clinical efficacy and safety of the Russian original pegylated granulocyte colony-stimulating factor empegfilgrastim (Extimia®) in patients with indolent and aggressive lymphomas. The data obtained from real-world clinical practice demonstrate a favorable safety and tolerability profile of empegfilgrastim in all age groups, including the elderly population.

**Keywords:** non-Hodgkin's lymphoma, empegfilgrastim, pegylated colony-stimulating factor, clinical practice, prevention of neutropenia

**For citation:** Nesterova ES, Saydullaeva AF, Sherstnev DG, Shelekhova TV, Klitochenko Tyu, Khusainova GN, Lysenko IB, Lyalina IS, Demchenkova MV, Orlova SA, Proydakov AV, Berezova MV, Fadeeva NV, Gofman AA, Marchenko YaM, Voloshin SV, Pashneva EA, Sarzhevskiy VO, Babicheva AR, Bondareva IB, Glonina NN, Ishchanov DG, Poddubnaya IV. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy: results of LEGERITY, a multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):422–431. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202539

**Введение**

Фебрильная нейтропения (ФН) является потенциально опасным для жизни осложнением, которое развивается вследствие миелосупрессивной химиотерапии (ХТ) в онкогематологии. Развитие ФН в большинстве случаев приводит к увеличению стоимости лечения, удлинению интервала между курсами, снижению дозоинтенсивности иммунохимиотерапии (ИХТ) и в итоге к резкому снижению противоопухолевого ответа [1]. Исследования, проведенные в США, сообщают, что количество госпитализаций онкологических больных, связанных с развитием ФН, достигает в среднем 7,83 случая на 1000 ежегодно, при этом у больных гемобластозами эта цифра колеблется от 43,3 до 117 случаев на 1000 ежегодно [2–4].

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) используют в качестве первичной и вторичной профилактики ФН. Согласно современным международным (NCCN) и российским клиническим рекомендациям по лечению больных онкогематологическими заболеваниями пациенты при проведении ИХТ с риском развития химиоиндуцированной ФН  $\geq 20\%$ ,  $10\% \leq \text{ФН} < 20\%$  и  $\text{ФН} < 10\%$  относятся к группе высокого, промежуточного и низкого риска соответственно [5, 6]. Показаниями к назначению Г-КСФ являются режимы ИХТ с наличием/отсутствием факторов, повышающих риски ФН, приводящие к рискам развития ФН выше 10% (высокий и средний риск). Результаты ряда исследований продемонстрировали, что первичная и вторичная профилактики ФН с помощью Г-КСФ достоверно снижают частоту возникновения ФН и связанной в этот период инфекционно-ассоциированной смертности, сохраняют значения дозоинтенсивности ИХТ и улучшают противоопухолевый эффект [7, 8]. Несмотря на принятые руководства, первичная профилактика Г-КСФ по-прежнему недостаточно применяется в клинической практике [9]. В связи с этим пациенты часто получают непоследовательные и неоптимальные курсы лечения Г-КСФ [10], что увеличивает риски развития нейтропении.

В настоящее время активно применяют следующие Г-КСФ: филграстим, ленограстим, пэгфилграстим, липэгфилграстим, эмпэгфилграстим. Филграстим и ленограстим являются представителями Г-КСФ короткого действия, вводятся в виде серии ежедневных инъекций, обладают сопоставимой эффективностью [11]. Результаты клинических исследований указывают на то, что среднее количество инъекций Г-КСФ короткого действия для восстановления абсолютного

количества нейтрофилов до референсного значения составляет минимум 7 доз за цикл ХТ [12, 13]. Пегилированные формы (пэгфилграстим/липэгфилграстим/эмпэгфилграстим; ПЭГ-Г-КСФ) вводят в виде однократной инъекции после каждого цикла ИХТ [14]. Пэгфилграстим одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) в 2002 г., по настоящее время является наиболее применимым препаратом Г-КСФ, который неоднократно демонстрировал высокую эффективность в профилактике ФН в онкогематологической практике по сравнению с короткодействующими Г-КСФ [13, 15–20].

В многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном в Японии (n=111), показано, что однократное введение пэгфилграстима по эффективности сопоставимо с 11 дозами филграстима [16]. Ежедневное многократное введение Г-КСФ, в свою очередь, диктует необходимость ежедневного посещения пациентом клиники, что создает дополнительную нагрузку на него, его родственников и медицинский персонал.

В работе Y. Jeon и соавт. [21] применение пэгфилграстима у больных хроническим В-клеточным лимфолейкозом позволило в 3,5 раза сократить частоту развития ФН 3–4-й степени по сравнению с группой исторического контроля: 14,7% против 48,2% в исследуемой когорте по сравнению с группой исторического контроля во время 1-го курса ИХТ, 5,9% против 65,8% во время 2-го курса, 12,9% против 80,6% во время 3-го курса, 10% против 84,6% во время 4-го курса, 3,4% против 83,6% во время 5-го курса и 10,7% против 85,7% во время 6-го курса;  $p < 0,001$ . Кроме того, кумулятивная частота прерывания ХТ ( $p = 0,007$ ) и смертность от осложнений после полихимиотерапии – ПХТ ( $p = 0,032$ ) заметно снижены в исследуемой когорте по сравнению с исторической группой. Результаты опубликованных исследований указывают на явные преимущества использования ПЭГ-Г-КСФ в сравнении с препаратами короткого действия.

Липэгфилграстим одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) в 2013 г., обладает аналогичным с пэгфилграстимом профилем эффективности и безопасности, прежде всего доступен в европейских странах, и поэтому пока имеется малый опыт его применения [22].

Эмпэгфилграстим представляет собой пролонгированную форму филграстима – ковалентный конъюгат рекомбинантного человеческого Г-КСФ с одной молекулой полиэтиленгликоля с молекулярной массой 30 кДа. Благодаря увеличению

молекулы филграстима исключается выведение препарата путем почечного клиренса. Выведение препарата осуществляется с помощью механизма саморегулируемого нейтрофилопосредованного клиренса: по мере достижения оптимальной концентрации абсолютного числа нейтрофилов в крови происходит элиминация эмпэгфилграстима [23]. Связываясь с рецептором Г-КСФ, эмпэгфилграстим регулирует образование и высвобождение нейтрофилов из костного мозга, увеличивает количество нейтрофилов с нормальной или повышенной функциональной активностью (хемотаксис и фагоцитоз) в периферической крови в течение 24 ч и вызывает небольшое увеличение количества моноцитов и/или лимфоцитов. Исследования, проведенные при солидных опухолях (раке молочной железы), подтвердили преимущества эмпэгфилграстима над филграстимом в профилактике развития ФН и укорочении ее сроков [6, 24–26].

Региональная общественная организация «Общество онкогематологов», имеющая огромный опыт работы с солидными опухолями и гемобластомами, 1 июня 2020 г. инициировала многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® (международное непатентованное наименование – МНН: эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию, LEGERITY. Первый и второй (промежуточный) этапы анализа данных [27, 28] продемонстрировали высокую эффективность и безопасность эмпэгфилграстима в профилактике ФН в терапии лимфопролиферативных заболеваний.

В работе представлены результаты финального анализа многоцентрового исследования LEGERITY, посвященного изучению безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® (МНН: эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность применения препарата Экстимия® (МНН: эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, возникающих на фоне ФН, у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих миелосупрессивную терапию.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты (n=671) с установленным диагнозом «лимфома» в возрасте 18 лет и старше, получавшие системную ХТ по поводу основного заболевания и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты после проведенного курса ИХТ в межкурсовой период в качестве сопроводительной терапии получали препарат эмпэгфилграстим – Экстимия® (МНН: эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») – с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, связанных с развитием нейтропении. Включение в исследование пациентов проводили в период с 1 июня 2020 г. по 1 июня 2023 г.

Пациентов исключали из исследования, если они имели документированную гиперчувствительность к эмпэгфилграстиму, филграстиму, пэгфилграстиму и/или вспомогательным веществам, входящим в их состав, пегилированным препаратам, белковым рекомбинантным препаратам, менее чем за 72 ч до первого введения препарата Экстимия® получали системную антибиотикотерапию, менее чем за 30 дней до начала исследования проводилась лучевая терапия (за исключением точечной лучевой терапии костных метастазов), менее чем за 21 день (3 нед) до включения в исследование проводилось хирургическое лечение, пациенты принимали любые экспериментальные лекарственные средства менее чем за 30 дней до включения в исследование, в анамнезе есть указание на трансплантацию костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток, имелись острые или активные хронические очаги инфекции.

В анализ безопасности включили данные 671 пациента, получившего хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Отдельно выполнен анализ данных 529 пациентов, по поводу которых есть информация о получении хотя бы 4 доз препарата Экстимия®.

Режим введения эмпэгфилграстима следующий: в межкурсовой период, через 24 ч после окончания введения химиотерапевтических препаратов, эмпэгфилграстим вводили в качестве профилактики фебрильной нейтропении в дозе 7,5 мг подкожно однократно. Визиты пациента в клинику и мониторинг показателей крови: общий анализ крови (+ лейкоцитарная формула) + биохимический анализ крови (общий билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, мочевая кислота, мочевины, креатинин, калий, кальций, натрий) – проходили согласно следующему алгоритму.

**Визит 1** (первое введение препарата эмпэгфилграстим через 24 ч после окончания ПХТ): включение пациента в исследование после принятия решения о назначении эмпэгфилграстима лечащим врачом в соответствии с рутинной практикой и инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Экстимия® (МНН: эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД»). Подписание информированного согласия пациента.

**Визит 2** (через 3 дня от назначения препарата эмпэгфилграстим): включение пациента в исследование после принятия решения о назначении эмпэгфилграстима лечащим врачом в соответствии с рутинной практикой и инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Экстимия® (МНН: эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД»).

**Последующие визиты:** периодичность в зависимости от режима дозирования согласно инструкции по применению препарата Экстимия® (МНН – эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») – однократно, подкожно, в дозе 7,5 мг (один шприц), не менее чем через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов.

## Критерии оценки

Первичной конечной точкой эффективности в этом исследовании была частота нейтропении 3–4-й степени у больных с 1-го цикла любой линии терапии. Нейтропению 3–4-й степени тяжести оценивали по абсолютному числу нейтрофилов менее чем  $1000 \times 10^9/\text{л}$  на момент следующего цикла ХТ. Вторичными конечными точками эффективности стали частота возникновения ФН, частота развития инфекционных осложнений 3–4-й степени, частота назначения антибактериальных препаратов. Кроме того, оценили частоту развития всех случаев нежелательных реакций (НР) у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, частоту возникновения всех случаев серьезных НР у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, частоту отмены лечения исследуемым препаратом вследствие наступления НР. Отдельно вторичные конечные точки оценивали в группе больных, которые получили минимум 4 дозы исследуемого препарата.

## Дизайн исследования и статистический анализ

Работа представляла собой многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® (МНН: эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. Доля ретроспективных данных составила 0,3% (2/671). Случаи, относящиеся к ретроспективным данным, соответствовали тем же критериям включения, что и случаи проспективного анализа. Сбор данных осуществляли в соответствии с законом «О персональных данных». В каждом центре сохранены список включенных в исследование пациентов и их скрининговые номера. В индивидуальную регистрационную карту пациента вводили только его скрининговый номер. Протокол одобрен для получения письменного

положительного заключения о проведении исследования в Независимом междисциплинарном комитете по этической экспертизе клинических исследований. Статистический отчет выполнен с помощью IBM® SPSS® Statistics Version 26.0.

**Результаты**

В период с 1 июня 2020 г. по 1 июня 2023 г. 23 исследовательских центра Российской Федерации (Москва, Санкт-Петербург, Волгоград, Хабаровск, Челябинск, Пермь, Южно-Сахалинск, Саратов, Барнаул, Ростов-на-Дону, Иркутск, Чебоксары, Нальчик, Ставрополь) приняли участие в наборе пациентов. Всего в исследование включен 671 пациент, получивший хотя бы одну дозу препарата Экстимия® (МНН: эмпагфилграстим, АО «БИОКАД»). На момент финального анализа в исследование включены 342/671 (51%) женщины и 329/671(49%) мужчин со статусом ECOG 0–2 и медианой возраста 54 года (18–84). Треть больных старше 60 лет – 236/671 (35%).

Основная доля участников исследования имели диагноз лимфомы Ходжкина – ЛХ (211/671, 31%) и В-клеточной неходжкинской лимфомы – НХЛ (428/671, 64%): диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – 40% случаев (271/671), анапластическая крупноклеточная лимфома – 0,4% (3/671), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома – 0,6% (4/671), лимфома из клеток мантии – 4% (26/671), лимфома Беркитта (ЛБ) – 1,2% (8/671), лимфома из клеток маргинальной зоны – 2% (12/671), периферическая Т-клеточная лимфома – 1% (7/671), ЛХ – 31% (211/671), множественная миелома – 1,3% (9/671), первичная лимфома центральной нервной системы – 0,74% (5/671), первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) – 2,5% (17/671), фолликулярная лимфома – 9,5% (64/671), В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ) – 4,1% (28/671), другое – 1,66% (6/671). Распределение случаев в зависимости от диагноза представлено на рис. 1.

Пациенты получили различные по интенсивности режимы терапии (табл. 1), в том числе (27%) высокодозные курсы (BEACOPP-эскалированный, BeGEV, NHL-BFM-90, GEMOX, R-BAC, R-ICE, R-DHAP). Наиболее применимыми схемами ХТ были режимы R-CHOP (206/671, 30,7%) и BEACOPP-эскалированный (96/671, 14,3%).

Медиана наблюдения за пациентами составила 3,49 мес (1,3–21,8 мес).

Запланированная терапия окончена у 251/671 (37,4%) пациента. Летальность по любой причине (прогрессия, осложнения во время / после ПХТ), не связанная с введением исследуемого препарата, составила 11/671 (1,6%). Остальные больные (409/671, 61%) продолжили получать лечение.

**Введение исследуемого препарата**

Пациентам, получавшим препарат Экстимия®, в среднем проводили 4,6 циклов ХТ, 671 пациент получил не более 1 инъекции исследуемого препарата за 1 цикл ХТ. Суммарно введено 3093 (n=671) инъекции эмпагфилграстима.

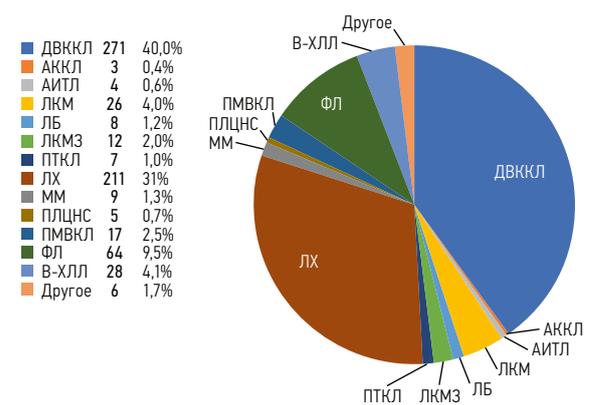
**Анализ безопасности. Неблагоприятные события**

Из 3093 (n=671) инъекций эмпагфилграстима нежелательные явления (НЯ) развились в 57/3093 (1,8%) случаях. Наиболее частыми НЯ были оссалгии легкой и средней степени тяжести и миалгии (27/671, 4%), боли в спине и артралгии [12/671 (1,8%)], которые не требовали медикаментозной терапии. У двух пациентов отмечена аллергическая реакция тяжелой степени в виде эпизода гипотензии 4-й степени по СТСАЕ 5.0. (табл. 2).

**Анализ эффективности**

Оценку эффективности профилактики эмпагфилграстином провели у 671 пациента (получившего минимум 1 введение препарата) и у 529 пациентов (получивших минимум 4 введения препарата). Из 671 случая нейтропения любой степени тяжести после 1-го курса терапии развилась у 139 (29,8%) пациентов, из них нейтропения 3–4-й степени тяжести зарегистрирована у 24 (5,1%). Случаи ФН наблюдались у 20/671 (3,0%) больных (табл. 3, 4).

**Рис. 1. Распределение случаев в зависимости от диагноза.**  
Fig. 1. Distribution of patients by diagnosis.



**Примечание.**  
АККЛ – анапластическая крупноклеточная лимфома, АИТЛ – ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, ЛКМ – лимфома из клеток мантии, ЛКМЗ – лимфома из клеток маргинальной зоны, ПТКЛ – периферическая Т-клеточная лимфома, ММ – множественная миелома, ПЛЦНС – первичная лимфома центральной нервной системы, ФЛ – фолликулярная лимфома.

**Таблица 1. Проводимые режимы ХТ**  
Table 1. Chemotherapy modes used

Терапия	n	%
R-CHOP	206	30,7
BEACOPP-эскалированный	96	14,3
BR	47	7,0
R-DA-EPOCH	41	6,1
NHL-BFM-90	40	6,0
Брентуксимаб ведотин +/- AVD	39	6,0
BEACOPP-14	23	3,4
R-DHAP	23	3,4
R-BAC	11	1,6
Бендамустин	6	0,8
GEMOX	5	0,7
BeGEV	4	0,6
VCD	4	0,6
FCR	3	0,4
R-ICE	3	0,4
Другие	120	18,0

В группе больных, получивших минимум 4 введения препарата Экстимия® (n=529), нейтропения любой степени тяжести зафиксирована в 122 (32,3%) случаях и в основном у пациентов с диагнозами ПМВКЛ (18,2%), ЛБ (5%), В-ХЛЛ (5%), ЛХ (4,2%). Нейтропения 3–4-й степени тяжести зарегистрирована у 15 (4%) больных, была самой высокой после 1-го курса ПХТ (4%) и снижалась по мере проведения последующих курсов терапии (1,7%); табл. 3–5. ФН диагностирована в 14/529 (2,6%) случаях и преимущественно после курсов BEACOPP-эскалированный (0,8%). Медиана продолжительности ФН составила 8 дней (3–26).

Инфекции тяжелой степени (стоматит/мукозит, энтеропатия, пневмония и др.), а также применение противомикробных препаратов на протяжении проведения ХТ и в межкурсовой период после каждого цикла терапии при профилактическом использовании препарата Экстимия® (МНН: эмпагфилграстим, АО «БИОКАД») не регистрировались ни у одного пациента.

Таблица 2. Частота всех зарегистрированных НЯ (n=671) Table 2. Incidence of all reported adverse events (n=671)		
НЯ	n	%
Боли различной локализации, слабость	7/9	1,0
Боль в левом подреберье	1	0,1
Боль в месте инъекции	1	0,1
Гиперемия кожи в месте введения	2	0,3
Гиперлейкоцитоз	1	0,1
Гипертермия	4	0,6
Гипотензия	4/10	0,6
Головная боль	5/8	0,7
Миалгия, боль в спине, артралгия	12/21	1,8
Оссалгия	27/34	4,0
Периостит нижней челюсти	1	0,1
Повышение трансаминаз	2	0,3
Слабость	1	0,1
Тошнота	3	0,4
Тромбоцитопения	1	0,1
Всего	57/99	8,5

**Примечание.** Показано число пациентов с НЯ в категории (%) / число записей о НЯ (если отличается от числа пациентов). Процент рассчитан от числа пациентов в популяции безопасности.

## Обсуждение

Международные (ASCO, NCCN) и российские клинические рекомендации указывают на целесообразность применения Г-КСФ у пациентов с гемобластомами, получающих ХТ с высоким ( $\geq 20\%$ ) или промежуточным (10–20% при наличии одного или нескольких факторов риска) рисками развития ФН [29, 30]. Факторы, еще более увеличивающие эти риски, включают возраст – 65 лет и старше, наличие онкологического процесса на поздних стадиях, низкий статус ECOG, инфекционные и/или другие сопутствующие заболевания [30, 31]. Схемы лечения, применяемые в терапии агрессивных лимфом (например, ДВККЛ, ПМВКЛ, ЛХ, ЛБ), включают препараты, вызывающие глубокую миелосупрессию [30]. Во время пандемии COVID-19 ASCO и NCCN расширили критерии применения Г-КСФ, включив в них терапию с риском развития ФН выше 10% [32]. Важность соблюдения установленных рекомендаций введения Г-КСФ продемонстрирована в одном из рандомизированных многоцентровых исследований, в котором сравнивали введение Г-КСФ в качестве первичной и вторичной профилактики ФН у больных старшей возрастной группы с солидными опухолями и НХЛ. Первичная профилактика позволила снизить

Таблица 5. Терапия, на фоне которой возникла ФН (n=529) Table 5. Therapy leading to febrile neutropenia (n=529)		
Терапия	n	%
BEACOPP-14	1	0,2
BEACOPP-эскалированный	4	0,8
BR	1	0,2
EACOD	1	0,2
GDP	1	0,2
ICE	1	0,2
NHL-BFM-90	1	0,2
R-CHOEP	1	0,2
R-CHOP	1	0,2
R-CODOX-M/ R-IVAC	1	0,2
R-DA-EPOCH	1	0,2

частоту развития ФН на 60% в той и в другой группе (для солидных опухолей  $p=0,001$ , для НХЛ  $p=0,004$ ), позволяя сохранить установленную дозоинтенсивность курсов [33].

Кроме того, данные международных исследований, посвященных анализу причин госпитализаций у онкологических больных, демонстрируют, что более 40% случаев госпитализаций в связи с ФН приходится на долю пациентов, которым показан прием Г-КСФ, но которые не получают его должным образом [34]. Обратной стороной неправильного введения Г-КСФ является, наоборот, его чрезмерное введение (т. е. лечение пациентов, которые не соответствуют рекомендуемым критериям риска ФН). Анализ опубликованных данных указывает на то, что пациентам, получающим паллиативную ХТ, и пациентам с низким риском ФН часто назначают Г-КСФ в чрезмерном количестве. Излишнее введение Г-КСФ может оказывать и благоприятный эффект: ФН возникает достоверно реже у пациентов, получавших чрезмерную профилактику, чем у пациентов, получавших недостаточную или правильную профилактику ФН (2,1% против 5,2% или 8,0% соответственно;  $p<0,001$ ) [35]. Статистически значимым, связанным с безопасностью, различием между тремя сравниваемыми группами являлась более низкая частота головной боли в группе недостаточной профилактики по сравнению с чрезмерной или правильной профилактикой.

Для пациентов и медицинского персонала удобство однократного введения Г-КСФ предпочтительнее ежедневно многократного введения препарата [36]. Особенно это важно для категории пожилых больных, имеющих риски развития ФН значимо выше по сравнению с пациентами более молодой возрастной группы [37]. Однократное введение ПЭГ-Г-КСФ позволяет избежать ошибок, связанных

Таблица 3. Частота развития нейтропении в общей группе (n=671) в зависимости от визитов пациента Table 3. Incidence of neutropenia in the overall group (n=671) by visits						
Пациенты (n=671)	1-й визит	2-й визит	3-й визит	4-й визит	5-й визит	6-й визит
Без нейтропении, абс. (%)	328 (70,2)	387 (71)	356 (70,8)	328 (70,1)	236 (64,3)	187 (64,5)
Нейтропения 3–4-й степени, абс. (%)	24 (5,1)	14 (2,6)	8 (1,6)	5 (1,1)	8 (2,2)	5 (1,7)
Нейтропения любой степени, абс. (%)	139 (29,8)	158 (29)	147 (29,2)	140 (29,9)	131 (35,7)	103 (35,5)
Пропущено, абс.	204	126	168	203	304	381

Таблица 4. Частота развития нейтропении в группе больных, получивших минимум 4 введения эмпефилграстима (n=529), в зависимости от визитов пациента Table 4. Incidence of neutropenia in the group of patients who received at least 4 doses of empegfilgrastim (n=529) by patient visit						
Пациенты (n=529)	1-й визит	2-й визит	3-й визит	4-й визит	5-й визит	6-й визит
Без нейтропении, абс. (%)	256 (67,7)	332 (69,7)	337 (70,5)	328 (70,1)	236 (64,3)	187 (64,5)
Нейтропения 3–4-й степени, абс. (%)	15 (4)	11 (2,3)	8 (1,7)	5 (1,1)	8 (2,2)	5 (1,7)
Нейтропения любой степени, абс. (%)	122 (32,3)	144 (30,3)	141 (29,5)	140 (29,9)	131 (35,7)	103 (35)
Пропущено, абс.	151	53	51	61	162	239

с режимом введения Г-КСФ (недостаточное или чрезмерное введение). Соблюдение рекомендаций и применение ПЭГ-Г-КСФ существенно снижает риски ФН и процент госпитализаций, связанных с развитием ФН. Данные финального анализа многоцентрового ретроспективно-проспективного исследования безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® (МНН: эмпагфилграстим) продемонстрировали, что первичная профилактика нейтропении и ФН данным препаратом у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию, высокоэффективна у больных разной возрастной группы, в том числе и у больных пожилого возраста как с индолентными, так и агрессивными лимфомами. Отсутствие значимых НЯ тяжелой степени согласно критериям токсичности, а также отсутствие клинически значимых изменений лабораторных показателей указывают на безопасность препарата Экстимия® во всех возрастных группах. Экономическая оценка затрат на проведение поддерживающей терапии ПЭГ-Г-КСФ не проводилась в данном исследовании, возможно, будет проведена в перспективе. Стоимость 7 доз филграстима в настоящее время предположительно сопоставима со стоимостью 1 дозы ПЭГ-Г-КСФ. При этом экономическая оценка должна учитывать затраты клиники, связанные с госпитализацией и проведением сопроводительной терапии [38].

### Заключение

Результаты финального анализа подтверждают высокую клиническую эффективность и безопасность российского оригинального ПЭГ-Г-КСФ эмпагфилграстима (Экстимия®) у пациентов как с индолентными, так и агрессивными типами лимфом. Данные реальной клинической практики демонстрируют благоприятный профиль безопасности и переносимости эмпагфилграстима во всех возрастных группах, включая популяцию больных пожилого возраста.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Авторы подтверждают вклад в работу следующим образом: И. В. Поддубная – разработка концепции и дизайна исследова-

ования; А. Ф. Сайдуллаева, Д. Г. Шерстнев, Т. В. Шелехова, Е. А. Пашнева, Т. Ю. Клиточенко, Г. Н. Хусаинова, И. Б. Лысенко, И. С. Лялина, М. В. Демченкова, С. А. Орлова, А. В. Пройдаков, М. В. Бетрзова, Н. В. Фадеева, А. А. Гофман, Я. М. Марченко, С. В. Волошин, В. О. Саржевский, Н. Н. Глонина, Д. Г. Ищанов – сбор данных; А. Р. Бабичева – координатор исследования; И. Б. Бондарева, Е. С. Нестерова, И. В. Поддубная – анализ и интерпретация результатов; И. В. Поддубная, Е. С. Нестерова – подготовка статьи. Все авторы ознакомились с результатами и одобрили окончательную версию статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. The authors acknowledge their contribution as follows: I. V. Poddubnaya – conception and design of the study; A. F. Saydullaeva, D. G. Sherstnev, T. V. Shelekhova, E. A. Pashneva, T. Yu. Klitochenko, G. N. Khusainova, I. B. Lysenko, I. S. Lyalina, M. V. Demchenkova, S. A. Orlova, A. V. Proydakov, M. V. Betrozova, N. V. Fadeeva, A. A. Gofman, Ya. M. Marchenko, S. V. Voloshin, V. O. Sarzhevskiy, N. N. Glonina, D. G. Ishchanov – data collection; A. R. Babicheva – study coordinator; I. B. Bondareva, E. S. Nesterova, I. V. Poddubnaya – analysis and interpretation of results; I. V. Poddubnaya, E. S. Nesterova – article preparation. All authors have reviewed the results and approved the final version of the article.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке АО «БИОКАД». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен Межвузовским комитетом по этике (протокол №13 от 17.12.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study protocol was approved by the Inter-university Ethics Committee (Protocol No. 13 dated December 17, 2020).

**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

- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258–66. DOI:10.1002/cncr.21847
- Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*. 2005;103(9):1916–24. DOI:10.1002/cncr.20983
- Truong J, Lee EK, Trudeau ME, Chan KKW. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016;27(4):608–18. DOI:10.1093/annonc/mdv619
- Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(2):109–18. DOI:10.6004/jnccn.2008.0012
- 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. DOI:10.1093/annonc/mdw325
- Снеговой А.В., Кагония Л.М., Кононенко И.Б., и др. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2015;(4):342–9 [Snegovoy AV, Kagoniya LM, Kononenko IB. Practical recommendations for prescribing colony-stimulating factors to prevent the development of febrile neutropenia in cancer patients. *Malignant Tumours*. 2015;(4):342–9 (in Russian)].
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 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. DOI:10.1016/j.ejca.2010.10.013
- Leonard RCF, Mansi JL, Keerie C, et al; Anglo-Celtic Collaborative Oncology Group. A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor ('SPROG' trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCRN. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2437–41. DOI:10.1093/annonc/mdv389
- Barnes G, Pathak A, Schwartzberg L. G-CSF utilization rate and prescribing patterns in United States: associations between physician and patient factors and G-CSF use. *Cancer Med*. 2014;3(6):1477–84. DOI:10.1002/cam4.344
- Link H, Nietsch J, Kerkmann M, Ortner P. Adherence to granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) guidelines to reduce the incidence of febrile neutropenia after chemotherapy – a representative sample survey in Germany. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):367–76. DOI:10.1007/s00520-015-2779-5
- Link H, Illerhaus G, Martens UM, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim in elderly patients with aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL): results of the randomized, open-label, non-inferiority AVOID neutropenia study. *Support Care Cancer*. 2021;29(5):2519–27. DOI:10.1007/s00520-020-05711-7

12. Weycker D, Barron R, Edelsberg J, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:189. DOI:10.1186/1472-6963-14-189
13. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al; International Pegfilgrastim 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2003;14(1):29-35. DOI:10.1093/annonc/mdg019
14. Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuG-CSF, Neulasta). *Curr Pharm Des.* 2004;10(11):1235-44. DOI:10.2174/1381612043452613
15. Wang Y, Chen L, Liu F, et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):15374. DOI:10.1038/s41598-019-51982-4
16. Kubo K, Miyazaki Y, Murayama T, et al. A randomized, double-blind trial of pegfilgrastim versus filgrastim for the management of neutropenia during CHASE(R) chemotherapy for malignant lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;174(4):563-70. DOI:10.1111/bjh.14088
17. Neulasta®. Summary of product characteristics. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonquex-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonquex-epar-product-information_en.pdf). Accessed: 30.10.2023.
18. Montella L, Addeo R, Guarasi R, et al. Once-per-cycle pegfilgrastim in breast cancer patients treated with docetaxel/epidoxorubicin/cyclophosphamide. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19(2):200-4. DOI:10.1111/j.1365-2354.2008.01004.x
19. Ozer H, Mirtsching B, Rader M, et al. Neutropenic events in community practices reduced by first and subsequent cycle pegfilgrastim use. *Oncologist.* 2007;12(4):484-94. DOI:10.1634/theoncologist.12-4-484
20. Pro B, Fayad L, McLaughlin P, et al. Pegfilgrastim administered in a single fixed dose is effective in inducing neutrophil count recovery after paclitaxel and topotecan chemotherapy in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(3):481-5. DOI:10.1080/10428190500305802
21. Jeon Y, Yang DH, Oh SJ, et al. Effectiveness of pegfilgrastim prophylaxis in preventing febrile neutropenia during R-FC chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia: A multicenter prospective phase II study. *Front Oncol.* 2023;13:998014. DOI:10.3389/fonc.2023.998014
22. Lonquex®. Summary of product characteristics. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonquex-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonquex-epar-product-information_en.pdf). Accessed: 30.10.2023.
23. Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(5):295-306. DOI:10.2165/11586040-000000000-00000
24. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Нецаева М.Н., и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная Онкология.* 2015;17(2):45-52 [Krivorotko PV, Burdaeva ON, Nechaeva MN, et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a double-blind controlled phase III study in patients with diagnosis «breast cancer» receiving myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Modern Oncology.* 2015;17(2):45-52 (in Russian)].
25. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Гребенникова О.П., и др. Роль пролонгированных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в профилактике фебрильной нейтропении у пациентов, получающих двухнедельные режимы химиотерапии. *Современная Онкология.* 2020;22(3):133-41 [Kononenko IB, Snegovoy AV, Grebennikova OP, et al. Reduction of febrile neutropenia by using long-acting granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumors receiving every-2-week chemotherapy. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(3):133-41 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.3.200279
26. Linot B, Augereau P, Breheret R, et al. Efficacy and safety of early G-CSF administration in patients with head and neck cancer treated by docetaxel-cisplatin and 5-fluorouracil (DCF protocol): a retrospective study. *Support Care Cancer.* 2014;22(10):2831-7. DOI:10.1007/s00520-014-2270-8
27. Нестерова Е.С., Клиточенко Т.Ю., Глонина Н.Н., и др. Промежуточные результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию. *Современная Онкология.* 2020;22(4):77-84 [Nesterova ES, Klitochenko TYu, Glonina NN, et al. Interim results of a multicenter retrospective-prospective observational post-marketing study of Extimia® BIOCAD (INN: empegfilgrastim) to evaluate safety and efficacy in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(4):77-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.4.200492
28. Нестерова Е.С., Сайдуллаева А.Ф., Шерстнев Д.Г., и др. Эффективность и безопасность применения препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®, БИОКАД) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты второго промежуточного анализа многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY. *Современная Онкология.* 2022;24(1):80-8 [Nesterova ES, Saydullaeva AF, Sherstnev DG, et al. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases who receive cytotoxic therapy: results of LEGERITY, the second interim analysis of multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study. *Journal of Modern Oncology.* 2022;24(1):80-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.1.201493
29. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al; American Society of Clinical Oncology. 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. DOI:10.1200/JCO.2015.62.3488
30. National Comprehensive Cancer Network®, 2023. NCCN® Clinical Practice Guidelines in oncology: Hematopoietic Growth factors, Version 2.2023. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/growthfactors.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf). Accessed: 06.03.2023.
31. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;36(30):3043-54. DOI:10.1200/JCO.18.00374
32. Griffiths EA, Alwan LM, Bachiashvili K, et al. Considerations for use of hematopoietic growth factors in patients with cancer related to the COVID-19 pandemic. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;1-4. DOI:10.6004/jnccn.2020.7610
33. Flores IQ, Ershler W. Managing neutropenia in older patients with cancer receiving chemotherapy in a community setting. *Clin J Oncol Nurs.* 2010;14(1):81-6. DOI:10.1188/10.CJON.81-86
34. Weycker D, Li X, Tziveleki S, et al. Burden of chemotherapy-induced febrile neutropenia hospitalizations in US clinical practice, by use and patterns of prophylaxis with colony-stimulating factor. *Support Care Cancer.* 2017;25(2):439-47. DOI:10.1007/s00520-016-3421-x
35. Aapro M, Ludwig H, Bokemeyer C, et al. Predictive modeling of the outcomes of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia prophylaxis with biosimilar filgrastim (MONITOR-G-CSF study). *Ann Oncol.* 2016;27(11):2039-45. DOI:10.1093/annonc/mdw309
36. Johnson P, Bancroft T, Barron R, et al. Discrete choice experiment to estimate breast cancer patients' preferences and willingness to pay for prophylactic granulocyte colony-stimulating factors. *Value Health.* 2014;17(4):380-9. DOI:10.1016/j.jval.2014.01.002
37. Bozzoli V, Tisi MC, Maiolo E, et al. Four doses of unpegylated versus one dose of pegylated filgrastim as supportive therapy in R-CHOP-14 for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2015;169(6):787-94. DOI:10.1111/bjh.13358
38. Hill G, Barron R, Fust K, et al. Primary vs secondary prophylaxis with pegfilgrastim for the reduction of febrile neutropenia risk in patients receiving chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: cost-effectiveness analyses. *J Med Econ.* 2014;17(1):32-42. DOI:10.3111/13696998.2013.844160

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU



# Рибоциклиб + гормонотерапия в адьювантном режиме при раннем раке молочной железы: профилактика рецидивов. Новые возможности

Н. А. Огнерубов✉

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия

## Аннотация

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее положение среди всех злокачественных новообразований у женщин во всем мире и 4-е место по смертности. Большинство случаев диагностируют на I–III стадиях. Среди молекулярно-биологических вариантов преобладает люминальный HER2 отрицательный (HER2-), составляющий 70–75%. В настоящее время методы лечения, сочетающие хирургическое вмешательство с химио- и, несколько реже, лучевой терапией, с последующей адьювантной гормонотерапией на протяжении до 10 лет, являются стандартной опцией при РМЖ. Реализация стандарта преследует профилактику раннего рецидива у пациентов в группе высокого риска с первично гормонорезистентной опухолью. Тем не менее по окончании лечения он развивается у 27–57% больных РМЖ II–III стадий. Для их профилактики при раннем HR положительном (HR+) HER2- РМЖ применяют инновационный класс лекарственных препаратов – ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6 – в комбинации с гормонотерапией (ингибиторы ароматазы, антиэстрогены, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона), чему и посвящено рандомизированное исследование III фазы NATALEE, оценивающее эффективность и безопасность рибоциклиба в сочетании с эндокринной терапией при раннем нематастатическом РМЖ. В нем принимали участие больные РМЖ II–III стадий, в том числе с NO. Пациентам исследовательской группы назначали рибоциклиб в дозе 400 мг/сут в течение 21 дня в комбинации с ингибиторами ароматазы, а в контроле – только ингибиторы ароматазы. Медиана наблюдения – 34 мес. Трехлетняя выживаемость без инвазивного заболевания составила в группе рибоциклиба 90,7%, у лиц контроля – 87,6%. Риск отдаленного метастазирования и инвазивных заболеваний снижались на 25,1% в группе рибоциклиба. Соответственно, рибоциклиб продемонстрировал тенденцию к улучшению общей выживаемости. Начальная доза 400 мг/сут позволила снизить частоту нежелательных явлений, среди которых преобладают нейтропения (62,5%), артралгия (37,3%) и печеночная токсичность (26,4%). Самыми частыми причинами досрочного прекращения приема рибоциклиба стали печеночная токсичность (8,9%) и артралгия (1,3%). Полученные результаты демонстрируют статистически и клинически превосходящую эффективность применения рибоциклиба в комбинации с гормонотерапией при лечении раннего HR+ HER2- РМЖ с высоким риском развития рецидива.

**Ключевые слова:** ранний рак молочной железы, рецидив, профилактика, ингибиторы CDK4/6, рибоциклиб, ингибиторы ароматазы

**Для цитирования:** Огнерубов Н. А. Рибоциклиб + гормонотерапия в адьювантном режиме при раннем раке молочной железы: профилактика рецидивов. Новые возможности. Современная Онкология. 2023;25(4):432–439. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202548

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующим злокачественным новообразованием у женщин во всем мире и вносит огромный вклад в бремя заболеваемости и смертности. По данным Globocan, в 2020 г. в мире зарегистрировано 2 261 419 новых случаев РМЖ и 684 996 летальных исходов, среди причин которых РМЖ занимает 4-е место [1].

Более чем у 90% больных РМЖ диагностируется на ранних стадиях, при этом он излечим у 3 из 4 пациенток [2]. Среди молекулярно-биологических вариантов наиболее распространенным (70–75%) является люминальный HER2 отрицательный (HER2-) РМЖ [3]. Такая клиническая стадия подлечит локорегионарному лечению, включая хирургический этап в различном объеме, химиотерапию (ХТ) и лучевую терапию (ЛТ) с последующим эндокринным лечением на протяжении до 10 лет в целях профилактики рецидива заболевания [4–6]. Однако возврат болезни наблюдается в 27–37% случаев при II стадий, в 46–57% – у больных с III стадией при HR положительном (HR+) и HER отрицательном (HER-) РМЖ. Вероятность риска развития рецидива наблюдается в первые 10 лет после окончания лечения и сохраняется на протяжении 20 лет [4]. Более длительная гормонотерапия назначается пациентам с повышенным риском возврата заболевания [7, 8]. Соответственно, необходимы более совершенные варианты лечения, нацеленные на предупреждение ранних рецидивов и отдаленных метастазов у данной популяции больных.

Известно, что ранний рецидив в течение первых 2 лет, который развился на фоне гормонотерапии, свидетельствует о наличии эндокринной резистентности опухоли [9, 10]. Преодоление эндокринной резистентности и, соответственно, снижение риска развития отдаленных метастазов являются важной целью любой новой терапии при HR+ HER2- РМЖ, включая современные лекарственные препараты. Среди них – ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6 (CDK4/6), которые показали обнадеживающие результаты в комбинации с эндокринной терапией (ЭТ) у HR+ HER2- больных метастатическим РМЖ в качестве 1 и 2-й линий терапии. Они продемонстрировали стабильную эффективность в виде улучшения выживаемости без прогрессирования и, частично, общей продолжительности жизни в 5 крупных международных клинических исследованиях [11–13].

Рибоциклиб является первым одобренным ингибитором CDK4/6 при HR+ HER2- РМЖ как в монотерапии у предлеченных больных [14], так и в комбинации с гормонотерапией [15, 16]. Добавление препаратов приведенной группы к стандартной гормонотерапии значительно повышает ее эффективность, а также препятствует развитию резистентности к ней, что существенно увеличивает продолжительность и качество жизни [16].

Основным свойством опухолевых клеток является бесконтрольность деления, приводящая к их бессмертию. Одним из механизмов реализации приведенного свойства является нарушение регуляции контрольных точек клеточного цикла [17, 18].

## Информация об авторе / Information about the author

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии и урологии ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Penza Institute for Advanced Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

# Ribociclib + adjuvant hormone therapy in early breast cancer: prevention of recurrence. New opportunities. A review

Nikolai A. Ognerubov✉

Penza Institute for Advanced Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

## Abstract

Breast cancer (BC) occupies a leading position among all malignant neoplasms in women worldwide and is the 4th deadliest. Most cases are diagnosed in stages I–III. Among the molecular biological variants, luminal HER2 negative (HER2-) prevails, accounting for 70–75%. Currently, therapies combining surgery with chemotherapy and, more rarely, radiation therapy, followed by adjuvant hormone therapy for up to 10 years, are a standard of care in BC. The goal of these regimens is the prevention of early recurrence in patients in the high-risk group with a primary hormone-resistant tumor. However, at the end of treatment, it occurs in 27–57% of patients with stage II–III breast cancer. For its prevention in early HR-positive (HR+) HER2- BC, an innovative class of drugs, cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors, is used combined with hormone therapy (aromatase inhibitors, anti-estrogens, gonadotropin-releasing hormone agonists), which is the subject of a randomized phase III NATALEE study evaluating the efficacy and safety of ribociclib in combination with endocrine therapy in early non-metastatic BC. The study enrolled patients with stage II–III breast cancer, including those with NO. Patients of the study group received ribociclib at a dose of 400 mg/day for 21 days in combination with aromatase inhibitors, and in the control group, only aromatase inhibitors. The median follow-up was 34 months. Three-year survival without invasive disease was 90.7% in the ribociclib group and 87.6% in controls. The risk of distant metastasis and invasive diseases was reduced by 25.1% in the ribociclib group. Therefore, ribociclib tended to improve overall survival. The initial dose of 400 mg/day reduced the incidence of adverse events; the most common were neutropenia (62.5%), arthralgia (37.3%) and hepatic toxicity (26.4%). The most common reasons for discontinuing ribociclib were hepatic toxicity (8.9%) and arthralgia (1.3%). The results demonstrate a statistical and clinical superiority of ribociclib in combination with hormone therapy in the treatment of early HR+ HER2- breast cancer with a high risk of recurrence.

**Keywords:** early breast cancer, relapse, prevention, CDK4/6 inhibitors, ribociclib, aromatase inhibitors

**For citation:** Ognerubov NA. Ribociclib + adjuvant hormone therapy in early breast cancer: prevention of recurrence. New opportunities. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):432–439. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202548

Установлено, что сигнальный путь CDK4/6-RB1-E2F является важным для прогрессирования клеточного цикла, который нарушается при большинстве злокачественных опухолей [19]. При РМЖ активация рецепторов эстрогена, а также других митогенов, индуцирующих пролиферацию, стимулирует комплексобразование с циклином D1 CDK4/6 [20]. Показано, что при РМЖ, положительном по рецептору гормонов и отрицательном по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа, наблюдается гиперэкспрессия циклина, что приводит к непрерывной активации комплекса D1-CDK4/6 [21]. Данный механизм через опосредованные реакции обеспечивает пусковой сигнал для деления клеток [22, 23]. В обычных условиях CDK4/6 ингибируется белком p16, однако при раке данный механизм контроля клеточного цикла часто нарушается [20, 24].

Сигнальный путь CDK4 является важным онкогенным фактором при РМЖ, а CDK6 играет ключевую роль в дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток [25, 26]. Ингибиторы палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб имеют значительные различия в селективности киназ. Палбоциклиб и рибоциклиб являются пан-ингибиторами CDK4/6, абемациклиб – CDK4/6/9, в то время как динациклиб – это ингибитор широкого спектра действия, включая CDK2/3/4/6/9 [27].

## Применение ингибиторов CDK4/6 при HR+ HER2-метастатическом РМЖ

Эффективность ингибиторов CDK4/6 палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба в комбинации с нестероидными ингибиторами ароматазы (НСИА) изучали при HR+ HER2-распространенном РМЖ в постменопаузе в качестве 1-й линии терапии в 3 крупных рандомизированных исследованиях III фазы: PALOMA-2 – палбоциклиб, MONALEESA-2 – рибоциклиб, MONARCH-3 – абемациклиб [16, 28, 29]. Доказано, что все 3 препарата существенно увеличивали выживаемость без прогрессирования практически с одинаковым коэффициентом риска.

Аналогичные исследования по оценке эффективности указанных препаратов проведены и во 2-й линии терапии с добавлением к фулвестранту в 3 крупных рандомизированных исследованиях: PALOMA-3 (палбоциклиб), MONALEESA-3 (рибоциклиб), MONARCH-2 (абемациклиб). Полученные

результаты показали, что добавление ингибиторов CDK4/6 к ЭТ обеспечивает большую выживаемость без прогрессирования относительно только гормонотерапии у больных в пре- или перименопаузе с метастатическим HR+ HER2-РМЖ (табл. 1) [10, 30, 31].

Исследование MONALEESA-7 – это международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы по сравнению рибоциклиба с плацебо в комбинации с ЭТ у женщин в пре- или перименопаузе с HR+ HER2- РМЖ. Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 в группу рибоциклиба, принимали его в дозе 600 мг/день на протяжении 21 дня 4-недельного цикла, а в группе контроля – плацебо. Больные в обеих группах получали гозерелин 3,6 мг каждые 28 дней, а также НСИА – летрозол или анастрозол либо тамоксифен. У пациентов должен быть локорегионарный рецидив или метастатическое заболевание, не поддающееся радикальной терапии. Первичная конечная точка – это выживаемость без прогрессирования. Вторичная конечная точка представлена общей выживаемостью (ОВ). Медиана продолжительности наблюдения составила 34,6 мес, прием рибоциклиба – около 2 лет, что на 8 мес больше, чем проведенный первичный анализ по безрецидивной выживаемости [33].

Y. Lu и соавт. (2022 г.) опубликовали обновленные результаты анализа ОВ [36]. Согласно полученным данным, медиана ОВ составила 58,7 и 48,0 мес в группах, получавших рибоциклиб и плацебо соответственно. При этом риск смерти был на 24% ниже, а относительный риск – 0,76 (95% доверительный интервал – ДИ 0,61–0,96). Приведенные данные свидетельствуют о значительной эффективности рибоциклиба по сравнению с плацебо и считаются окончательными.

Анализ неблагоприятных событий в обеих группах происходил так же, как и при первичном анализе. Основными нежелательными явлениями (НЯ) III–IV степени, представляющими особый клинический интерес, стали нейтропения – 63,5% в группе рибоциклиба против 4,5% в группе плацебо, гепато-билиарные токсические эффекты – 11 и 6,8% соответственно, а также удлинение интервала QT – 1,8 и 1,2%. Удлинение интервала чаще наблюдали у пациентов, получавших в качестве ЭТ тамоксифен. Аналогичные осложнения наблюдали в группе плацебо на фоне приема тамоксифена. Новых НЯ по окончании 2 лет приема рибоциклиба не выявлено.

Таблица 1. Эффективность применения ингибиторов CDK4/6 при HR+ HER2-распространенном РМЖ в качестве 1 и 2-й линии терапии [32]  
Table 1. Efficacy of CDK4/6 inhibitors in HR+ HER2- advanced breast cancer (BC) as I and II lines of therapy [32]

Показатели	Рибоциклиб	Палбоциклиб	Абемациклиб
1-я линия	MONALEESA-2 [32, 33]	PALOMA-2 [32, 34]	MONARCH-3 [12, 32, 35]
Медиана выживаемости без прогрессирования по сравнению с ингибиторами ароматазы, мес	25,3 против 16,0	24,8 против 14,5	28,18 против 14,76
ОР	0,56	0,58	0,54
p	<0,001	<0,001	<0,001
Медиана ОВ, мес	63,9 против 51,4	53,9 против 51,2	66,8 против 53,7
ОР	0,76	0,956	0,804
p	0,008	0,3378	0,0664
2-я линия	MONALEESA-3	PALOMA-3	MONARCH-2
Медиана выживаемости без прогрессирования по сравнению с фулвестрантом, мес	20,5 против 12,8	9,5 против 4,6	16,4 против 9,3
ОР	0,59	0,46	0,55
p	<0,001	<0,001	<0,001
Медиана ОВ, мес	53,7 против 41,5	34,9 против 28	46,7 против 37,3
ОР	0,72	0,81	0,76
p	0,005	0,09	0,014
Токсичность вся / III–IV степень, %			
нейтропения	75/60	80/66	41/22
анемия	18/1	24/5	28/6
повышение АЛТ	46/10	43/2	48/6
повышение креатинина	20/1	–	98/2
диарея	35/1	26/1	81/9
усталость	37/2	37/2	46/3
Режим дозирования, %			
снижение дозы	54	36	43
перерывы в приеме	76	67	56
отмена	7,5	7,4	20
Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза.			

Результаты проведенного исследования показали, что доведение рибоциклиба к ЭТ сопровождается значительной, более длительной общей продолжительностью жизни, чем ЭТ без него у больных HR+ HER2- РМЖ [36].

Существенно большая безрецидивная продолжительность жизни у больных, получающих рибоциклиб, а также меньший на 29% риск смерти, полученные в данном исследовании, показали значительное клиническое преимущество комбинации рибоциклиба с ЭТ над гормонотерапией в монорежиме [13].

На основании изложенных результатов ингибиторы CDK4/6 зарегистрированы для лечения метастатического положительного по рецепторам гормонов и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа РМЖ в качестве терапии 1 и 2-й линий.

В 2022 г. на ESMO D. Yardley и соавт. представили объединенный анализ выживаемости пациентов с распространенным, включая висцеральные метастазы, HR+ HER2- РМЖ, получивших рибоциклиб в комбинации с ЭТ в исследованиях III фазы MONALEESA. В данном анализе оценивали медианы выживаемости без прогрессирования и ОВ у больных: с висцеральными метастазами – 59,5%, метастазами в печень – 26,4%,

висцеральными метастазами с 3 и более метастатическими очагами – 31,6% [37].

Применение ингибиторов CDK4/6 для лечения распространенного рака HR+ HER2- в комбинации с гормонотерапией показало обнадеживающие результаты. Так, рибоциклиб статистически значимо увеличил ОВ и качество жизни независимо от менопаузы у больных с HR+ HER2- РМЖ [33, 38] во всех 3 клинических исследованиях III фазы MONALEESA [39].

В исследовании MONALEESA-2 применение рибоциклиба в лечении больных метастатическим HR+ HER2- РМЖ позволило значительно увеличить ОВ, а относительный риск (ОР) составил 0,52 (95% ДИ 0,36–0,74). Полученные результаты побудили к проведению клинических исследований применения ингибиторов CDK4/6 в адъювантном режиме у больных с HR+ HER2- РМЖ ранних стадий с высоким риском развития рецидива.

Успехи применения ингибиторов CDK4/6 при распространенном HR+ HER2- РМЖ обнадежили и вызвали большой интерес к изучению данных препаратов при раннем РМЖ с целью снижения риска рецидива в адъювантном режиме.

### Применение ингибиторов CDK4/6 при раннем HR+ HER2-неметастатическом РМЖ в адъювантном режиме

Палбоциклиб является первым препаратом из приведенного класса, который обеспечивал значительное увеличение выживаемости без прогрессирования у больных с распространенным РМЖ, что послужило основанием для применения его в адъювантном режиме при раннем РМЖ в комбинации с гормонотерапией.

В 21 стране мира проведено проспективное многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы PALLAS по применению палбоциклиба у HR+ HER2- больных РМЖ на ранних стадиях [40]. В него включены пациенты с гистологическим подтвержденным РМЖ II–III стадии после хирургического лечения и адъювантной ХТ и/или ЛТ.

Пациенты, рандомизированные в группу А, получили палбоциклиб в начальной дозе 125 мг в течение 3 нед с последующим перерывом 7 дней на протяжении двух лет в дополнение к стандартной адъювантной гормонотерапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы, с овариальной супрессией или без нее на протяжении 5 лет. Больные группы В получали только ЭТ в течение 5 лет. Первичной конечной точкой в исследовании являлась инвазивная безрецидивная выживаемость (БРВ), а вторичными – выживаемость без инвазивного рака, выживаемость без отдаленных рецидивов, локорегиональная выживаемость без рака и ОВ. Медиана наблюдения для окончательного анализа составила 31 мес.

Согласно полученным данным, инвазивная БРВ у пациентов, принимающих палбоциклиб и гормонотерапию, практически не отличалась от таковой в группе только гормонотерапии. Показатели 4-летней инвазивной БРВ составили 84,2% в группе А против 84,5% в группе В, ОР 0,96 (95% ДИ 0,81–1,14);  $p=0,65$ . Обе рандомизированные группы также не различались по результатам, полученным при анализе вторичных конечных точек.

Четырехлетняя выживаемость без инвазивного РМЖ в группе А составляла 85,4%, в группе В – 86%, отдаленная БРВ – 86,2 и 87,8%, локорегиональная безрецидивная продолжительность жизни – 96,8 и 95,4%, ОВ – 93,8 и 95,2% соответственно. Аналогичные результаты получены и для инвазивной БРВ в подгруппах больных, причем 44,9% пациентов не завершили 2-летний прием палбоциклиба, что объяснялось в основном нейтропенией.

В заключительном анализе клинического исследования III фазы PALLAS показано, что добавление в адъюванте палбоциклиба к стандартной ЭТ не улучшило результаты по сравнению только с ЭТ при раннем HR+ HER2- РМЖ [40]. Приведенные результаты оказались неожиданными, поскольку на тот момент установлена стабильная эффективность палбоциклиба и других ингибиторов CDK4/6 при распространенном РМЖ.

Абемациклиз в комбинации с ЭТ является первым в мире ингибитором CDK4/6, одобренным в качестве адъювантной терапии HR+ HER2- раннего РМЖ с поражением регионарных лимфатических узлов и высоким риском развития рецидивов [41].

MonarchE – это открытое глобальное рандомизированное клиническое исследование III фазы, в которое с июля 2017 по август 2019 г. включены 5637 больных по двум когортам. В первую (91%) когорту входили пациенты с высоким риском прогрессирования РМЖ на основании следующих клинико-патологических особенностей:

- 4 и более пораженных лимфатических узла;
- 1–3 пораженных лимфоузла и степень злокачественности G3;
- 1–3 пораженных лимфоузла и размер опухоли  $\geq 5$  см.

Во вторую (9%) когорту включали пациентов с наличием метастазов в 1–3 лимфоузлах с индексом пролиферативной активности Ki67  $\geq 20\%$  [41].

Стратификацию осуществляли по предшествующей химиотерапии, менопаузальному статусу и географическому региону.

Цель исследования – лечение больных с первичным эндокринно-резистентным ранним РМЖ и высоким риском развития рецидива, особенно в первые 5 лет.

В качестве первичной конечной точки принимали выживаемость без инвазивного заболевания. Вторичные конечные точки представлены выживаемостью без инвазивного заболевания в популяции с высоким Ki67, выживаемостью без отдаленных метастазов, ОВ, безопасностью, оценкой качества жизни и фармакокинетикой.

Рандомизация проводилась в соотношении 1:1 в исследовательской группе, пациенты которой получали абемациклиз в дозе 150 мг 2 раза в сутки одновременно с гормонотерапией ингибиторами ароматазы или тамоксифеном, а также агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (по выбору врача). В контрольной группе больные получали только гормоны. Длительность лечения в рамках исследования составляла 2 года с последующим наблюдением и продолжением ЭТ на протяжении 3–8 лет. Медиана наблюдения всех пациентов составила 54 мес.

Промежуточный анализ эффективности, проведенный при медиане наблюдения 15,5 мес, продемонстрировал статистически значимое улучшение выживаемости без инвазивного заболевания, а также выживаемости без отдаленных метастазов в группе абемациклиба относительно контрольной группы с гормонотерапией [42, 43].

Обновленные данные проведенного исследования представлены на заседании ESMO в октябре 2021 г. При этом получены аналогичные результаты по первичной и вторичной конечным точкам. Так, 2–3-летняя выживаемость без инвазивного заболевания в группе абемациклиба составила 92,7 и 88,8% соответственно, тогда как в группе контроля – 90 и 83,4%. Новых НЯ за время с предыдущего анализа не зафиксировано [44].

Полученные результаты позволили зарегистрировать в Российской Федерации применение абемациклиба в комбинации с ЭТ для адъювантного лечения положительного по рецепторам гормонов и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа РМЖ на ранних стадиях с поражением регионарных лимфатических узлов и высоким риском развития рецидива.

В 2023 г. обнародованы 5-летние данные по эффективности применения абемациклиба в адъювантном режиме [43, 45]. Согласно результатам исследования, клиническая польза от приема абемациклиба в комбинации с гормонотерапией сохраняется на протяжении 5 лет.

Показано улучшение выживаемости без инвазивного заболевания на 7,6%, снижение риска указанных событий – на 32%, ОР 0,68 (95% ДИ 0,599–0,772);  $p < 0,001$ . При этом 3- и 5-летняя выживаемость в группе абемациклиба составила 89,2 и 83,6% по сравнению с 84,4 и 76% при гормонотерапии соответственно. Выживаемость без отдаленных метастазов

за 5 лет улучшилась на 6,7%, риск указанных событий снизился на 32,5%, ОР 0,675 (95% ДИ 0,588–0,774);  $p < 0,001$  [43, 45].

Профиль безопасности абемациклиба соответствовал предыдущему анализу. Среди НЯ чаще всего выявлены диарея (83,6%), нейтропения любой степени (45,9%), отечность (40,8%), которые представлены в основном низкой степенью выраженности и поддавались лечению с помощью коррекции дозы или поддерживающей терапии [46].

Кроме того, в октябре 2023 г. на ASCO (E. Hamilton и соавт.) представлены результаты эффективности и безопасности в зависимости от возраста в исследовании MonarchE. При этом эффективность абемациклиба оценивалась у пациентов 2 возрастных групп: менее 65 лет – 84,9%, старше 65 лет – 15,1%. Значимых различий в эффективности адъювантной терапии абемациклибом в комбинации с гормонотерапией у больных HR+ HER2- РМЖ указанных возрастных групп не отмечено. Выявлено преимущество данной комбинации во всех возрастных группах с управляемым профилем безопасности. Кроме того, качество жизни у пациентов оставалось высоким вне зависимости от возраста. У пожилых пациентов чаще всего встречались более высокие показатели НЯ и прекращение лечения, особенно у пациентов старше 75 лет [47].

Дополнительно представлен анализ эффективности лечения в исследуемой группе в зависимости от редукции дозы. Показано, что редукция дозы абемациклиба не влияла на эффективность адъювантной терапии [47]. Установлено, что абемациклиз при постоянном приеме индуцирует мощный и устойчивый апоптотический эффект [48].

Рибоциклиз является селективным ингибитором CDK4/6, оказывая, соответственно, меньше нецелевых эффектов, чем пан-ингибиторы CDK. В доклинических исследованиях показано преимущественное связывание CDK4/6 [49]. Клиническое применение его улучшает ОВ при сохранении или улучшении качества жизни у пациентов с распространенным и метастатическим HR+ HER2- РМЖ [33].

Поражение регионарных лимфатических узлов у больных ранним РМЖ увеличивает риск рецидива заболевания до 30% в течение первых 5 лет [43]. Именно указанная категория пациентов нуждается в интенсификации лечения в адъювантном режиме для профилактики рецидивов. В связи с этим целью оптимальной адъювантной терапии является эрадикация микрометастатического заболевания.

В исследовании MonarchE включали пациентов с поражением лимфоузлов N1, с другими клинико-патологическими признаками высокого риска, в то время как больные с отсутствием метастазов в лимфатических узлах N0, а также II и III стадий из исследования исключались. В результате такого выбора большая часть больных из реальной клинической популяции не могла принять участие в данном исследовании.

Итак, рассмотрим первые исследования. В декабре 2021 г. в Сан-Антонио на симпозиуме по РМЖ, а несколько ранее – на ASCO в 2020 г., L. Spring и соавт. представили результаты **проспективного клинического исследования II фазы LEADER** по оценке добавления рибоциклиба, ингибитора CDK4/6, пациентам с HR+ HER2- РМЖ, которые уже получали адъювантную гормонотерапию [50, 51].

В исследование включали пациентов с локализованным HR+ HER2- РМЖ I–III стадий. Уровень экспрессии рецепторов эстрогенов составлял  $\geq 10\%$ . Всем больным выполняли хирургическое вмешательство с последующей гормонотерапией в адъювантном режиме на протяжении любого количества лет, с оставшимся сроком лечения не менее 1 года или более. Пациенты рандомизированы на 2 группы. Больные 1-й группы получали рибоциклиз в непрерывном режиме в дозе 400 мг/день на протяжении 28-дневного цикла. Пациенты 2-й группы принимали рибоциклиз прерывисто по 600 мг/день на протяжении 3 нед 28-дневного цикла в течение 1 года в комбинации с Аромазином. Лица, находящиеся в пременопаузе, получали агонист гонадотропин-рилизинг-гормона. Оптимальные сроки добавления препарата в схему комбинированного лечения и длительность его применения не известны.

Основная цель приведенного исследования – оценка безопасности и переносимости, а также частоты прекращения приема рибоциклиба в каждом режиме. Переносимость и приверженность лечению являются основными факторами при проведении адъювантной терапии. Токсичность оценивали по критериям CTCAE v4.03. Приверженность лечению контролировали путем просмотра дневников пациента и подсчета количества таблеток.

Стратификация по группам включала стадию заболевания (III и более раннюю), продолжительность приема предшествующей ЭТ (в течение 2 лет, 2–5 лет, более 5 лет) и получение больными предшествующей ХТ.

В исследование, проводившееся с февраля 2018 по сентябрь 2019 г., включен 81 больной, из которых 40 получали непрерывный режим рибоциклиба, а 39 – прерывистый. Средний возраст пациентов составил 54 года, из которых чуть более 60% находились в постменопаузе. У большинства больных наблюдались II–III стадии опухолевого процесса.

Досрочно прекратили лечение 25 (31%) пациентов. При этом различий между группами не выявлено. Наиболее распространенной причиной прекращения приема рибоциклиба (60%) стали НЯ III степени и выше. Среди них чаще всего наблюдалась нейтропения – 44%, повышение уровня аланинаминотрансферазы – 28%, аспаратаминотрансферазы – 16%. При этом среди прекративших лечение нейтропения чаще отмечалась во 2-й группе пациентов – у 9 из 12 (75%), тогда как в 1-й – у 2 из 13 (15%). Ни один пациент не прекратил лечение из-за удлинения интервала QT.

Доза рибоциклиба снижена у 22 (27%) пациентов в обеих группах без достоверных различий между ними. Медиана наблюдения составила 20 мес. При этом у 2 больных развился рецидив заболевания. БРВ составила через 1 год 100%, через 2 года – 97% (95% ДИ 88–99%).

Полученные результаты показывают, что частота серьезных НЯ при применении рибоциклиба в различных дозах в адъювантном режиме невелика. Значительное число пациентов прекратили прием рибоциклиба в течение 1 года. За время наблюдения рецидив развился только у 2 больных. Согласно исследованиям, при применении ингибиторов CDK4/6 в адъювантном режиме нужно тщательно учитывать переносимость препарата, выделяя подгруппы пациентов, которые получают наибольшую пользу [50].

Проведенные исследования по снижению дозы до 400 мг/день на протяжении 3 нед 28-дневного цикла при раннем РМЖ показали самое длительное время воздействия среди ингибиторов CDK4/6 [27].

В доклинических исследованиях рибоциклиб продемонстрировал благоприятный противоопухолевый эффект [52]. Кроме того, С. Peucker и соавт. (2022 г.) показали существенное влияние его на периферический врожденный и адаптивный иммунный ответ у пациентов с положительным по рецептору гормонов РМЖ. При этом данные эффекты приводили к активации уже существующего иммунного ответа, а не к изначальной индукции. Полученные результаты дают основание для комбинирования ингибитора CDK4/6 с иммунотерапией при люминальном HER2- РМЖ [52].

Показано, что рибоциклиб вызывает старение опухолевых клеток [53]. Можно предположить, что эффект применения рибоциклиба на поздних метастатических стадиях РМЖ можно транслировать и на ранние, что, вероятно, приведет к предотвращению не только ранних рецидивов, обусловленных циркулирующими опухолевыми клетками, но и поздних, которые могут быть вызваны пробуждением спящих клеток [54]. Описанные при приеме рибоциклиба НЯ хорошо известны из предыдущих исследований, управляемы и протекают большей частью бессимптомно [55].

Включение рибоциклиба и других ингибиторов CDK4/6 показало значительный успех в лечении положительного по рецептору гормонов и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа как на ранних, так и на поздних стадиях РМЖ [32, 37]. Это послужило основанием для проведения дальнейших исследований

по применению рибоциклиба в адъювантном режиме при раннем РМЖ.

NATALEE – это исследование, оценивающее эффективность и безопасность рибоциклиба в сочетании с ЭТ по сравнению только с ЭТ у пациентов с ранним HR+ HER2- метастатическим РМЖ в адъювантном режиме. Оно представляет собой глобальное многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы с участием женщин, независимо от менопаузального статуса, и мужчин в возрасте старше 18 лет. В исследование включены пациенты с анатомическими стадиями.

Анатомическая стадия ПА.

1. N0:

1) II степень злокачественности и признаки высокого риска:

- Ki67>20%,
- оценка рецидива МЖ онкотипа DX≥26 или высокий генетический риск согласно геномному профилированию рисков;

2) III степень злокачественности.

2. N1.

Анатомическая стадия IIB: N0 или N1.

Анатомическая стадия III: N0, N1, N2, N3.

В исследовании принимали участие пациенты из 384 центров в 20 странах мира.

Стратификация при рандомизации включала анатомические стадии II и III, менопаузальный статус, получение предшествующей неадъювантной химиотерапии и географическое положение. Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 в исследовательскую группу для приема рибоциклиба в дозе 400 мг/день на протяжении 3 нед 28-дневного цикла в течение 3 лет в комбинации с НСИА, а у мужчин и женщин в пременопаузе – гозерелин 3,6 мг каждые 28 дней. Препараты-партнеры среди них представлены летрозолом 2,5 мг/день или анастрозолом 1 мг/день. Выбор препарата осуществляли на усмотрение врача. Продолжительность приема рибоциклиба составляла 36 мес, гормонотерапии – 5 лет и более. В эту группу включены 2549 пациентов.

Стандартную гормонотерапию ингибиторами ароматазы – летрозолом или анастрозолом – получали 2552 больных 2-й группы на протяжении 5 лет и более.

С 10 января 2019 по 20 апреля 2021 г. в указанное исследование рандомизирован 5101 пациент.

Первичной конечной точкой выбрана выживаемость без инвазивного заболевания. Вторичные конечные точки представлены БРВ, выживаемостью без отдаленных метастазов, ОВ, безопасностью и переносимостью, оценкой качества жизни по сообщению пациентов и фармакокинетика. Исследовательские конечные точки включали локорегионарную выживаемость без рецидивов, экспрессию генов и изменения в образцах циркулирующей опухолевой РНК и ДНК.

В декабре 2023 г. представлены данные финальной выживаемости без инвазивного заболевания (первичная конечная точка), зарегистрировано 509 событий по состоянию на 21 июля 2023 г. (табл. 2) [56].

При медиане времени наблюдения 33,3 мес рецидив заболевания в исследовательской группе, получающей рибоциклиб в сочетании с ингибиторами ароматазы, возник у 9,3% больных, тогда как среди лиц, получающих только ингибиторы ароматазы, – у 12,4%.

Независимый комитет пришел к выводу о том, что полученные результаты соответствуют критериям, демонстрирующим статистически и клинически значимую превосходящую эффективность применения рибоциклиба в комбинации с ЭТ у пациентов с ранним HR+ HER2- РМЖ.

Исследование показало, что добавление рибоциклиба к гормональной терапии ингибиторами ароматазы привело к значительному улучшению выживаемости без инвазивного заболевания (первичная конечная точка) по сравнению со стандартной гормонотерапией. Трехлетняя выживаемость без инвазивного заболевания составила 90,7% в группе рибоциклиба, тогда как у пациентов, получавших лечение

**Таблица 2. Состояние пациентов при оценке эффективности применения рибоциклиба в комбинации с НСИА**  
**Table 2. Condition of patients when evaluating the efficacy of ribociclib in combination with a nonsteroidal aromatase inhibitor**

Показатели	Рибоциклиб + НСИА n=2549, абс. (%)
Пациенты, продолжающие прием НСИА в группе рибоциклиб + НСИА	1914 (75,1)
Пациенты, продолжающие прием рибоциклиба	528 (20,7)
Пациенты, прекратившие прием рибоциклиба	1996 (78,3)
Пациенты, завершившие 3-летний курс рибоциклиба	1091 (42,8)
Пациенты, досрочно прекратившие прием рибоциклиба	905 (35,5)
Пациенты, прекратившие прием рибоциклиба из-за НЯ	49 (19,5)
Пациенты, продолжающие прием НСИА в контрольной группе	1748 (68,5)
Пациенты, прекратившие прием НСИА	693 (27,2)

ингибиторами ароматазы, – 87%, ОР 0,749 (95% ДИ 0,628–0,892);  $p < 0,0006$  [56]. Абсолютное преимущество выживаемости без инвазивного заболевания в исследовательской группе рибоциклиба в комбинации с НСИА через 3 года составило 3,1% (рис. 1).

Риск инвазивных заболеваний снижен на 25,1% за счет добавления рибоциклиба к ингибиторам ароматазы по сравнению только с гормонотерапией ингибиторами ароматазы [56]. Преимущество, в целом, было одинаковым для всех ключевых, заранее определенных подгрупп пациентов.

Абсолютное преимущество по выживаемости без отдаленных метастазов (вторичная конечная точка) в группе рибоциклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы через 3 года составило 2,7%. При этом риск развития отдаленного метастазирования снизился на 25,1% в исследовательской группе рибоциклиба в сочетании с ингибиторами ароматазы относительно лиц со стандартной гормонотерапией [56].

Трехлетняя продолжительность жизни без отдаленных метастазов у пациентов, принимающих рибоциклиб в комбинации с гормонами, составила 92,9%, тогда как у больных группы гормонотерапии – 90,2%, соответственно, различия статистически значимы, ОР 0,749 (95% ДИ 0,623–0,900);  $p = 0,0010$  (рис. 2) [56].

Данные по ОВ являются незрелыми: при медиане наблюдения 35,8 мес произошло менее 4% событий. ОВ через 3 года составила 97,0 и 96,1% соответственно (ОР 0,892; 95% ДИ 0,661–1,203) [56].

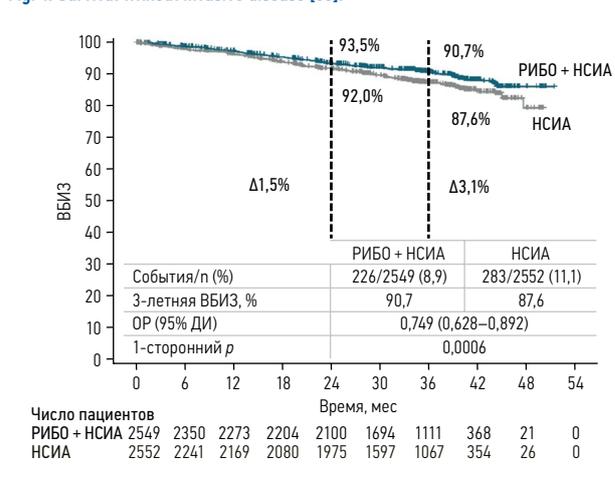
Основными побочными эффектами ингибиторов CDK4/6 являются угнетение костного мозга с развитием анемии, нейтропении и тромбоцитопении, а также желудочно-кишечная токсичность. Выявлены определенные частотные различия указанных НЯ. Так, нейтропения чаще всего наблюдается у пациентов, получающих палбоциклиб (66%) и рибоциклиб (60%). При абемациклибе она встречается у 22% больных. Медиана времени до начала первого эпизода нейтропении III степени и более составляет 28 дней, а средняя продолжительность – 7 дней [57]. Фебрильная нейтропения наблюдается крайне редко, составляя для палбоциклиба и рибоциклиба 2%, для абемациклиба – менее 1%.

Среди желудочно-кишечной токсичности следует отметить диарею различной степени, которая чаще регистрировалась у пациентов, получавших абемациклиб, чем рибоциклиб и палбоциклиб.

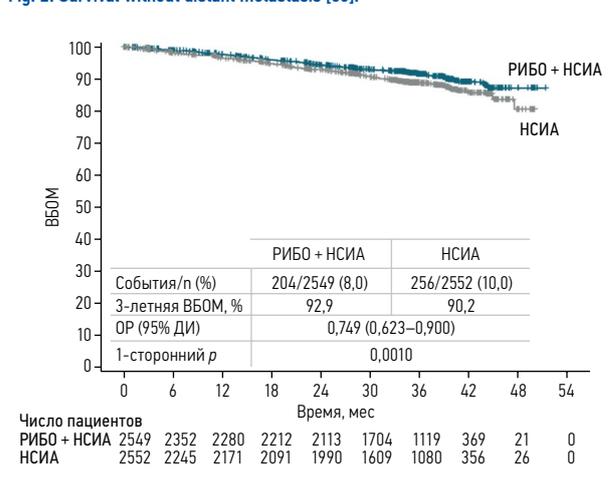
Медиана времени до начала диареи составляет 6 дней при средней продолжительности 6–8 дней. Ее наличие может негативно повлиять на всасывание препарата.

Среди рассмотренных препаратов только прием рибоциклиба может сопровождаться увеличением интервала QTc более 20 мс при рекомендуемых дозах. Это свидетельствует о том, что данное событие, скорее всего, специфично для рибоциклиба. В исследовании MONALEESA-2 в 3,3% случаев диагностировано удлинение QTc > 480 мс в комбинации

**Рис. 1. Выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ), NATALEE, 2023 г. [56].**  
**Fig. 1. Survival without invasive disease [56].**



**Рис. 2. Выживаемость без отдаленного метастазирования (ВБОМ), NATALEE, 2023 г. [56].**  
**Fig. 2. Survival without distant metastasis [56].**



с летрозолом, а в MONALEESA-7 сообщалось о более высокой частоте удлинения QTc > 60 мс от исходного уровня у больных, получающих рибоциклиб в сочетании с тамоксифеном (16%), относительно комбинации рибоциклиба и ингибиторов ароматазы – 7% [13].

Рибоциклиб в дозе 400 мг/сут являлся безопасным и хорошо переносился (табл. 3).

Наиболее частыми НЯ всех степеней в исследовательской группе рибоциклиба в сочетании с НСИА, по сравнению со стандартной гормонотерапией, приводящими к прекращению лечения, являлись поражения печени – в 8,9 и 0,1% соответственно, артралгии – 1,3 и 1,9% [58]. При этом большинство (19%) НЯ, послуживших причиной отмены рибоциклиба, произошли на ранних этапах лечения. В среднем время до прекращения приема исследуемого препарата составило 4 мес.

По сравнению с дозой рибоциклиба 600 мг/сут, применяемой для лечения распространенного РМЖ, доза 400 мг/сут в адъювантном режиме при раннем РМЖ показала меньший уровень дозозависимой токсичности в виде нейтропении и удлинения интервала QTc, частота которых представлена в табл. 4 [59].

Удлинение интервала QTcF более 500 мс наблюдалось редко как в группе пациентов, получавших рибоциклиб в сочетании с ингибиторами ароматазы, так и у лиц со стандартной гормонотерапией, получавших только ингибиторы ароматазы, составляя 0,1 и < 0,1% соответственно.

**Таблица 3. НЯ при приеме рибоциклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы в адъювантном режиме при HR+ HER2- раннем РМЖ, % [58]**  
**Table 3. Adverse events during therapy with ribociclib in combination with aromatase inhibitors in adjuvant mode in HR+ HER2- early BC, % [58]**

НЯ	Рибоциклиб + ингибиторы ароматазы, n=2524		Только ингибиторы ароматазы, n=2444	
	все	≥ III ст.	все	≥ III ст.
Нейтропения	62,1	43,8	4,5	0,8
Фебрильная нейтропения	0,3	0,3	–	–
Артралгия	36,5	1,0	42,5	1,3
Поражение печени	25,4	8,3	10,6	1,5
Тошнота	23,0	0,2	7,5	0,04
Удлинение интервала QTc	5,2	1,0	1,2	0,5
Электрокардиография, удлиненный интервал QT	4,2	0,2	0,7	–
Головная боль	22	0,4	16,5	0,2
Усталость	21,9	0,7	12,7	0,2
Диарея	14,2	0,6	5,4	0,1
Пневмонит	1,5	–	0,8	0,1
Венозная тромбоземболия	1,4	0,6	0,6	0,2

**Заключение**

Результаты исследования III фазы NATALEE свидетельствуют о том, что рибоциклиб в сочетании с НСИА является новой опцией для адъювантного лечения HR+ HER2- больных ранним РМЖ с высоким риском рецидива. Оно достигло своей основной конечной точки во втором промежуточном анализе эффективности, показав статистически и клинически значимое улучшение выживаемости без инвазивного заболевания при комбинированном приеме рибоциклиба и НСИА. Преимущество выживаемости без инвазивного заболевания отмечено во всех подгруппах пациентов.

Рандомизированное клиническое исследование III фазы NATALEE охватывает более широкую реальную популяцию пациентов с ранним HR+ HER2- РМЖ по сравнению с аналогичными исследованиями за счет включения больных с II–III анатомической стадией, а также при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах N0 при условии высокого риска [G3 или G2 в сочетании с Ki-67>20% или G2 при повышенном риске по данным геномного профилирования

**Таблица 4. Профиль безопасности рибоциклиба в дозе 400 мг по сравнению с 600 мг при раннем и распространенном РМЖ, %**  
**Table 4. Safety profile of ribociclib 400 mg versus 600 mg in early and advanced BC, %**

Показатели	NATALEE	MONALEESA (объединенное)
Нейтропения		
все степени	62	74
≥ III степень	44	60
Удлинение интервала QTc		
все степени	4,2	6,5
≥ III степень	0,2	1,2

(OncotypeDx, MammaPrint, PAM50, EndoPredict)]. Оно имеет самую длительную продолжительность лечения (36 мес) среди всех исследований по применению ингибиторов CDK4/6 на ранних стадиях заболевания.

Кроме того, проведенное исследование показало, что доза рибоциклиба 400 мг/сут является оптимальной с точки зрения переносимости и побочных эффектов, сохраняя при этом эффективность. Снижение дозы рибоциклиба до 400 мг/сут минимизирует дозозависимую токсичность без влияния на эффективность. Полученные результаты исследования NATALEE могут удовлетворить многие важные потребности в лечении HR+ HER2- раннего РМЖ и подтверждают, что рибоциклиб является препаратом выбора в популяции пациентов со стадией IА, IВ и III, включая больных N0 HR+ HER2- раннего РМЖ.

**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**

- Globocan cancer observatory. 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr>. Accessed: 09.09.2023.
- Dafni U, Tsourti Z, Alatsathianos I. Breast Cancer Statistics in the European Union: Incidence and Survival across European Countries. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(6):344–53. DOI:10.1159/000503219
- Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1216–35. DOI:10.1016/j.annonc.2021.06.023
- Gomis RR, Gawrzak S. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol*. 2017;11(1):62–78. DOI:10.1016/j.molonc.2016.09.009
- National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Accessed: 17.06.2022.
- National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (version 4.2020). Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Google Scholar. Accessed: 17.06.2022.
- Jakesz R, Greil R, Gnani M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(24):1845–53. DOI:10.1093/jnci/djm246
- Howell A. Adjuvant aromatase inhibitors for breast cancer. *Lancet*. 2005;366(9484):431–3. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67036-5
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634–57. DOI:10.1093/annonc/mdy192
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed On Endocrine Therapy – MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116–24. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.4782
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–72. DOI:10.1200/JCO.2018.78.9909
- Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5. DOI:10.1038/s41523-018-0097-z
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–15. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30292-4
- Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23:5218–24. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0754
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35:2875–84. DOI:10.1200/JCO.2017.73.7585
- Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638–46. DOI:10.1200/JCO.2017.75.6155

17. O'Leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(7):417–30. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.26
18. Santo L, Siu KT, Raje N. Targeting Cyclin-Dependent Kinases and Cell Cycle Progression in Human Cancers. *Semin Oncol*. 2015;42(6):788–800. DOI:10.1053/j.seminoncol.2015.09.024
19. Klein ME, Kovatcheva M, Davis LE, et al. CDK4/6 Inhibitors: The Mechanism of Action May Not Be as Simple as Once Thought. *Cancer Cell*. 2018;34(1):9–20. DOI:10.1016/j.ccell.2018.03.023
20. Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(4):19–24. DOI:10.1530/ERC-11-0112
21. Li H, Zheng B. Overexpression of the Ubiquitin-Specific Peptidase 9X-Linked (USP9X) Gene is Associated with Upregulation of Cyclin D1 (CCND1) and Downregulation of Cyclin-Dependent Inhibitor Kinase 1A (CDKN1A) in Breast Cancer Tissue and Cell Lines. *Med Sci Monit*. 2019;25:4207–16. DOI:10.12659/MSM.914742
22. Classon M, Harlow E. The retinoblastoma tumour suppressor in development and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(12):910–7. DOI:10.1038/nrc950
23. Ding L, Cao J, Lin W, et al. The Roles of Cyclin-Dependent Kinases in Cell-Cycle Progression and Therapeutic Strategies in Human Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):1960. DOI:10.3390/ijms21061960
24. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74. DOI:10.1016/j.cell.2011.02.013
25. Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(3):153–66. DOI:10.1038/nrc2602
26. Laurenti E, Frelin C, Xie S, et al. CDK6 levels regulate quiescence exit in human hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell*. 2015;16(3):302–13. DOI:10.1016/j.stem.2015.01.017
27. Chen P, Lee NV, Hu W, et al. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2273–81. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-16-0300
28. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–36. DOI:10.1056/NEJMoa1607303
29. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738–48. DOI:10.1056/NEJMoa1609709
30. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926–36. DOI:10.1056/NEJMoa1810527
31. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–24. DOI:10.1056/NEJMoa1911149
32. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, et al. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*. 2021;81(3):317–31. DOI:10.1007/s40265-020-01461-2
33. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942–50. DOI:10.1056/NEJMoa2114663
34. Finn R, Rugo H, Dieras V, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol*. 2022;40(17\_suppl.):LBA1003.
35. Goetz M. MONARCH 3: Final overall survival results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as first-line therapy in patients with HR+, HER2– advanced breast cancer. Presented at SABCS 2023 (December 06). GS01-12. Abstract 1643629. Available at: <http://www.sabcs.org>. Accessed: 13.09.2023.
36. Lu YS, Im SA, Colleoni M, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2– Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2022;28(5):851–9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3032
37. Yardley DA, Yap YS, Azim HA, et al. 205P Pooled exploratory analysis of survival in patients (pts) with HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC) and visceral metastases (mets) treated with ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) trials. *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl. 7):S629. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.239
38. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon PA, et al. Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States. *JAMA*. 2015;313(2):165–73. DOI:10.1001/jama.2014.17322
39. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836–46. DOI:10.1056/NEJMoa1701830
40. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol*. 2022;40(3):282–93. DOI:10.1200/JCO.21.02554
41. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(1):77–90. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00694-5
42. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2–, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987–98. DOI:10.1200/JCO.20.02514
43. Eli Lilly and Company release. Landmark 5-Year monarchE Outcome Data Demonstrate Verzenio® (abemaciclib)'s Long-Term Impact on Cancer Recurrence in High-Risk Early Breast Cancer. October 20, 2023. Available at: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/landmark-5-year-monarche-outcome-data-demonstrate-verzenio>. Accessed: 20.09.2023.
44. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant Abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study the monarchE study. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1571–81. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.015
45. Harbeck N, Rastogi P, O'Shaughnessy J, et al. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2–, high-risk early breast cancer: Results from a pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. *Ann Oncol*. 2023;34(S2):S1255–S56. DOI:10.1016/j.annonc.2023.10.007
46. Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2022;33(6):616–27. DOI:10.1016/j.annonc.2022.03.006
47. Hamilton EP, Kim JH, Eigelie N, et al. Efficacy and safety results by age in monarchE: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2–, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*. 2023;41(16\_suppl.):501. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.501
48. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):212–22. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30642-2
49. Kim S, Tiedt R, Loo A, et al. The potent and selective cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitor ribociclib (LEE011) is a versatile combination partner in preclinical cancer models. *Oncotarget*. 2018;9(81):35226–40. DOI:10.18632/oncotarget.26215
50. Spring LM, Scarpetti L, Niemierko A, et al. Phase II study of adjuvant endocrine therapy with CDK4/6 inhibitor, ribociclib, for localized ER+/HER2– breast cancer (LEADER, part 1). *Canc Res*. 2022;82(4\_Suppl.):P1-14-02-P1-14-02. DOI:10.1158/1538-7445.sabcs21-p1-14-02
51. Spring L, Griffin C, Isakoff SJ, et al. Phase II study of adjuvant endocrine therapy with CDK4/6 inhibitor, ribociclib, for localized ER+/HER2– breast cancer (LEADER). *J Clin Oncol*. 2020;38(15\_suppl.):531. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.531
52. Peuker CA, Yaghobramzi S, Grunert C, et al. Treatment with ribociclib shows favourable immunomodulatory effects in patients with hormone receptor-positive breast cancer—findings from the RIBECCA trial. *Eur J Cancer*. 2022;162:45–55. DOI:10.1016/j.ejca.2021.11.025
53. Rao P, Tullai J, Aspesi P, et al. Characterization of cancer cell lines made senescent by exposure to ribociclib, doxorubicin, or TGFβ1, and identification of genes required for entry into senescence and senescent cell survival. In: AACR Annual Meeting. 10–15 April and 17–21 May. 2021.
54. Riggio AI, Varley KE, Welm AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. *Br J Cancer*. 2021;124(1):13–26. DOI:10.1038/s41416-020-01161-4
55. Tripathy D, S-a IM, Colleoni M, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- and perimenopausal patients with HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) +/- ribociclib. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, 8–11, 2020.
56. Hortobagyi G. Ribociclib + Nonsteroidal Aromatase Inhibitor as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2– Early Breast Cancer: Final Invasive Disease – Free Survival Analysis From the NATALEE Trial. Presented at SABCS 2023. GS03-03. Available at: <http://www.sabcs.org>. Accessed: 12.12.2023.
57. Dieras V, Harbeck N, Joy AA, et al. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2– Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. *Oncologist*. 2019;24(12):1514–25. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0019
58. Slamon D, Stroyakovskiy D, Yardley D, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2– early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(17\_suppl.):LBA500. DOI:10.1200/JCO.2023.41.17\_suppl.LBA500
59. Burris HA, Chan A, Bardia A, et al. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 2021;125(5):679–86. DOI:10.1038/s41416-021-01415-9

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 30.10.2023

Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Использование гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина для улучшения регенерационных процессов в послеоперационной ране после секторальной резекции молочной железы

Р. М. Шабаетв<sup>✉1</sup>, С. А. Ходырев<sup>1</sup>, И. В. Колядина<sup>2,3</sup>, Д. А. Благовестнов<sup>2</sup>, П. М. Староконь<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России – филиал в Москве, Москва, Россия;

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

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обсуждение.** Основным методом хирургического лечения доброкачественных новообразований (ДНО) молочной железы (МЖ) является секторальная резекция. В качестве отрицательного момента данной операции можно назвать формирование остаточных полостей с накоплением серозно-геморрагического экссудата, способствующего развитию воспалительного процесса. Включение в программу послеоперационного лечения гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина (препарат Ксимедон) благоприятно влияет на течение регенерационного процесса и улучшает общие результаты лечения.

**Материалы и методы.** В исследование включена 101 пациентка. Всем выполнена секторальная резекция МЖ по поводу ДНО. Обследуемые пациентки отличались составом фармакотерапии послеоперационного периода. Их разделили на две группы в зависимости от приема гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина. В 1-ю группу вошли 52 (51,5%) пациентки, которым назначался гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин в комплексе лекарственной терапии сопровождения в предоперационном периоде за 2 ч до операции и в послеоперационном периоде с 1 по 7-е сутки включительно по 0,5 г 3 раза в сутки. Во 2-й группе, которую составили 49 (48,5%) пациенток, гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин не назначали.

**Результаты.** Анализ результатов лечения показал, что у пациенток 1-й группы, принимавших гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин по схеме, общие результаты лечения лучше. Соответственно, прием гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина положительно влияет на общие результаты лечения и повышает показатели качества жизни пациенток в послеоперационном периоде.

**Заключение.** Назначение в послеоперационном периоде гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина, обладающего протективным влиянием на клеточном уровне за счет мембраностабилизирующего, антиоксидантного, адаптогенного, антибактериального действий, является перспективным и способствует более благоприятному течению раневого процесса, что улучшает общие результаты хирургического лечения ДНО МЖ.

**Ключевые слова:** доброкачественное новообразование молочной железы, секторальная резекция молочной железы, качество жизни, гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин

**Для цитирования:** Шабаетв Р. М., Ходырев С. А., Колядина И. В., Благовестнов Д. А., Староконь П. М. Использование гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина для улучшения регенерационных процессов в послеоперационной ране после секторальной резекции молочной железы. Современная Онкология. 2023;25(4):440–446. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202516

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Шабаетв Рамис Маратович** – канд. мед. наук, науч. сотр. каф. хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики ФГБВОУ «ВМА им. С. М. Кирова» – филиала в Москве. E-mail: kampramis@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0428-7454; SPIN-код: 6445-0472

**Ramis M. Shabaev** – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy – branch in Moscow. E-mail: kampramis@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0428-7454; SPIN code: 6445-0472

**Ходырев Сергей Анатольевич** – науч. сотр. каф. хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики ФГБВОУ «ВМА им. С. М. Кирова» – филиала в Москве. ORCID: 0000-0002-9101-6029

**Sergey A. Khodyrev** – Research Officer, Kirov Military Medical Academy – branch in Moscow. ORCID: 0000-0002-9101-6029

**Колядина Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ФГБУ «НИИЦ АГП им. акад. В. И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

**Irina V. Kolyadina** – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

**Благовестнов Дмитрий Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неотложной и общей хирургии им. проф. А. С. Ермолова ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sklifkafedra@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5724-6034; SPIN-код: 2001-7421; Author ID: 553805

**Dmitry A. Blagovestnov** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sklifkafedra@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5724-6034; SPIN code: 2001-7421; Author ID: 553805

**Староконь Павел Михайлович** – д-р мед. наук, проф., ст. преподаватель каф. хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики ФГБВОУ «ВМА им. С. М. Кирова» – филиала в Москве, заслуженный врач РФ. E-mail: oldhorse.pm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6512-9361

**Pavel M. Starokon** – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy – branch in Moscow. E-mail: oldhorse.pm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6512-9361

# The use of hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine to improve regeneration processes in a postoperative wound after sectoral resection of the breast

Ramis M. Shabaev<sup>✉1</sup>, Sergey A. Khodyrev<sup>1</sup>, Irina V. Kolyadina<sup>2,3</sup>, Dmitry A. Blagovestnov<sup>2</sup>, Pavel M. Starokon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kirov Military Medical Academy – branch in Moscow, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Partial mastectomy is the method of choice for the surgical treatment of benign neoplasms (BN) of the breast. The drawback of this technique is the occurrence of residual cavities with the accumulation of serous and hemorrhagic exudate, promoting inflammation. Hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine (Ximedon) in the postoperative treatment improves the healing and overall treatment outcomes.

**Materials and methods.** The study included 101 patients. All of them had a partial mastectomy for the BN. The study patients received different pharmacotherapy in the postoperative period. They were divided into two groups depending on the use of hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine. Group 1 included 52 (51.5%) patients who received hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine 2 hours before surgery and 0.5 g on days 1 to 7 in the postoperative period. Group 2 included 49 (48.5%) patients who had not received hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine.

**Results.** Analysis of treatment outcomes showed that in group 1 patients receiving hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine, the overall treatment results were better. Therefore, hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine improved overall treatment outcomes and increased patients' quality of life in the postoperative period.

**Conclusion.** The use of hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine in the postoperative period, which has a protective effect at the cellular level due to membrane-stabilizing, antioxidant, adaptogenic, and antibacterial properties, is promising and improves wound healing, thus improving the overall results of surgical treatment of breast BNs.

**Keywords:** benign neoplasm of the breast, partial mastectomy, quality of life, hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine

**For citation:** Shabaev RM, Khodyrev SA, Kolyadina IV, Blagovestnov DA, Starokon PM. The use of hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine to improve regeneration processes in a postoperative wound after sectoral resection of the breast. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4): 440–446. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202516

## Введение

При доброкачественных новообразованиях (ДНО) молочных желез (МЖ) основным методом лечения является хирургический, а именно секторальная резекция (СР). В качестве негативных моментов СР можно назвать образование дефицита тканей с локальным нарушением путей лимфо- и кровоотока в прилежащих тканях, формирование остаточной полости, в просвет которой происходит истечение или пропотевание крови и лимфатической жидкости. Любое инвазивное вмешательство по удалению патологических скоплений жидкости сопряжено с риском развития других осложнений (инфицирование, кровотечение), что негативно влияет на общий исход хирургического лечения, эстетический вид МЖ, а также увеличивает длительность пребывания в стационаре. Все перечисленное является важным фактором снижения показателей качества жизни (КЖ) и психоэмоционального состояния женщин (ПЭС).

Известные способы предотвращения скопления жидкости в послеоперационной ране (ПР), ее инфицирования не позволяют достичь желаемого результата. В частности, способ профилактики инфицирования операционной области с использованием антибиотиков [1] не оказывает влияния на воспалительную реакцию местных тканей на инородное тело (резиновый выпускник, сетчатый эндопротез, силиконовый имплант, шовный материал), являющуюся одной из причин возникновения сером, асептического инфильтрата. Облитерация «мертвого пространства» с помощью тканевых сеалентов (фибриновый клей, тромбин, тромбодитарный клей) [2, 3] также не воздействует на воспалительную реакцию местных тканей, а сами по себе вводимые тканевые сеаленты после полимеризации становятся инородным телом. Кроме того, белковый состав сеалентов ассоциирован с возможностью индивидуальной непереносимости данных препаратов у пациенток.

При использовании способа профилактики раневых осложнений путем применения комплекса аутологичных цитокинов, культивируемых с 5 млн ЕД интерлейкина (ИЛ)-2 и вводимых подкожно для создания инфильтрационного вала в перивульнарной области<sup>1</sup>, происходит излишняя травматизация кожных покровов, в операционной ране нарушаются кровообращение и лимфоотток, затрудняется нормальное передвижение тканевой жидкости, а вместе с ней и лекарственного препарата.

В другом способе стимуляции заживления ПР МЖ в качестве стимулятора процессов заживления авторы предлагают использовать биологическую добавку Лавиокард+, в состав которой входят антиоксиданты дигидрохверцетин и аскорбиновая кислота [4]. При ее использовании регулируются процессы пероксидации и активации собственной антиоксидантной защиты тканей, что способствует коррекции нарушений гомеостаза и улучшению репаративных процессов в ПР.

При применении метилурацила, препарата пиримидинового ряда [5], отмечены низкий стимулирующий эффект процессов заживления тканевых дефектов, слабое противовоспалительное действие и влияние на повышение неспецифической резистентности организма к инфекции. Недостатками его применения являются возможные побочные явления и противопоказания [6].

Перечисленные варианты использования лекарственных средств для стимуляции заживления ПР, несмотря на их многообразие, обладают низкой эффективностью и вероятностью возникновения аллергической реакции. Некоторые способы применения лекарственных средств для повышения репаративных процессов являются дорогостоящими и малодоступными для широкого использования.

**Цель исследования** – создать условия для улучшения репаративных процессов в послеоперационной ране после СР МЖ.

<sup>1</sup>Коновалов А.А., Алексеев А.М., Чурляев Ю.А. и др. Способ профилактики гнойных осложнений послеоперационных ран и лечения инфицированных послеоперационных ран без нагноения. Патент РФ №2394602, бюл. №20 от 20.07.2010.

## Материалы и методы

В 2020–2022 гг. проведен проспективный анализ результатов лечения 101 пациентки. Всем им выполнена СР МЖ по поводу ДНО. Все они находились на стационарном лечении в профильном отделении. Программа обследования включала сбор анамнеза, осмотр, пальпацию, оценку клинической симптоматики, результатов инструментальных исследований, морфологическую верификацию с целью исключения злокачественного характера новообразования. Все исследования в обязательном порядке выполнялись строго с 5 по 9-й день менструального цикла. Обоснование окончательного клинического диагноза проводилось по результатам клинического, лабораторного, цитологического, рентгенологического и ультразвукового исследований.

Критерии включения в исследование: наличие ДНО МЖ, отрицательная динамика в виде увеличения размеров и структуры новообразования; неясность морфологической структуры новообразования МЖ, риск озлокачествления; канцерофобия, желание пациентки избавиться от патологии МЖ.

Критерии исключения: наличие злокачественного новообразования МЖ; наличие тяжелых хронических заболеваний; наличие противопоказаний для применения гидроксидиметилдигидропиримидина – препарата Ксимедон (гиперчувствительность к препарату, острый и хронический лейкозы, эритремия, детский возраст до 18 лет, беременность, период лактации; нежелание участвовать в данном исследовании).

Основным способом хирургического лечения ДНО МЖ на протяжении многих лет остается СР МЖ, заключающаяся в удалении фрагмента железистой ткани МЖ, содержащего одно (киста, фиброаденома, аденома, внутрипротоковая папиллома) или несколько новообразований. Данное оперативное пособие также рекомендуется выполнять при выявлении атипичической протоковой гиперплазии, плоской эпителиальной гиперплазии, дольковой эпителиальной гиперплазии, долькового рака *in situ*, радиального рубца с атипией. Хирургическое лечение кист МЖ рекомендуется проводить при наличии пристеночных разрастаний, выраженной пролиферации эпителии выстилки кисты и атипии клеток по данным цитологического исследования содержимого кисты после пункционной тонкоигльной аспирационной биопсии. Пациенткам из группы BI-RADS I–III с односторонними, персистирующими, спонтанными выделениями из млечного протока МЖ серозного, серозно-геморрагического или геморрагического характера рекомендуется пирамидальное иссечение протока [7].

СР МЖ выполняется преимущественно в 1-й половине менструального цикла. Предварительно проводятся лабораторные, инструментальные исследования. За сутки до операции или непосредственно перед ней методом ультразвукового исследования производится разметка локализации новообразования в МЖ. Предоперационная подготовка включает назначение седативных препаратов (гидроксизин вечером перед операцией и утром за 2 ч до нее), антибиотикопрофилактику (антибиотик широкого спектра действия за 1 ч до операции), профилактику тромбоемболических осложнений (низкомолекулярный гепарин за 12 ч до операции, компрессионный трикотаж на нижние конечности) [8].

Обследуемые группы пациенток отличались составом фармакотерапии послеоперационного периода.

В 1-ю группу вошли 52 (51,5%) пациентки, которым назначался гидроксидиметилдигидропиримидин в комплексе лекарственной терапии сопровождения в предоперационном периоде за 2 ч до операции и в послеоперационном периоде с 1 до 7-х суток включительно по 0,5 г 3 раза в сутки<sup>2</sup>. Во 2-ю группу вошли 49 (48,5%) пациенток, которым гидроксидиметилдигидропиримидин не назначали.

Возраст пациенток находился в диапазоне 20–60 лет. В подавляющем большинстве они находились в трудоспособном и репродуктивном возрасте.

Использованная схема приема гидроксидиметилдигидропиримидина в раннем послеоперационном периоде до 7-х суток включительно по 0,5 г 3 раза в день обоснована тем, что желаемый эффект данного лекарственного препарата наиболее полно проявляется в первые 5–7 дней после операции. На таком фоне заживление ран и формирование рубца происходят значительно быстрее, менее выражено разрастание грануляционной ткани, раньше запускается процесс коллагеногенеза. Многими исследователями отмечено, что прочность рубца с 5-х суток после начала приема препарата достоверно выше, чем в контроле. Заживление ожоговых ран, трофических язв также происходит быстрее [9, 10]. Другой немаловажной способностью гидроксидиметилдигидропиримидина является его регулирующее воздействие на воспалительный процесс [11]. При этом гидроксидиметилдигидропиримидин не меняет этапности заживления ран, наблюдаются те же фазы раневого процесса, но со значительным их укорочением [12, 13]. В I фазе воспаления гидроксидиметилдигидропиримидин оказывает протективное воздействие на клеточном уровне за счет мембраностабилизирующего, антиоксидантного, адаптогенного, антибактериального действий. Гидроксидиметилдигидропиримидин препятствует большинству некробиотических процессов фазы альтерации, а также этот период значительно уменьшается [11]. Во II фазе воспаления препарат оказывает выраженное противоотечное действие, улучшает микроциркуляцию, а период экссудации резко укорачивается. Положительный эффект препарата в фазе пролиферации проявляется в виде более ранней активации коллагеногенеза, активной васкуляризации, ускоренной эпителизации зоны шва. Положительное влияние гидроксидиметилдигидропиримидина на тканевое сосудистое русло обусловлено ликвидацией внутрисосудистого стаза, спазма артериол, пареза венул, ускорением кровотока, нормализацией соотношения свертывающей и антикоагулянтной систем [10].

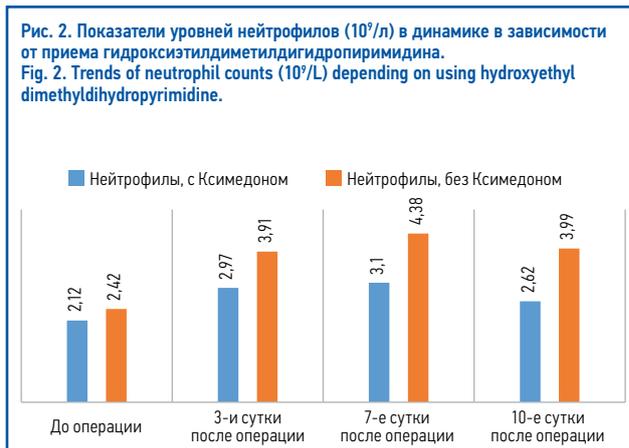
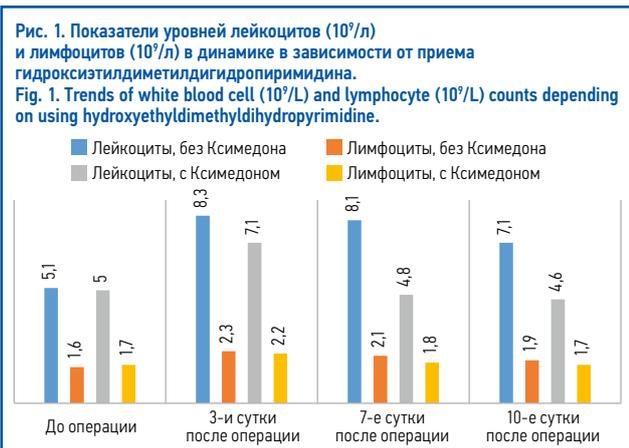
Необходимо учитывать, что предложенная дозировка гидроксидиметилдигидропиримидина (по 0,5 г 3 раза в сутки) обусловлена тем, что площадь раневой поверхности относительно невелика по сравнению с другими операционными вмешательствами, при которых ранее он применялся в более высоких дозировках. До настоящего времени гидроксидиметилдигидропиримидин для оптимизации регенерационных процессов в ПР после СР МЖ не использовался.

Эффективность применения гидроксидиметилдигидропиримидина оценивалась по уровню показателей лейкоцитов, лимфоцитов, их процентному соотношению, уровню фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6 в периферической крови в динамике за 2 ч до операции, а также на 3, 7 и 10-е сутки после операции. Выбор данных показателей обусловлен их информативностью в плане оценки выраженности воспалительной реакции организма в ответ на операционную травму и доступностью в многопрофильном стационаре.

Для обработки полученных данных применяли программу StatSoft Statistica 12. Применен 95% доверительный интервал.

В рамках исследования проведена оценка показателей КЖ женщин, перенесших СР МЖ в зависимости от приема гидроксидиметилдигидропиримидина с применением опросника MOSSF-36 (Short Form, русскоязычная версия), который содержит 36 вопросов, охватывающих 8 категорий КЖ. Все шкалы опросника объединены в 2 суммарных измерения – физический компонент здоровья (с первой по четвертую шкалу) и психический (с пятой по восьмую шкалу). Пациентки заполняли анкеты самостоятельно перед операцией и через 6 мес после проведенного лечения [14].

<sup>2</sup>Шабает Р.М., Староконь П.М., Ходырев С.А. и др. Способ оптимизации регенерационных процессов в послеоперационной ране после секторальной резекции молочной железы. Патент ФИПС РФ №2792555 от 22.03.2023.



**Результаты и обсуждение**

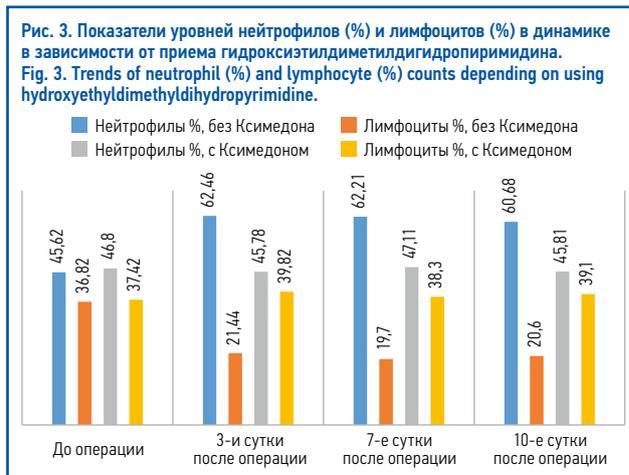
В 1-й группе (n=52, 51,5%) средний возраст пациенток составил  $40,1 \pm 1,3$  года, во 2-й (n=49, 48,5%) –  $41,3 \pm 1,1$  года. Средний срок с момента выявления ДНО МЖ до начала лечения составил  $2,3 \pm 0,4$  года. Более 80% пациенток, вошедших в исследование, находились в трудоспособном возрасте. Всем включенным в исследование пациенткам резекционный этап выполнялся в объеме СР МЖ через периареолярный доступ. При этом соблюдались принципы онкорадикализма (новообразование МЖ удалялось в пределах здоровых тканей). Операционная рана ушивалась послойно: первым рядом узловых швов сопоставлялись фрагменты железистой ткани рассасывающей нитью 3–0; вторым рядом узловых швов ушивалась подкожная клетчатка аналогичной нитью, при этом в рану устанавливался резиновый выпускник в целях контроля гемостаза; третьим рядом узловых швов ушивалась кожа рассасывающейся монофиламентной нитью 3–0.

Причинами выполнения СР МЖ среди пациенток 1-й группы являлись: в 29 (28,7%) случаях – фиброаденома МЖ, из которых у 13 (12,9%) пациенток – в правой МЖ, у 16 (15,8%) – в левой МЖ; в 17 случаях (16,8%) – киста с пристеночным компонентом, из которых у 11 (10,9%) пациенток – в левой МЖ, у 6 (5,9%) – в правой МЖ; в 3 (2,9%) случаях – аденома МЖ, из которых у 2 (1,9%) пациенток – в левой МЖ, у 1 (0,9%) – в правой МЖ; в 2 (1,9%) случаях – внутрипротоковая папиллома правой МЖ; в 1 (0,9%) случае – множественные кальцинаты в левой МЖ. Причинами выполнения СР МЖ среди пациенток 2-й группы являлись: в 26 (25,7%) случаях – фиброаденома в МЖ; в 12 (11,9%) случаях – киста МЖ с пристеночным компонентом; в 1 (0,9%) случае – аденома левой МЖ; в 10 (9,9%) случаях – внутрипротоковая папиллома, из которых у 6 (5,9%) пациенток – в левой МЖ, у 4 (3,9%) – в правой МЖ.

Проанализировав локализацию выполненных СР МЖ, можно сделать вывод о том, что топографически патологический процесс чаще располагался в левой железе. Вероятнее всего, это связано с грудным вскармливанием, так как женщины кормят малыша преимущественно правой грудью, что способствует оптимальным морфофункциональным перестройкам железистой ткани правой МЖ в период лактации.

При анализе показателей уровня лимфоцитов за 2 ч перед операцией, а также на 3, 7, 10-е сутки раннего послеоперационного периода не выявлено существенных различий между группами (рис. 1).

Однако при оценке показателей лейкоцитов за 2 ч перед операцией, а также на 7 и 10-е сутки раннего послеоперационного периода выявлены значительные различия между двумя группами. В 1-й группе на 7-е сутки после операции средний показатель уровня лейкоцитов составил  $4,86 \times 10^9/l$ , средний показатель уровня лимфоцитов –  $1,84 \times 10^9/l$ . Во 2-й группе на 7-е сутки после операции средний уровень лейкоцитов составил  $8,14 \times 10^9/l$ , что на ~40% выше среднего показателя 1-й группы, а средний показатель уровня лимфоцитов в общем анализе крови во 2-й группе равнялся  $2,15 \times 10^9/l$ .



Подобная разница среднего показателя уровня лейкоцитов между исследуемыми группами наблюдалась и на 10-е сутки после операции (см. рис. 1).

При оценке показателей нейтрофилов (рис. 2) после оперативного лечения на 3, 7, 10-е сутки также отмечены различия между группами. Нейтрофилы являются основными фагоцитами кровотока, но в ходе острого воспаления интенсивно мигрируют в очаг воспаления.

Во 2-й группе на 3-е сутки после операции средний уровень нейтрофилов составил  $3,91 \times 10^9/l$ , что на ~30% выше среднего показателя в 1-й. Аналогичную тенденцию соотношения нейтрофилов между исследуемыми группами наблюдали на 10-е сутки после операции. Более высокие показатели нейтрофилов во 2-й группе свидетельствуют о более выраженной фазе воспаления после операции.

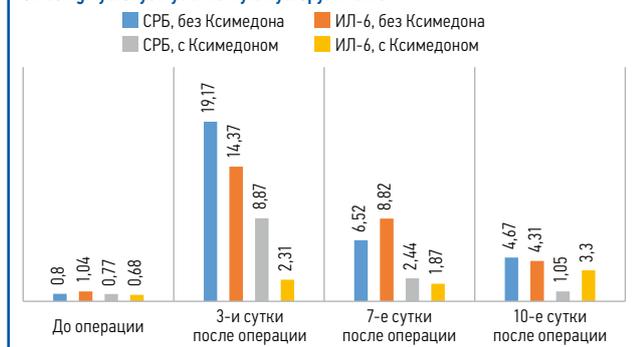
Лимфоциты – главные клетки иммунной системы, обеспечивающие гуморальный иммунитет (выработку антител), клеточный иммунитет (контактное взаимодействие с клетками-мишенями), а также регулирующие деятельность клеток других типов. Лимфопения достаточно часто является предиктором неблагоприятного прогноза, сопряженного с повышенным риском инфицирования ПР и активацией условно-патогенной микрофлоры, а при наличии сопутствующей нейтрофилии риск возникновения ранних послеоперационных осложнений увеличивается значительно. При оценке показателей нейтрофилов и лимфоцитов в процентном соотношении после оперативного лечения на 3, 7, 10-е сутки отмечены значительные различия между показателями обеих групп (рис. 3).

В 1-й группе на 3-е сутки после операции средний уровень нейтрофилов в процентном соотношении составил 45,78%, а во 2-й – 62,46%. Средний показатель уровня лимфоцитов в периферической крови во 2-й группе на 3-и сутки после операции составил 21,44%, а в 1-й – 39,82%. Подобную тенденцию процентного соотношения уровней нейтрофилов

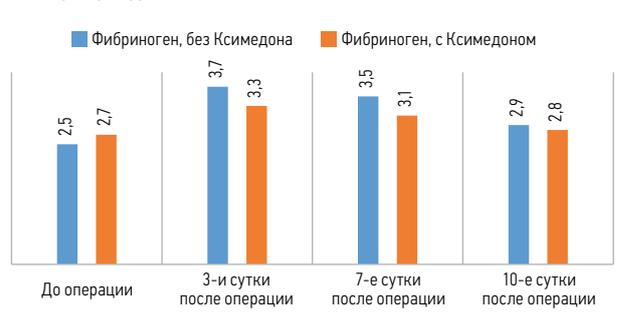
**Таблица 1. Показатели соотношения нейтрофилов (%) и лимфоцитов (%) в периферической крови на конкретном сроке, до и после операции**  
Table 1. Peripheral blood neutrophil (%) /lymphocyte (%) ratio at a specific period, before and after surgery

Группы	Показатели	До операции	3-е сутки после операции	7-е сутки после операции	10-е сутки после операции
1	Нейтрофилы	46,8	45,78	47,11	45,81
	Лимфоциты	37,42	39,82	38,3	39,1
2	Нейтрофилы	45,62	62,46	62,21	60,68
	Лимфоциты	36,82	21,44	19,7	20,6

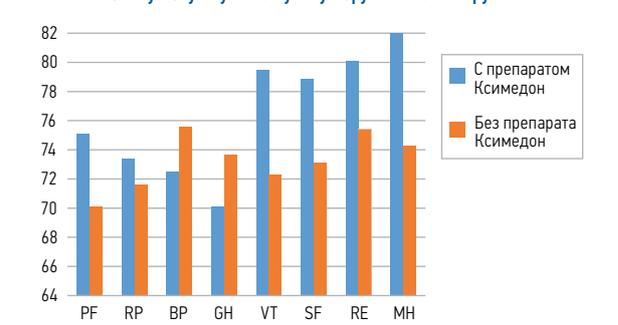
**Рис. 4. Показатели СРБ (мг/л) и ИЛ-6 (пг/мл) в динамике в зависимости от приема гидроксизтилдиметилдигидропиримидина.**  
Fig. 4. Trends of C-reactive protein (mg/L) and interleukin-6 (pg/mL) depending on using hydroxyethyl dimethylidihydropyrimidine.



**Рис. 5. Показатели уровня фибриногена (г/л) в динамике в зависимости от приема гидроксизтилдиметилдигидропиримидина.**  
Fig. 5. Trends of fibrinogen (g/L) depending on using hydroxyethyl-dimethylidihydropyrimidine.



**Рис. 6. Показатели КЖ женщин после оперативного лечения без терапии сопровождения гидроксизтилдиметилдигидропиримидином и с применением препарата.**  
Fig. 6. Quality of life (QoL) indicators of female patients after surgical treatment with and without hydroxyethyl dimethylidihydropyrimidine therapy.



и лимфоцитов между исследуемыми группами наблюдали на 7 и 10-е сутки после операции (табл. 1).

При сопоставлении полученных данных становится очевидным отсутствие резких колебаний в показателях нейтрофилов и лимфоцитов на фоне приема гидроксизтилдиметилдигидропиримидина в раннем послеоперационном периоде, что объясняет меньшее количество осложнений со стороны операционной раны.

При оценке показателей СРБ и ИЛ-6, являющихся медиаторами острой фазы воспаления, после операции выявлена тенденция в виде менее выраженной воспалительной реакции у пациенток на фоне приема гидроксизтилдиметилдигидропиримидина (рис. 4).

Так, в 1-й группе на 3-и сутки после операции средний показатель СРБ составил 8,87 мг/л, ИЛ-6 – 2,31 пг/мл. Во 2-й группе на 3-и сутки после операции средний показатель СРБ составил 19,17 мг/л (на 53% выше показателя в 1-й группе), ИЛ-6 – 14,37 пг/мл (на 87% выше показателя в 1-й группе). Такие показатели указывают на наличие более выраженного воспаления у пациенток 2-й группы (см. табл. 1).

При анализе уровня фибриногена (маркера воспаления и некроза тканей, одного из основных белков острой фазы воспаления) отмечен менее значимый рост его показателей в острую фазу воспалительного процесса на 3–5-й день после хирургической агрессии (рис. 5).

В 1-й группе на 3-и сутки после операции средний показатель уровня фибриногена составил 3,3 г/л, во 2-й – 3,7 г/л, что на 11% выше.

Показанием для удаления резинového выпускника из ПР являлось отсутствие признаков кровотечения. Прием гидроксизтилдиметилдигидропиримидина позволил сократить сроки удаления выпускника [13 (25%) пациенткам резинový выпускник удален в 1-е сутки после операции], а в некоторых случаях [39 (75%) пациенток] – отказаться от его установки. Необходимо отметить, что всем пациенткам (100%) 1-й группы не требовалось дальнейшее пункционное ведение ПР, что повлияло на уменьшение риска возможных осложнений.

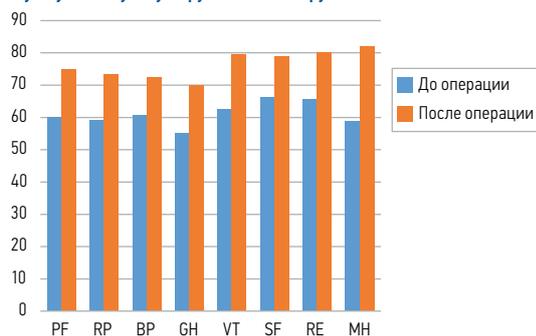
Во 2-й группе 38 (76%) пациенткам резинový выпускник удален в 1-е сутки после операции, 11 (23%) – на 2-е сутки после операции, 28 (свыше 57%) в последующем потребовалось пункционное ведение зоны операции в течение 7–30 дней послеоперационного периода.

**Таблица 2. Показатели КЖ женщин с доброкачественной дисплазией МЖ до и после оперативного лечения (M±m)**  
Table 2. QoL of female patients with benign mammary dysplasia before and after surgery (M±m)

Период лечения		До операции		После операции	
Группы		1-я группа (n=52)	2-я группа (n=49)	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=49)
PH	Физическое функционирование (PF)	60,2±1,1	63,1±0,8	75,1±1,8	70,1±1,5
	Ролевое физическое функционирование (RP)	59,2±0,4	60,5±0,3	73,4±0,5	71,6±0,7
	Болевой синдром (BP)	60,7±0,8	57,9±1,1	72,5±0,9	75,6±1,1
	Общее здоровье (GH)	55,3±0,8	54,1±1,1	70,1±1,2	73,7±1,3
MH	Жизнеспособность (VT)	62,5±0,5	61,5±0,9	79,5±3,5	72,3±0,7
	Социальное функционирование (SF)	66,3±0,3	67,5±0,5	78,9±1,9	73,1±2,1
	Эмоциональное функционирование (RE)	65,8±3,1	58,3±2,1	80,1±1,7	75,4±1,5
	Психологическое здоровье (MH)	58,9±1,3	55,1±1,1	82,0±2,9	74,3±2,5

**Примечание.** Различия показателей между 1 и 2-й группами до и после операции имеют статистическую значимость (p<0,05).

Рис. 7. Показатели КЖ пациенток до и после СР МЖ на фоне приема гидроксэтилдиметилдигидропиримидина.  
Fig. 7. QoL of female patients before and after the partial mastectomy during hydroxyethyl-dimethyl-dihydropyrimidine therapy.



Необходимо отметить, что частые пункции зоны операции у пациенток 2-й группы с целью эвакуации раневого содержимого сопровождаются риском осложнений в раннем послеоперационном периоде (кровотечение, инфицирование раны), что в дальнейшем негативно сказывается на показателях КЖ и ПЭС. У пациенток 1-й группы не потребовались хирургические манипуляции в раннем послеоперационном периоде, что снизило риск возможных хирургических осложнений.

Показатели КЖ являются наиболее объективными и достоверными в плане оценки эффективности проводимого оперативного пособия, того или иного способа лечения. В соответствии с опросником MOSSF-36 показатели КЖ позволили объективизировать степень влияния приема гидроксэтилдиметилдигидропиримидина в лекарственной терапии сопровождения после СР МЖ на физическое и психологическое благополучие пациенток. Прежде всего это достигается путем предотвращения накопления серозно-геморрагического отделяемого в ране с возможным переходом в воспалительный процесс [15].

При анализе показателей КЖ до операции у пациенток обеих групп не выявлено значимой разницы в физическом и психологическом компонентах здоровья. ПЭС пациенток отмечалось примерно на одном уровне (рис. 6).

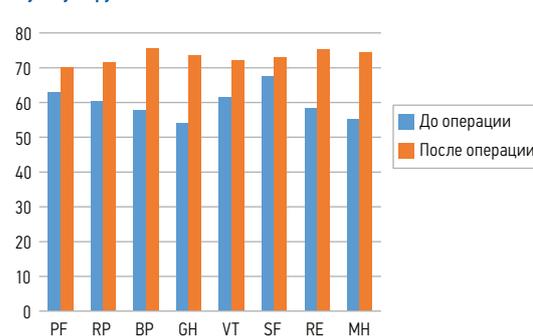
При изучении показателей КЖ после оперативного лечения выявлены более высокие показатели как физического (РН), так и психического компонента (МН) в обеих исследуемых группах (табл. 2).

Необходимо отметить, что показатели КЖ у пациенток в 1-й группе были выше, чем во 2-й. Так, показатели социального функционирования (SF) во 2-й группе ( $73,1 \pm 2,1$  балла) являлись достоверно ниже, чем в 1-й ( $78,9 \pm 1,9$  балла). Такое соотношение может свидетельствовать об ограничении социальных контактов, снижении уровня общения среди пациенток 2-й группы. Установлено достоверное отличие показателей психического здоровья между пациентками двух групп. В частности, в 1-й группе показатель психического здоровья составил  $82,0 \pm 2,9$  балла, в то время как во 2-й он был значительно ниже –  $74,3 \pm 2,5$  балла. Это свидетельствует о присутствии тревожных, депрессивных переживаний у пациенток 2-й группы.

Прием гидроксэтилдиметилдигидропиримидина положительно влияет на общие результаты лечения и повышает показатели КЖ пациенток в послеоперационном периоде (рис. 7).

Во 2-й группе 28 пациенткам в послеоперационном периоде проводилась пункционная эвакуация серозно-геморрагического отделяемого из зоны операции в течение

Рис. 8. Показатели КЖ женщин до и после оперативного лечения без использования гидроксэтилдиметилдигидропиримидина.  
Fig. 8. QoL of female patients before and after surgery without hydroxyethyl-dimethyl-dihydropyrimidine.



3–10 дней. Наличие более грубых рубцовых изменений после проведенного оперативного лечения на МЖ отражалось на показателях КЖ пациенток исследуемой группы (рис. 6, 8).

### Заключение

Применение современных хирургических способов ушивания образовавшихся полостей после удаления фрагмента железистой ткани МЖ с новообразованием не позволяет оперирующему хирургу быть достаточно удовлетворенным результатами раннего послеоперационного периода. Скопление раневого экссудата в межклеточных пространствах в 1-е сутки после операции нередко может стать причиной развития воспалительного процесса. Влияние на регенерационные процессы в послеоперационном периоде путем назначения терапии сопровождения является действенным методом профилактики ранних осложнений. Назначение в послеоперационном периоде гидроксэтилдиметилдигидропиримидина, обладающего протективным влиянием на клеточном уровне за счет мембраностабилизирующего, антиоксидантного, адаптогенного, антибактериального действий, является перспективным и способствует более благоприятному течению раневого процесса, что улучшает общие результаты хирургического лечения ДНО МЖ.

**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.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Козлов С.Н., Козлов П.С. Антибактериальные препараты в клинической практике: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Kozlov SN, Kozlov PS. Antibacterial drugs in clinical practice: a handbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian)].
2. Bercial ME, Neto MS, Calil JA, et al. Suction drains, quilting sutures, and fibrin sealant in the prevention of seroma formation in abdominoplasty: which is the best strategy? *Aesthetic Plast Surg.* 2012;36(2):370-3. DOI:10.1007/s00266-011-9807-8

3. Bullocks J, Basu CB, Hsu P, Singer R. Prevention of Hematomas and Seromas. *Semin Plast Surg.* 2006;20(4):233-40. DOI:10.1055/s-2006-951581
4. Иванов В.Г., Семиглазов В.Ф., Криворотко П.Ф., Селезнев И.К. Современные аспекты вакуумного дренирования ран после операций на молочной железе. *Анналы хирургии.* 2006;1:34-6 [Ivanov VG, Semiglazov VF, Krivorot'ko PF, Seleznev IK. Sovremennye aspekty vakuumnogo drenirovaniia ran posle operatsii na molochnoi zheleze. *Annaly khirurgii.* 2006;1:34-6 (in Russian)].
5. Билич Г.Л. Стимуляция регенерации и защитных механизмов в детской хирургии. М.: Медицина, 1976 [Bilich GL. Stimulatsiia regeneratsii i zashchitnykh mekhanizmov v detskoj khirurgii. Moscow: Meditsina, 1976 (in Russian)].
6. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Аверьянов М.Ю., Резник В.С. Ксимедон в клинической практике. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001 [Izmailov SG, Izmailov GA, Aver'ianov MI, Reznik VS. Ksimedon v klinicheskoi praktike. N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2001 (in Russian)].
7. Клинические рекомендации. Доброкачественная дисплазия молочной железы – 2020 (02.11.2020). Утверждены Минздравом РФ. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/598\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/598_1). Ссылка активна на 15.01.2023 [Klinicheskie rekomendatsii. Dobrokachestvennaia displaziia molochnoi zhelezy – 2020 (02.11.2020). Uтверzhdeny Minzdravom RF. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/598\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/598_1). Accessed: 15.01.2023 (in Russian)].
8. Староконь П.М., Шабает Р.М. Результаты хирургического лечения фиброзно-кистозной мастопатии. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;4:11 [Starokon PM, Shabaev RM. The results of surgical treatment of fibrocystic breast disease. *Modern Problems of Science and Education.* 2019;4:11 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.29006
9. Измайлов С.Г., Лукоянычев Е.Е., Леонтьев А.Е., Евсюков Д.А. Роль Ксимедона в предупреждении местных осложнений при протезирующей пластике живота при грыжах. В: Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. Ярославль, 2020; с. 490-2 [Izmailov SG, Lukoianychyev EE, Leont'ev AE, Evsiukov DA. Rol' Ksimedona v preduprezhdenii mestnykh oslozhnenii pri proteziruiushchei plastike zhivota pri gryzhakh. V: Sbornik materialov konferentsii Assotsiatsii obshchikh khirurgov, priurochennoi k iubileiu kafedry obshchei khirurgii IaGMU. Iaroslavl', 2020; s. 490-2 (in Russian)].
10. Лукоянычев Е.Е., Измайлов С.Г., Евсюков Д.А., и др. Возможности воздействия на системный уровень воспаления в острую фазу после протезирующей пластики брюшной стенки. *Вестник НХМЦ им. Н.И. Пирогова.* 2022;17(3):53-8 [Lukoianychyev EE, Izmailov SG, Evsiukov DA, et al. Possibilities of influence on the systemic level of inflammation in the acute phase after prosthetic abdominal wall plasty. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2022;17(3):53-8 (in Russian)]. DOI:10.25881/20728255\_2022\_17\_3\_53
11. Горбунов С.М., Заиконникова И.В., Абдрахманова Н.Г. Влияние пиримидиновых стимуляторов регенерации на показатели фагоцитоза при термических ожогах в эксперименте. В: Ургентная хирургия острых заболеваний органов брюшной полости. Казань. 1978 [Gorbunov SM, Zaikonnikova IV, Abdrakhmanova NG. Vliianie pirimidinovykh stimulatorov regeneratsii na pokazateli fagotsitoza pri termicheskikh ozhogakh v eksperimente. V: Urgentnaia khirurgiia ostryykh zabolevanii organov briushnoi polosti. Kazan'. 1978 (in Russian)].
12. Измайлов С.Г., Лукоянычев Е.Е., Леонтьев А.Е., и др. Профилактическое применение Ксимедона в абдоминальной хирургии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2021;14(2):152-60 [Izmailov SG, Lukoianychyev EE, Leontev AE. Prophylactic "Xymedon" in Abdominal Surgery. *Journal of Experimental and Clinical Surgery.* 2021;14(2):152-60 (in Russian)].
13. Бесчастнов В.В., Измайлов С.Г., Ботяков А.А., и др. Антиоксидантная активность пиримидиновых производных при местном лечении гнойных ран мягких тканей (в эксперименте). *Современные технологии в медицине.* 2011;3:21-6 [Beschastnov VV, Izmaylov SG, Botyakov AA, et al. Antioxidant activity of pyrimidine derivatives in local treatment of septic wounds of soft tissues (in an experiment). *Sovremennyye tekhnologii v meditsine.* 2011;3:21-6 (in Russian)].
14. Шабает Р.М., Староконь П.М., Ходырев С.А., Лисянский В.И. Результаты оценки качества жизни пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией молочной железы в отдаленном послеоперационном периоде. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2018;3:56-62 [Shabaev RM, Starokon' PM, Khodyrev SA, Lisianskii VI. Rezul'taty otsenki kachestva zhizni patsientok s fibrozno-kistoznoi mastopatii molochnykh zhelez v otдалennom posleoperatsionnom periode. *Ul'ianovskii mediko-biologicheskii zhurnal.* 2018;3:56-62 (in Russian)]. DOI:10.23648/UMBJ.2018.31.17216
15. Ходырев С.А., Шабает Р.М., Колядина И.В., и др. Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин как препарат выбора для профилактики парапротезных сером в реконструктивной хирургии молочных желез. *Современная онкология.* 2023;25(2):214-20 [Khodyrev SA, Shabaev RM, Kolyadina IV, et al. Hydroxyethyl dimethyl dihydropyrimidine as the drug of choice for the prevention of paraprosthesis seromas in breast reconstructive surgery: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology.* 2023;25(2):214-20 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.2.202305

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU



# Генотипирование полиморфизмов *UGT1A1* и *DPYD* у пациентов с колоректальным раком

Н. Н. Тимошкина<sup>✉</sup>, Н. А. Петрусенко, П. Н. Габричидзе, М. А. Черкес, Т. Ф. Пушкарева, Д. А. Савченко  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

## Аннотация

Основной схемой лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком по-прежнему является курсовая химиотерапия фторпиримидинами в сочетании с оксалиплатином и/или иринотеканом. Для активности этих химиотерапевтических препаратов характерен преобладающий специфический способ метаболизма. В этом случае важное значение приобретают генетические особенности пациента как фактор прогноза возникновения и тяжести нежелательных явлений в ходе терапии. В обзоре рассмотрены современные представления о механизмах токсической активности иринотекана и фторпиримидинов, проанализированы результаты собственного фармакогенотипирования полиморфизмов *UGT1A1*, *DPYD* и опубликованных исследований, оценивавших связь генетических вариантов указанных генов и безопасности химиотерапии. Отмечено существенное влияние популяционной составляющей как в распределении частот аллелей генов, так и в их фенотипической реализации. Для ряда полиморфизмов *DPYD* установлены дозозависимые ассоциации с токсичностью 5-фторурацила, и тем не менее они определяют только 1–8% случаев из 40–60% пациентов с нежелательными явлениями, у которых выявляют дефицит белка DPD, что, очевидно, связано с другими механизмами снижения активности фермента. Фармакологическое значение генетических вариаций *UGT1A1* связывают не только с прогнозированием токсичности, но и с выделением группы пациентов для назначения более эффективной высокодозовой терапии иринотеканом. Приведена информация о состоянии фармакогенотипирования указанных маркеров с целью установления дозы лекарственных средств в различных национальных руководствах. На текущий момент неоднородность доступных фармакогенетических данных оставляет открытым вопрос об определении наиболее подходящих стратегий дозирования иринотекана и фторпиримидинов. Широкое внедрение в клиническую практику генотипирования *UGT1A1* и *DPYD* балансирует между экономической целесообразностью и прогностической ценностью биомаркеров. Поскольку область фармакогеномики быстро развивается, дальнейшие более надежные исследования должны преодолеть существующие препятствия, что будет способствовать принятию персонализированных решений по дозировке лекарств.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, уридин-дифосфат-глюкуронозил-трансфераза, *UGT1A1*, иринотекан, дигидро-пиримидин-дегидрогеназа, *DPYD*, фторпиримидины, полиморфизм

**Для цитирования:** Тимошкина Н. Н., Петрусенко Н. А., Габричидзе П. Н., Черкес М. А., Пушкарева Т. Ф., Савченко Д. А. Генотипирование полиморфизмов *UGT1A1* и *DPYD* у пациентов с колоректальным раком. Современная Онкология. 2023;25(4):447–453. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202514  
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Колоректальный рак (КРР) остается в тройке самых распространенных онкопатологий человека вне зависимости от пола. Несмотря на достижения в диагностике и лечении КРР, около 25% первоначальных диагнозов составляют метастатические или неоперабельные злокачественные неоплазии, и более 1/2 пациентов будут в дальнейшем получать химиотерапию. Основной схемой лечения пациентов с метастатическим КРР (мКРР) по-прежнему является курсовая химиотерапия фторпиримидинами в сочетании с оксалиплатином и/или иринотеканом [1].

Современная фармакогеномика позволяет персонализировать применение химиотерапевтических препаратов, исходя из того, что индивидуальные генетические различия могут определять особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного вещества. Особо важное значение приобретают отдельные непатогенные варианты нуклеотидной последовательности, когда лекарство метаболизируется

преобладающим специфическим образом. В частности, данная ситуация характерна для иринотекана и фторпиримидинов. Иными словами, индивидуальные различия в возникновении и тяжести нежелательных явлений в ходе терапии как иринотеканом, так и фторпиримидинами можно объяснить не только клиническими факторами (возраст, пол), но и генетическими особенностями пациента.

В обзоре проанализированы результаты собственного фармакогенотипирования полиморфизмов *UGT1A1*, *DPYD* у пациентов с КРР и опубликованные исследования, направленные на повышение безопасности химиотерапии, включающей иринотекан и/или фторпиримидины.

## Механизмы терапевтической и токсической активности иринотекана и фторпиримидинов

Иринотекан представляет собой пролекарство, терапевтическую активность которого определяет его метаболит 7-этил-10-гидрокси-камптотecin (SN-38), образующийся

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Тимошкина Наталья Николаевна – канд. биол. наук, зав. лаб. молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: timoshkinann@rnioi.ru; ORCID: 0000-0001-6358-7361

Петрусенко Наталья Александровна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: petrusenko-natulya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7919-6111

Габричидзе Петр Нугзарович – канд. мед. наук., врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: q395273@yandex.ru

Черкес Мария Александровна – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: tcherkes.maria@yandex.ru; SPIN: 8534-3323

Пушкарева Татьяна Федоровна – врач-онколог отд.-ния онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: pushtatiana@yandex.ru; SPIN-код: 8047-6830

Савченко Дмитрий Александрович – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: doc.sav.rnd@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2496-2728

<sup>✉</sup>Natalia N. Timoshkina – Cand. Sci. (Biol.), National Medical Research Center for Oncology. E-mail: timoshkinann@rnioi.ru; ORCID: 0000-0001-6358-7361

Natalia A. Petrusenko – Res. Assist., National Medical Research Center for Oncology. E-mail: petrusenko-natulya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7919-6111

Petr N. Gabrichidze – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Oncology. E-mail: q395273@yandex.ru

Mariia A. Cherkes – oncologist, National Medical Research Center for Oncology. E-mail: tcherkes.maria@yandex.ru; SPIN: 8534-3323

Tatiana F. Pushkareva – oncologist, National Medical Research Center for Oncology. E-mail: pushtatiana@yandex.ru; SPIN code: 8047-6830

Dmitry A. Savchenko – oncologist, National Medical Research Center for Oncology. E-mail: doc.sav.rnd@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2496-2728

# Genotyping of *UGT1A1* and *DPYD* polymorphisms in patients with colorectal cancer. A review

Natalia N. Timoshkina✉, Natalia A. Petrusenko, Petr N. Gabrichidze, Mariia A. Cherkes, Tatiana F. Pushkareva, Dmitry A. Savchenko  
National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

## Abstract

The main treatment regimen for patients with metastatic colorectal cancer is still cycle-based chemotherapy with fluoropyridines combined with oxaliplatin and/or irinotecan. The activity of these chemotherapeutic agents depends on a predominant specific metabolism pathway. Therefore, the genetic features of the patient become important as a prognostic factor for the occurrence and severity of adverse events during therapy. The review addresses current views about the mechanisms of toxic activity of irinotecan and fluoropyrimidines, analyzes the results of pharmacogenotyping of *UGT1A1* and *DPYD* polymorphisms, and published studies assessing the relationship between genetic variants of these genes and the safety of chemotherapy. A significant role of the population component is noted both in the distribution of gene allele frequencies and in their phenotypic expression. For some polymorphisms of the *DPYD* gene, dose-dependent associations with the toxicity of 5-fluorouracil have been established. Nevertheless, they determine only 1–8% of cases out of 40–60% of patients with adverse events and DPD protein deficiency associated with other enzyme activity reduction mechanisms. The pharmacological significance of *UGT1A1* genetic variations is associated with toxicity prediction and helps allocate patients for more effective high-dose irinotecan therapy. Data is presented on the pharmacogenotyping of these markers to establish the dose of drugs in various national guidelines. Currently, the heterogeneity of the available pharmacogenetic data leaves open the question of determining the most appropriate dosing strategies for irinotecan and fluoropyrimidines. The widespread introduction of *UGT1A1* and *DPYD* genotyping into clinical practice balances the economic feasibility and predictive value of biomarkers. As pharmacogenomics evolves rapidly, more robust research would overcome existing hurdles and facilitate personalized drug dosage decisions.

**Keywords:** pharmacogenetics, uridine diphosphate-glucuronosyl transferase, *UGT1A1*, irinotecan, dihydro-pyrimidine dehydrogenase, *DPYD*, fluoropyrimidines, polymorphism

**For citation:** Timoshkina NN, Petrusenko NA, Gabrichidze PN, Cherkes MA, Pushkareva TF, Savchenko DA. Genotyping of *UGT1A1* and *DPYD* polymorphisms in patients with colorectal cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4): 447–453. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202514

в печени, слизистой оболочке кишечника и плазме человека. Катализируют этот процесс карбоксилэстеразы (рис. 1). Фармакологическая активность метаболита SN-38 реализуется через ингибирование топоизомеразы I, что приводит к остановке пролиферации и апоптозу [2]. Для метаболита SN-38 в неактивную форму клетка использует несколько ферментов, однако ключевая роль в этом процессе принадлежит семейству ферментов UDP-глюкуронозилтрансфераз (см. рис. 1), которые катализируют глюкуронидирование как этап метаболизма многих соединений эндогенного и экзогенного происхождения (билирубин, стероидные гормоны и лекарства, такие как ацетаминофен, морфин и SN-38).

Наиболее распространенными проявлениями токсичности иринотекана являются тяжелая нейтропения (3–4-й степени) у 20–54% пациентов и диарея у 11–23% [3, 4]. Более того, 8–23% пациентов госпитализируют из-за этих нежелательных явлений [5], и в ~1–5% случаев регистрируют летальный исход, связанный с токсичностью иринотекана [6, 7]. Общепринятыми факторами риска иринотекан-опосредованной токсичности являются возраст более 65 лет, женский пол, плохое состояние здоровья ( $\geq 2$  по ECOG), нарушение функции печени, совместное введение ингибиторов *CYP3A4* и *UGT1A1*, снижение активности фермента *UGT1A1* [7, 8].

Значимость дефицита уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансфераз в развитии токсичности иринотекана впервые показана для пациентов с синдромом Жильбера, что привело к идентификации полиморфизмов *UGT1A1* [9]. В последующем определено, что глюкуронирование, катализируемое надсемейством UDP-гликозилтрансфераз, – важный этап метаболизма лекарственных препаратов почти всех терапевтических классов, являющийся вторым наиболее распространенным путем метаболизма после цитохрома P450 [10, 11]. Например, анализ 125 низкомолекулярных препаратов,

одобренных Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в период с 2006 по 2015 г., подтвердил, что *UGT*-семейство – основные ферменты, не относящиеся к цитохрому P450, которые участвуют в метаболизме 11,7% препаратов, включенных в набор данных [12].

Исследования полиморфизмов гена *UGT1A1* (2q37.1) в связи с потерей функциональной активности соответствующего фермента чаще сосредоточены на однонуклеотидном полиморфизме (ОНИ) в 1-м экзоне rs4148323 (\*6) и вариациях ТА-повторов в промоторном регионе: (ТА)<sub>7</sub> – rs8175347 (\*28), (ТА)<sub>5</sub> – \*36, (ТА)<sub>8</sub> – \*37.

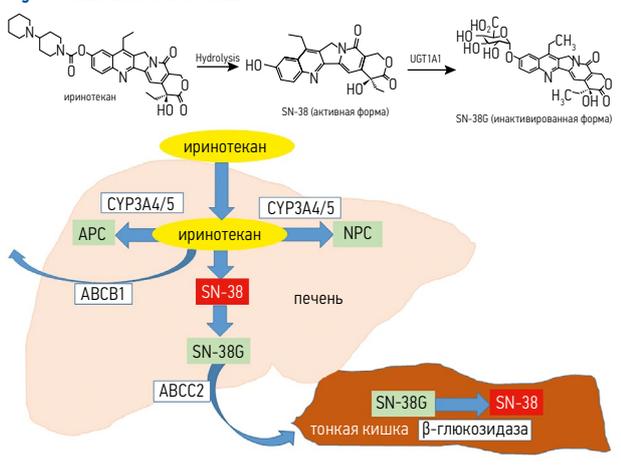
Отметим, что существуют тканеспецифичные и индивидуальные различия не только в активности самого фермента *UGT1A1*, но и в динамике его экспрессии, более обусловленные не полиморфизмами гена, а эпигенетической регуляцией на стадии транскрипции (метилирование ДНК, модификация гистонов) и трансляции (микроРНК). Современные представления о влиянии эпигенетических факторов на активность *UGT1A* проанализированы в недавнем обзоре С. Meng и соавт. [13].

Фторпиримидины, в частности 5-фторурацил (5-FU), являются противоопухолевыми средствами, активными в отношении различных опухолей, включая КРР. 5-FU демонстрирует дозозависимый характер в отношении как своей эффективности, так и токсичности. Химиотерапевтический эффект связан с блокированием синтеза пуринов и пиримидинов<sup>1</sup>. Кроме того, активные метаболиты 5-FU могут встраиваться в РНК и ДНК, что в конечном итоге приводит к гибели клеток (рис. 2).

Токсичность 5-FU чаще всего включает гематотоксичность, гастроинтестинальную токсичность, акральную эритему, или так называемый «ладонно-подошвенный синдром». Индуцированная 5-FU кардиотоксичность

<sup>1</sup>FLUOROURACIL – fluorouracil injection, solution [package insert]. Illinois, USA: Fresenius Kabi LLC. 2020. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c45f5286-a52b-43e5-8a6f-d0312e7da0c8>. Accessed: 30.11.2022.

**Рис. 1. Метаболизм иринотекана.** В клетках печени иринотекан под действием CES1/2 (карбоксилэстеразы 1 и 2) трансформируется в активную форму SN-38 (7-этил-10-гидроксикамптотецин). Часть иринотекана расщепляется до метаболитов APC (7-этил-10-[4-N-(5-аминопентановая кислота)-1-пиперидино] карбонилсикамптотецин) и NPC (7-этил-10-(4-амино-1-пиперидино) карбонилсикамптотецин) с помощью CYP3A4/5 (3A4 и 3A5 изоформы цитохрома P450). Деактивация в неактивную форму SN-38G (глюкуронизированный SN-38) опосредуется UGT1A1 (уридин-дифосфат-глюкурозил-трансфераза 1A1), частично β-глюкозидазой. Иринотекан и его метаболиты транспортируются Р-гликопротеином, белком клеточной мембраны. Экскреция SN-38G происходит с помощью MRP2/ABCC2 (белок-2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью).



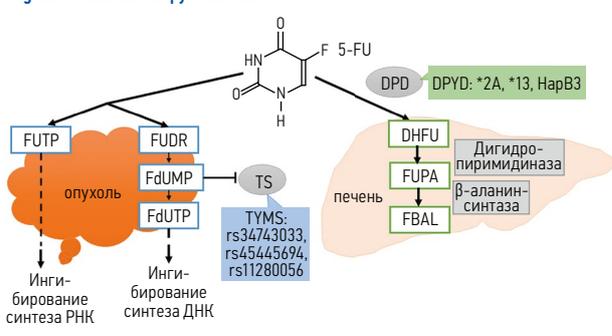
и нейротоксичность недостаточно хорошо охарактеризованы. Для кардиотоксичности предложены два патофизиологических механизма – ишемия, вторичная по отношению к спазму коронарных артерий, и прямая миокардиальная токсичность фторацетата как одного из метаболитов 5-FU [14].

Из генетических факторов, способствующих, как считается, непереносимости фторпиримидинов, наиболее изучен дефицит DPD, который дезактивирует более 80% 5-FU. Этот фермент катализирует первую и лимитирующую стадию расщепления пиримидиновых нуклеотидов тимина и урацила и по тому же пути катализирует распад фторпиримидинов. Полный дефицит DPD сопряжен с ранней или необычно тяжелой токсичностью 5-FU. По разным данным, у 40–60% пациентов с тяжелой токсичностью, связанной с лечением 5-FU, выявляют дефицит DPD [15, 16]. Тяжелая токсичность приводит к летальному исходу в 1,5–2% случаев [17].

Описаны десятки полиморфизмов гена *DPYD* (1p21.3), которые определяют снижение функциональной или экспрессионной активности белка DPD. Однако в связи с фторпиримидиноопосредованной токсичностью наиболее часто упоминаются четыре вариации – rs3918290 (\*2A), rs55886062 (\*13), rs75017182 (HapB3) и rs67376798 (с.2846A>T, или D949V). Из них наиболее часто встречается вариант *DPYD* с.1905+1G>A (\*2A), в котором замена одного нуклеотида в сайте сплайсинга интрона приводит к потере 14-го экзона. В итоге образуется укороченный белок практически без ферментативной активности. Исследователи отмечают низкую частоту встречаемости (около 5% для европейской популяции) указанных выше полиморфизмов, и значительно более распространенный частичный дефицит активности DPD. Например, в работе N. Pallet и соавт. дефицит активности фермента встречается в 6,8–11,5% случаев (в зависимости от метода определения) [18]. На фоне низкой прогностической эффективности генотипирования по четырем полиморфизмам тем же авторам удалось выявить методом секвенирования нового поколения 7 других аллельных вариантов гена *DPYD* у 111 пациентов с дефицитом DPD [18].

Помимо генетической составляющей в изменение активности *DPYD* вносят вклад детерминанты, регулирующие активность *DPYD* на транскрипционном уровне подобно факторам SP1 и SP3 [19], а также на уровне трансляции с помощью микроРНК, таких как miR-27a, miR-27b, miR-134 и miR-582-5p [20].

**Рис. 2. Метаболизм пиримидинов.** Анаболизм 5-FU в тканях приводит к образованию FUTP (фторуридинтрифосфат) и FdUTP (трифосфат фтордезоксисуридина), которые включаются соответственно в РНК и ДНК, метаболит FdUMP (монофосфат фтордезоксисуридина) ингибирует фермент TS. Все это подавляет механизмы репарации ДНК и в конечном итоге приводит к гибели клетки. Катаболизм 5-FU состоит из трех последовательных стадий: 5-FU катализируется дигидропиримидиндегидрогеназой (DPD) до 5,6-дигидрофторурацила (DHFU), дигидропиримидиназа катализирует превращение DHFU во фтор-β-уреидопропионат (FUPA), который посредством β-аланинсинтазы превращается во фтор-β-аланин (FBAL). FUDR – фтордезоксисуридин.



Новые исследования выделяют также полиморфизмы гена *TYMS*, кодирующего тимидилатсинтазу (TS), которая катализирует метилирование дезоксиуридилата до дезокситимидилата (см. рис. 2). Экспрессия белка TS положительно коррелирует с чувствительностью к 5-FU, а фермент TS является одной из мишеней 5-FU [21]. Однако влияние конкретных генетических вариантов *TYMS* на токсичность 5-FU остается неясным [21, 22].

**Опыт исследования фармакогенетической роли полиморфизмов *UGT1A1* и *DPYD***

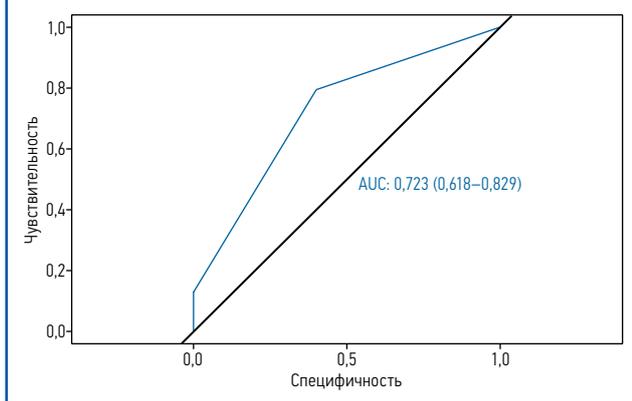
На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии» проводят исследования генетических предикторов токсичности применяемых химиотерапевтических препаратов, в частности стало рутинным определение полиморфизмов *UGT1A1* и *DPYD* [23]. Мы ретроспективно проанализировали клинические и генетические данные 94 пациентов европеоидного типа (48 женщин, 46 мужчин, медиана возраста – 60 лет, диапазон 29–80 лет), проходивших комплексное лечение в 2015–2019 гг. по поводу КРП (табл. 1). Всем пациентам провели курсы химиотерапии, включавшие иринотекан и 5-FU. Генотипирование \*6 и \*28 *UGT1A1* осуществили методом пиросеквенирования, полиморфизма \*2A *DPYD* – с помощью коммерческой тест-системы на основе полимеразной цепной реакции в реальном времени, еще три ОНП типировали с помощью прямого секвенирования [24].

В изученной когорте распределение генотипов *UGT1A1* соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Наиболее часто идентифицировали носителей гетерозиготного генотипа по аллелю \*28 (TA6/TA7) и гомозиготный диккий по \*6 (G/G), а наиболее редкий – гомозиготный по \*28 (TA7/TA7). Гомозиготный генотип *UGT1A1*\*6 A/A не обнаружен. В одном случае отмечено сочетание мутантных гетерозиготных генотипов TA6/TA7 и G/A. В итоге частота аллелей \*28 и \*6 гена *UGT1A1* в исследованной выборке соответствовала данным по европейским популяциям и достоверно отличалась от азиатских популяций [25].

Мы проанализировали модели наследования для каждого ОНП с помощью пакета SNPpass для R языка. В случае *UGT1A1*\*28 лучшей оказалась доминантная модель (исходя из значения  $p$  и критерия Акаике). Для *UGT1A1*\*6 модель наследования выбрать не удалось из-за невысокой частоты аллеля и гетерозигот.

В целом при проведении химиотерапии с иринотеканом у 60% пациентов отмечены осложнения: гематологическая и гастроинтестинальная токсичность любой степени, с заметным преобладанием нежелательных явлений у носителей генотипа \*28/\*28 (табл. 2). Из негематологических

Рис. 3. ROC-анализ \*28 UGT1A1 теста.  
Fig. 3. ROC analysis \*28 UGT1A1 test.



осложнений чаще наблюдали диарею, тошноту и рвоту, у пациентов с диагностированным синдромом Жильбера отметили билирубинемия. Из двух носителей генотипа \*6/\*1 у одного отмечено развитие гастроинтестинальных осложнений.

В итоге доля пациентов с выраженной токсичностью на проведенную химиотерапию статистически достоверно связана с мутантными генотипами \*28. Риск развития токсичности III–IV степени у носителей генотипа \*28/\*28 почти в 5 раз выше, чем у носителей дикого типа (отношение шансов 4,875, 95% доверительный интервал 1,106–21,693). Дополнительно не обнаружено достоверных ассоциаций токсичности с факторами половой принадлежности, возраста и стадии заболевания (см. табл. 2).

ROC-кривая, построенная для прогностического теста UGT1A1\*28, демонстрирует специфичность 60%, чувствительность 79,5% теста на токсичность, площадь под кривой (AUC) 0,723 (рис. 3). В результате анализа ОНП-ОНП взаимодействия для двух аллелей \*28 и \*6 построена дуолуксная модель прогноза, специфичность которой составила 63%, а чувствительность – 82%.

На текущий момент результаты многочисленных исследований фармакогенетического значения вариантов гена UGT1A1 остаются весьма противоречивыми, что среди прочего имеет и популяционное обоснование (табл. 3). В метаанализах, опубликованных в 2017–2018 гг., аккумулированы исследования в азиатских популяциях, и в итоге выявлен повышенный риск тяжелой нейтропении у пациентов гетеро- и гомозиготных по UGT1A1 \*6, тогда как повышенный риск тяжелой диареи связан только с гомозиготным генотипом [26, 27, 29]. Реже встречающийся аллель UGT1A1 \*28 даже в гомозиготном статусе у носителей азиатского типа обычно позволяет провести стандартную содержащую иринотекан терапию с благоприятными онкологическими исходами и профилями токсичности [31].

В отношении европеоидной популяции чаще проводили исследования наиболее распространенного UGT1A1 \*28. Метаанализ и результаты клинического исследования TRIBE в Италии продемонстрировали, что пациенты с генотипом UGT1A1 \*28/\*28 имели более чем четырехкратное увеличение риска нейтропении и примерно в 2 раза больший риск тяжелой диареи (см. табл. 3). У гетерозигот риски значимы, но только для развития тяжелой нейтропении по сравнению с генотипом дикого типа. Значимой корреляции с тяжелой диареей не обнаружено.

В исследовании Н. Н. Тимошкиной и соавт. [25] у носителей аллелей \*6 или \*28 в целом фиксировали те же нежелательные явления. При сравнении разных генотипов UGT1A1 между ними не выявлено различий по выраженности нежелательных явлений. Мы констатировали значимую ассоциацию между носительством \*28 аллеля и риском развития у пациента выраженной как гематологической, так и гастроинтестинальной токсичности, риск повышался почти в 5 раз по сравнению с носителями дикого типа (редкость исключительно гетерозигот по \*6 не позволила провести статистический анализ).

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика пациентов  
Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients

Характеристика	Переменные	Абс. (%)
Гистологический тип опухоли	Аденокарцинома	92 (98)
	Плоскоклеточный рак	2 (2)
Стадия дифференцировки опухоли (G)	2	55 (58,5)
	3	39 (41,5)
Локализация первичной опухоли	Ободочная кишка	61 (65)
	Прямая кишка	28 (30)
	Первично-множественная	5 (5)
Наличие отдаленных метастазов	Нет	32 (34)
	Да	62 (66)

Таблица 2. Влияние различных факторов на частоту случаев иринотекан-зависимой токсичности  
Table 2. Influence of various factors on the incidence of irinotecan-dependent toxicity

Фактор	χ <sup>2</sup>	p
Пол (мужчины vs женщины)	0,135	0,713
Возраст	0,890	0,346
Стадия	4,560	0,103
Генотип (*28/*28)	10,345	0,035

В исследовании К. Kimura и соавт. [32] показано, что при использовании обычной дозы иринотекана частота ответа и выживаемость хуже у пациентов с UGT1A1 \*1/\*1 по сравнению с пациентами с UGT1A1 \*28/\*28. Очевидно, что более высокая скорость глюкуронирования SN-38 у носителей дикого типа UGT1A1 не обеспечивает достаточный противоопухолевый эффект, что привело к разработке тактики разумного увеличения дозы. Интересным примером успешного применения фармакогенетической информации является многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, завершившееся в ноябре 2021 г. в Тайване (NCT02256800). Конечной целью была оценка эффективности режима химиотерапии с бевацизумабом в сочетании с FOLFIRI и повышением дозы иринотекана в качестве терапии 1-й линии. В итоге показано, что коррекция схемы химиотерапии согласно UGT1A1 генотипированию позволяет применять повышенные дозы иринотекана и потенциально достигать более благоприятного клинического исхода без значительного повышения токсичности у пациентов с мКРП, независимо от статуса гена KRAS [33]. В обзоре 2022 г. авторы проанализировали данные за последнее десятилетие по изучению максимально толерантной дозы у пациентов с КРП с диким типом и гетерозиготным вариантом UGT1A1 и в основном подтвердили результативность этого подхода [34].

Помимо иринотекана подавляющее большинство пациентов с мКРП получают химиотерапию с включением 5-FU. В нашей выборке из 94 пациентов не выявлено носителей ни одного из четырех наиболее распространенных ОНП DPYD. Расширение выборки до 245 человек, учитывающее пациентов с диагнозами «рак молочной железы» и «рак поджелудочной железы», позволило идентифицировать только один случай гетерозиготного генотипа по \*2A [25]. Кроме того, идентифицировано 5 случаев ОНП, имеющих статус нейтральных и/или доброкачественных (с.1627A>G, с.1896T>C, с.2767–26C>T). Тем не менее развитие гастроинтестинальных токсических реакций наблюдали в 24% случаев в объединенной выборке, а клинически значимая гематологическая токсичность представлена у 7% пациентов в основном нейтропенией 2–3-й степени.

Частота указанных полиморфизмов DPYD имеет популяционную специфичность. Например, ни один из четырех наиболее распространенных в европейских популяциях ОНП DPYD не встречается у коренного населения Японии [35]. Более того,

**Таблица 3. Фармакогенетические исследования полиморфизмов \*6 и \*28 UGT1A1**  
**Table 3. Pharmacogenetic studies of polymorphisms \*6 and \*28 UGT1A1**

Диагноз, стадия	Популяция	Полиморфизм/токсичность	Генотип	ОШ (95% ДИ)	Ссылка
KPP, III–IV	Азиатская	*6/нейтропения	*6/*6 или *1/*6 *6/*6 *1/*6	1,62 (1,07–2,47) 2,55 (1,21–5,36) 1,50 (0,96–2,35)	X. Chen, et al. 2017 г. [26]
KPP, III–IV	Азиатская	*6/нейтропения	*1/*6 *6/*6	1,98 (1,45–2,71) 4,44 (2,42–8,14)	X. Zhang, et al. 2017 г. [27]
KPP, III–IV	Азиатская	*6/диарея	*6/*6	3,51 (1,41–8,73)	X. Zhang, et al. 2017 г. [27]
KPP, III–IV	Европеоидная	*28/нейтропения	*28/*28 *1/*28 *28/*28 против *1/*28 или *1/*1	4,79 (3,28–7,01) 1,90 (1,44–2,51) 3,44 (2,45–4,82)	X. Liu, et al. 2014 г. [28]
KPP, III–IV	Европеоидная	*28/диарея	*28/*28 *1/*28 *28/*28 против *1/*28 или *1/*1	1,84 (1,24–2,72) 1,20 (0,93–1,56) 1,71 (1,18–2,47)	X. Liu, et al. 2014 г. [28]
KPP III–IV	Европеоидная Азиатская	*28/нейтропения	*28/*28 *1/*28	3,50 (2,23–5,50) 1,91 (1,45–2,50)	Y. Yang, et al. 2018 г. [29]
KPP III–IV	Европеоидная Азиатская	*28/диарея	*28/*28 *1/*28	1,69 (1,20–2,40) 1,45 (1,07–1,97)	Y. Yang, et al. 2018 г. [29]
KPP, IV	Италия	*28/нейтропения	*28/*28 *1/*28	4,29 (1,97–9,32) 1,63 (1,02–2,60)	C. Cremolini, et al. 2018 г. [30]
KPP, IV	Италия	*28/диарея	*28/*28 *1/*28	1,11 (0,63–1,95) 0,20 (0,04–1,09)	C. Cremolini, et al. 2018 г. [30]
KPP, III–IV	ЮФО, Россия	*28/нейтропения, диарея	*28/*28 *1/*28 *1/*1	4,82 (1,10–21,69)	Н. Н. Тимошкина и соавт. 2018 г. [25]

**Примечание.** ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

большинство (около 80–90%) случаев токсичности 3–4-й степени не сопровождаются носительством одной из четырех хорошо известных мутаций у пациентов европеоидного типа [36]. В масштабном исследовании французской когорты пациентов (n=3860) авторы указывали на невысокую прогностическую ценность статуса частых мутации *DPYD* для выявления дефицита, особенно частичного дефицита DPD [18]. Благодаря возможностям технологии метода секвенирования нового поколения постоянно описывают новые полиморфизмы *DPYD* [18]: в базе данных COSMIC из 38 889 уникальных образцов, прошедших скрининг на *DPYD*, обнаружено 3239 образцов с уникальными ОНП, из них фармакологически значимые варианты предположительно составляют 5–8% [37, 38]. Все это ставит под сомнение необходимость генотипирования *DPYD* на базе простых и не затратных методов полимеразной цепной реакции. К тому же активность фермента DPD обеспечивается не только изменением аминокислотной последовательности белка [19, 20]. Отметим, что результаты определения ассоциации разных генотипов *DPYD* с показателями, характеризующими активность DPD (концентрация в плазме пиримидиновых метаболитов – урацила и дигидроурацила) остаются противоречивыми [18, 38, 39].

Однако при всей экономической неоднозначности широкого скрининга редких вариантов *DPYD* необходимость их генотипирования обусловлена прежде всего тяжелой токсичностью пиримидинов для их носителей. Показательна опубликованная в 2021 г. работа американских исследователей [40], в которой с помощью метаанализа (35 публикаций, 13 929 пациентов) убедительно продемонстрировано, что носители патогенных вариантов гена *DPYD* имели в 25,6 раза более высокий риск смерти, связанной с лечением.

Таким образом, на современном этапе вопрос введения генотипирования полиморфизмов в обычную клиническую практику остается не решенным, но актуальным.

### Генетическое тестирование *UGT1A1* и *DPYD* в клинических рекомендациях

На текущий момент в национальных руководствах нет единого подхода к назначению генотипирования полиморфизмов *UGT1A1* и *DPYD* с целью установления дозы лекарственных средств.

Доступные функциональные данные для некоторых полиморфизмов *DPYD* позволили определить уровень снижения активности *DPYD* и изменение системного воздействия 5-FU в соответствии с генотипом, что послужило основой для разработки рекомендаций по коррекции дозы 5-FU [41]. Однако Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC, 2018 г.) и Голландская рабочая группа по фармакогенетике (DPWG) опубликовали рекомендации по дозированию фторпиримидинов (5-FU и капецитабин) на основании не генотипирования полиморфизмов, а ферментной активности DPD. Оба источника регламентируют снижение дозы для группы с промежуточным метаболизмом (со сниженной ферментативной активностью) и отказ от 5-FU или капецитабина и выбор альтернативного препарата при отсутствии ферментативной активности. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США ограничивается предупреждением о риске побочных реакций на 5-FU у пациентов с мутациями в *DPYD*.

В отношении *UGT1A1* до сих пор не установлены рекомендации по дозированию. Очевидно, в связи с этим обстоятельством Американское общество клинической онкологии (ASCO) не дает никаких указаний по этому вопросу [42]. Согласованное руководство Европейского общества медицинской онкологии признает полиморфизм *UGT1A1* прогностическим биомаркером токсичности иринотекана. В нем говорится, что генотипирование *UGT1A1* должно проводиться у пациентов с подозрением на дефицит *UGT1A1*, что отражается на низком уровне конъюгированного билирубина (<20% от общего билирубина), а также у пациентов, у которых планируется введение дозы иринотекана больше 180 мг/м<sup>2</sup> [6]. Иной подход в этом вопросе в Азии, где предлагается для пациентов с мутантными аллелями *UGT1A1* \*28/\*28 снижать начальную дозу иринотекана на 30%, учитывая, что это может привести к ухудшению ответа на химиотерапию и снижению выживаемости [43]. Согласно руководящим принципам паназиатского адаптированного руководства, Европейского общества медицинской онкологии и последним комментариям к ним S. Karas и соавт. рекомендуется тестировать *UGT1A1* у пациентов с KPP, которые будут проходить химиотерапию на основе иринотекана, и увеличивать дозу иринотекана у пациентов с *UGT1A1* дикого типа или гетерозиготного варианта для улучшения клинической эффективности лечения [6, 44].

Таким образом, сохраняется актуальность персонализированного подхода в химиотерапии, в том числе для формирования корректных групп сравнения в клинических исследованиях. Группой Медицинского центра Чикагского университета инициировано исследование PhOCUS Trial (<https://crt.uchicago.edu/phocus/>), в ходе которого пациенты с онкологическими заболеваниями, для которых планируется терапия, включающая фторпиримидин и/или иринотекан, будут случайным образом распределены в группы, рандомизированные по генотипам *UGT1A1* и *DPYD* и контрольные группы. В настоящее время исследование продолжается [45]. Надеемся, что результаты позволят поставить точку в вопросе необходимости и экономической целесообразности фармакогенетического тестирования при назначении химиотерапии, содержащей фторпиримидин и/или иринотекан.

## Заключение

Несмотря на то, что в прогнозировании токсичности иринотекана и фторпиримидинов остаются нерешенные вопросы, национальные руководства часто рекомендуют модифицировать дозировку этих лекарств, основываясь на вариантах генотипов *UGT1A1* и *DPYD*. Данный подход продемонстрировал свою ценность для предсказания серьезных осложнений терапии в многочисленных исследованиях, в том числе проведенных в ФГБУ «НМИЦ онкологии». Включение генотипирования *UGT1A1* и *DPYD* в единую платформу молекулярно-генетического тестирования опухолей должно снизить экономические затраты на его реализацию. Кроме того, регулярное фармакогенетическое тестирование является источником данных по распространенным и редким вариантам их фармакологической значимости для широкой

научной аудитории, что в конечном итоге способствует принятию персонализированных решений по дозировке лекарств на благо пациентов с онкопатологией.

**Благодарности.** Д. Ю. Гвалдину за помощь в статистической обработке материала.

**Acknowledgments.** D. Yu. Gvaldin for assistance in statistical processing of the material.

**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

- Fedenko AA, Triakin AA, Zhukova LG, et al. Национальное руководство по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Под ред. А. Д. Каприна. М. 2020 [Fedenko AA, Triakin AA, Zhukova LG, et al. Natsional'noe rukovodstvo po lekarstvennomu lecheniu zlokachestvennykh opukholei. Pod red. AD Kaprina. Moscow, 2020 (in Russian)].
- Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017;10:61-8. DOI:10.2147/PGPM.S108656
- Pfizer: CAMPTOSAR® (irinotecan HCl) Prescribing Information, 2014. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/020571s048lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s048lbl.pdf). Accessed: 30.11.2022.
- Tam VC, Rask S, Koru-Sengul T, Dhesy-Thind S. Generalizability of toxicity data from oncology clinical trials to clinical practice: Toxicity of irinotecan-based regimens in patients with metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol*. 2009;16(6):13-20. DOI:10.3747/co.v16i6.426
- Shulman K, Cohen I, Barnett-Griness O, et al. Clinical implications of UGT1A1\*28 genotype testing in colorectal cancer patients. *Cancer*. 2011;117(14):3156-62. DOI:10.1002/cncr.25735
- Karas S, Innocenti F. All You Need to Know About UGT1A1 Genetic Testing for Patients Treated With Irinotecan: A Practitioner-Friendly Guide. *JCO Oncol Pract*. 2022;18(4):270-7. DOI:10.1200/OP.21.00624
- Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):807-14. DOI:10.1200/JCO.2003.08.058
- Kweekel D, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(7):656-69. DOI:10.1016/j.ctrv.2008.05.002
- Wasserman E, Myara A, Lokiec F, et al. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann Oncol*. 1997;8(10):1049-51. DOI:10.1023/A:1008261821434
- Williams JA, Hyland R, Jones BC, et al. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUCi/AUC) ratios. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(11):1201-8. DOI:10.1124/dmd.104.000794
- Stingl JC, Bartels H, Viviani R, et al. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol Ther*. 2014;14(1):92-116. DOI:10.1016/j.pharmthera.2013.09.002
- Cerny MA. Prevalence of Non-Cytochrome P450-Mediated Metabolism in Food and Drug Administration – Approved Oral and Intravenous Drugs: 2006–2015. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(8):1246-52. DOI:10.1124/dmd.116.070763
- Meng CL, Zhao W, Zhong DN. Epigenetics and microRNAs in UGT1As. *Hum Genomics*. 2021;15(1):30. DOI:10.1186/s40246-021-00331-6
- Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918780140. DOI:10.1177/1758835918780140
- Van Kuilenburg ABP, Meinsma R, Zoetekouw L, Van Gennip AH. Increased risk of grade IV neutropenia after administration of 5-fluorouracil due to a dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: high prevalence of the IVS14+1g>a mutation. *Int J Cancer*. 2002;101(3):253-8. DOI:10.1002/ijc.10599
- Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. *Adv Enzyme Regul*. 2001;41:151-7. DOI:10.1016/s0065-2571(00)00011-x
- Mikhail SE, Sun JF, Marshall JL. Safety of capecitabine: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(5):831-41. DOI:10.1517/14740338.2010.511610
- Pallet N, Hamdane S, Garinet S, et al. A comprehensive population-based study comparing the phenotype and genotype in a pretherapeutic screen of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Br J Cancer*. 2020;123(5):811-8. DOI:10.1038/s41416-020-0962-z
- Zhang X, Li L, Fourie J, et al. The role of Sp1 and Sp3 in the constitutive DPYD gene expression. *Biochim Biophys Acta (BBA) – Gene Structure and Expression*. 2006;1759(5):247-56. DOI:10.1016/j.bbaexp.2006.05.001
- Hirota T, Date Y, Nishibatake Y, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) expression is negatively regulated by certain microRNAs in human lung tissues. *Lung Cancer*. 2012;77(1):16-23. DOI:10.1016/j.lungcan.2011.12.018
- Toren W, Ansari D, Andersson B, et al. Thymidylate synthase: a predictive biomarker in resected colorectal liver metastases receiving 5-FU treatment. *Future Oncol*. 2018;14(4):343-51. DOI:10.2217/fo-2017-0431
- Abbasian MH, Ansarinejad N, Abbasi B, et al. The Role of Dihydropyrimidine Dehydrogenase and Thymidylate Synthase Polymorphisms in Fluoropyrimidine-Based Cancer Chemotherapy in an Iranian Population. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2020;12(3):157-64.
- Кит О.И., Максимов А.Ю., Дженкова Е.А., Тимошкина Н.Н. Роль молекулярно-генетических исследований в современной онкологии. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2022;77(3):214-24 [Kit OI, Maksimov AYU,

- Dzhenkova EA, Timoshkina NN. The role of molecular genetic studies in current oncology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(3):214–24 (in Russian)].
24. Водолажский Д.И., Двадненко К.В., Тимошкина Н.Н., и др. Полиморфизм гена UGT1A1 у пациентов с колоректальным раком, живущих на Юге России: результаты пилотного исследования. *Молекулярная медицина*. 2017;15(1):61–4 [Vodolazhsky DI, Dvadenko KV, Timoshkina NN, et al. UGT1A1 gene polymorphism in patients with colorectal cancer living in the South of Russia: results of a pilot study. *Molecular Medicine*. 2017;15(1):61–4 (in Russian)].
  25. Тимошкина Н.Н., Богомолова О.А., Жужеленко И.А., и др. Исследование полиморфизмов генов UGT1A1 и DPYD у пациентов с колоректальным раком. *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17(6):49–56 [Timoshkina NN, Bogomolova OA, Zhuzhelenko IA, et al. Study of UGT1A1 and DPYD gene polymorphisms in patients with colorectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(6):49–56 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2018-17-6-49-56
  26. Chen X, Liu L, Guo Z, et al. UGT1A1 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities and treatment outcome in Asians with Lung Cancer: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79(6):1109–17. DOI:10.1007/s00280-017-3306-9
  27. Zhang X, Yin JF, Zhang J, et al. UGT1A1\*6 Polymorphisms are Correlated With Irinotecan-Induced Neutropenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80(1):135–49. DOI:10.1007/s00280-017-3344-3
  28. Liu X, Cheng D, Kuang Q, et al. Association of UGT1A1\*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(2):120–9. DOI:10.1038/tpj.2013.10
  29. Yang Y, Zhou M, Hu M, et al. UGT1A1\*6 and UGT1A1\*28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: A meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14(5):e479–89. DOI:10.1111/ajco.13028
  30. Cremolini C, Del Re M, Antoniotti C, et al. DPYD and UGT1A1 genotyping to predict adverse events during first-line FOLFIRI or FOLFOXIRI plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018;9(8):7859–66. DOI:10.18632/oncotarget.23559
  31. Hikino K, Ozeki T, Koido M, et al. Comparison of Effects of UGT1A1\*6 and UGT1A1\*28 on Irinotecan-Induced Adverse Reactions in the Japanese Population: Analysis of the Biobank Japan Project. *J Hum Genet*. 2019;64(12):1195–202. DOI:10.1038/s10038-019-0677-2
  32. Kimura K, Yamano T, Igeta M, et al. UGT1A1 Polymorphisms in Rectal Cancer Associated With the Efficacy and Toxicity of Preoperative Chemoradiotherapy Using Irinotecan. *Cancer Sci*. 2018;109(12):3934–42. DOI:10.1111/cas.13807
  33. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
  34. Li Y, Zheng H, Zhang X, et al. UGT1A1 Allele Test Not Only Minimizes the Toxicity But Also Maximizes the Therapeutic Effect of Irinotecan in the Treatment of Colorectal Cancer: A Narrative Review. *Front Oncol*. 2022;12:854478. DOI:10.3389/fonc.2022.854478
  35. Hishinuma E, Narita Y, Saito S, et al. Functional Characterization of 21 Allelic Variants of Dihydropyrimidine Dehydrogenase Identified in 1070 Japanese Individuals. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(8):1083–90. DOI:10.1124/dmd.118.081737
  36. Meulendijks D, Henricks LM, Jacobs BAW, et al. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. *Br J Cancer*. 2017;116(11):1415–24. DOI:10.1038/bjc.2017.94
  37. DPYD Gene. Cosmic. Available at: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/gene/analysis?ln=DPYD#variants>. Accessed: 30.11.2022.
  38. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Beroud C, et al. New advances in DPYD genotype and risk of severe toxicity under capecitabine. *PLoS One*. 2017;12(5):e0175998. DOI:10.1371/journal.pone.0175998
  39. Van Kuilenburg ABP, Meijer J, Tanck MWT, et al. Phenotypic and clinical implications of variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(4):754–62. DOI:10.1016/j.bbdis.2016.01.009
  40. Sharma BB, Rai K, Blunt H, et al. Pathogenic DPYD Variants and Treatment-Related Mortality in Patients Receiving Fluoropyrimidine Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021;26(12):1008–16. DOI:10.1002/onco.13967
  41. Dean L, Kane M. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. 2016 [last updated 2021]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al, editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
  42. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Guidelines. National Comprehensive Cancer Network. 2021. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf). Accessed: 30.11.2022.
  43. Iwasa S, Muro K, Morita S, et al. Impact of UGT1A1 Genotype on the Efficacy and Safety of Irinotecan-Based Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Sci*. 2021;112(11):4669–78. DOI:10.1111/cas.15092
  44. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al. Pan-Asian Adapted ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A JSMO-ESMO Initiative Endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(1):44–70. DOI:10.1093/annonc/mdx738
  45. Reizine N, Vokes EE, Liu P, et al. Implementation of pharmacogenomic testing in oncology care (PhOCus): Study protocol of a pragmatic, randomized clinical trial. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12. DOI:10.1177/1758835920974118

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Возможности персонификации терапии рефрактерных и рецидивирующих форм медуллобластомы у детей: обзор литературы

Ю. В. Диникина<sup>✉1</sup>, О. Г. Желудкова<sup>2</sup>, М. Б. Белогурова<sup>1</sup>, Д. М. Спельников<sup>3</sup>, Н. Н. Осипов<sup>4,5</sup>, И. Л. Никитина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ТОО «Darwin Tech Labs», Астана, Казахстан;

<sup>4</sup>ФГБУН «Санкт-Петербургское отделение Математического института им. В. А. Стеклова» РАН, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

Медуллобластома (МБ) является наиболее частой злокачественной опухолью центральной нервной системы у детей. Несмотря на использование комбинированных методов противоопухолевого лечения, рефрактерные и рецидивирующие формы заболевания, составляющие примерно 30%, остаются в большинстве случаев фатальными. В качестве пролонгирующих жизнь методов лечения применяют повторные оперативные вмешательства, облучение, химиотерапию, однако следует подчеркнуть отсутствие стандартизированных подходов, основанных на существующих представлениях о молекулярно-генетических вариантах МБ. Очевидно, что только глубокое понимание биологических механизмов в совокупности с клиническими аспектами при рефрактерных и рецидивирующих формах МБ позволит персонализировать терапию 2-й и последующих линий с целью достижения максимальной эффективности, минимизировать проявления ранней и отдаленной токсичности. В статье отражено современное представление о прогностических факторах при рецидивирующих и рефрактерных формах МБ, методах современной диагностики, а также о существующих и перспективных методах лечения, основанных на совокупности биологических и клинических аспектов заболевания.

**Ключевые слова:** детская онкология, медуллобластома, рецидив, персонифицированная терапия, таргетная терапия, метрономная химиотерапия

**Для цитирования:** Диникина Ю. В., Желудкова О. Г., Белогурова М. Б., Спельников Д. М., Осипов Н. Н., Никитина И. Л. Возможности персонификации терапии рефрактерных и рецидивирующих форм медуллобластомы у детей: обзор литературы. Современная Онкология. 2023;25(4):454–465. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202521

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение: основы молекулярно-генетической стратификации МБ

Медуллобластома (МБ) является наиболее частой злокачественной опухолью центральной нервной системы (ЦНС) у детей с преимущественной локализацией в мозжечке и задней черепной ямке, составляя 20–30% всех злокачественных новообразований ЦНС [1]. Пик заболеваемости МБ приходится на 5–7 лет, у 80% детей диагностируется до 15 лет, однако нередко она встречается и у молодых взрослых [2, 3].

В большинстве случаев МБ носит спорадический характер, но также отмечены ассоциации с наследственными синдромами [4, 5], герминальными и соматическими мутациями в генах, играющих роль в различных этапах клеточной трансформации [6]. Важно отметить, что некоторые из них могут иметь прогностическое значение в отношении агрессивности течения заболевания и чувствительности к противоопухолевому лечению (ПЛ), а также являться мишенями для проведения таргетной терапии (ТТ) [5].

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Диникина Юлия Валерьевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, зав. Научно-исследовательской лаб. детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». E-mail: dinikinayulia@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2003-0982

Желудкова Ольга Григорьевна – д-р мед. наук, проф. ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям». E-mail: clelud@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8607-3635

Белогурова Маргарита Борисовна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. Научно-исследовательской лаб. детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». E-mail: deton.hospital31@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7471-7181

Спельников Дмитрий Михайлович – ст. науч. сотр. «Darwin Tech Labs». E-mail: d.spelnikov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3475-1780

Осипов Николай Николаевич – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. математического анализа ФГБУН ПОМИ РАН, науч. сотр. лаб. «Вероятностные методы в анализе» ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: nicknick@pdmi.ras.ru; ORCID: 0000-0002-5391-3917

Никитина Ирина Леоровна – д-р мед. наук, проф., зав. Научно-исследовательской лаб. детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». E-mail: nikitina0901@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4013-0785

<sup>✉</sup>Yulia V. Dinikina – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. E-mail: dinikinayulia@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2003-0982

Olga G. Zheludkova – D. Sci., Voino-Yasenevskiy Scientific and Practical Center of Specialized Healthcare for Children. E-mail: clelud@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8607-3635

Margarita B. Belogurova – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7471-7181

Dmitry M. Spelnikov – Senior Research Officer, Darwin Tech Labs. E-mail: d.spelnikov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3475-1780

Nikolay N. Osipov – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Saint Petersburg Department of Steklov Mathematical Institute, Saint Petersburg State University. E-mail: nicknick@pdmi.ras.ru; ORCID: 0000-0002-5391-3917

Irina L. Nikitina – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: nikitina0901@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4013-0785

# Personalized treatment options of refractory and relapsed medulloblastoma in children: literature review

Yulia V. Dinikina<sup>✉1</sup>, Olga G. Zheludkova<sup>2</sup>, Margarita B. Belogurova<sup>1</sup>, Dmitry M. Spelnikov<sup>3</sup>, Nikolay N. Osipov<sup>4,5</sup>, Irina L. Nikitina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Voino-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Healthcare for Children, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Darwin Tech Labs, Astana, Kazakhstan;

<sup>4</sup>Saint Petersburg Department of Steklov Mathematical Institute, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

Medulloblastoma (MB) is the most common malignant tumor of the central nervous system in pediatric patients. Despite the complex anticancer therapy approach, refractory and relapsing forms of the disease remain fatal in most cases and account for approximately 30%. To date, repeated surgery, radiation, and chemotherapy can be used as life-prolonging treatment options; nevertheless, it should be emphasized that there are no standardized approaches based on existing data of molecular variants of MB. It is obvious that only a deep understanding of the biological mechanisms in association with clinical aspects in refractory and relapsing forms of MB would make it possible to personalize second- and subsequent-line therapy in order to achieve maximum efficiency and minimize early and long-term toxicity. The article presents the current understanding of prognostic factors in relapsed/refractory forms of MB, methods of modern diagnostics, as well as existing and perspective treatment options based on the biological and clinical aspects of the disease.

**Keywords:** children oncology, medulloblastoma, relapse, precision medicine, targeted therapy, metronomic chemotherapy

**For citation:** Dinikina YuV, Zheludkova OG, Belogurova MB, Spelnikov DM, Osipov NN, Nikitina IL. Personalized treatment options of refractory and relapsed medulloblastoma in children: literature review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):454–465. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202521

Герминальные мутации при МБ могут встречаться в генах *SUNU*, *PTCH1*, *ELP1* (синдром Горлина), *TP53* (синдром Ли-Фраумени), *APC* (семейный аденоматозный полипоз), *CREBBP* (синдром Рубинштейна–Тейби), *NBS1* (синдром Неймегена), *PALB2*, *GPR161*, *BRCA2* и др. При этом они могут быть диагностированы как во время проведения инициальной терапии, так и в рецидиве, но определенно требуют индивидуализации ПЛ с учетом особенностей течения заболевания у данной когорты больных [7].

Комплексные геномные и метиломные исследования за последние 15 лет показали, что МБ представляет собой не единую нозологию, а, скорее, гетерогенную группу заболеваний с уникальными молекулярными, клиническими и прогностическими характеристиками [8, 9]. В связи с этим современная классификация Всемирной организации здравоохранения опухолей ЦНС от 2021 г. на основании морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических данных выделяет 4 подтипа МБ (табл. 1): WNT (МБ<sub>WNT</sub>), SHH (МБ<sub>SHH</sub>), группа 3 (МБ<sub>Группа3</sub>) и группа 4 (МБ<sub>Группа4</sub>) [8].

МБ<sub>WNT</sub> является самой редкой подгруппой, которая обычно ассоциирована с соматическими мутациями в гене *CTNNB1*, почти никогда не проявляется метастатической формой заболевания и имеет наиболее благоприятное течение [9]. МБ<sub>SHH</sub> характеризуется гиперактивацией сигнального пути SHH вследствие возникновения герминальных/соматических мутаций или амплификации компонентов пути SHH, имея заметно варибельный прогноз. Следует отметить, что более ¼ больных с опухолями SHH имеют лежащую в основе герминальную мутацию *TP53* или *BRCA*, что должно являться показанием к генетическому консультированию всех пациентов [9]. При этом мутации в гене *TP53* у пациентов МБ<sub>SHH</sub> имеют высокую отрицательную прогностическую значимость [10, 11]. МБ<sub>Группа3</sub> насчитывает около 25% всех случаев, встречается преимущественно у младенцев, детей раннего возраста и имеет наихудший прогноз. Характерными генетическими альтерациями в этой группе являются амплификация протоонкогена *MYC* и образование изохромосомы 17q, которая, являясь одним из основных событий в патогенезе МБ, ассоциирована с плохим прогнозом, а потеря гетерозиготности 17q коррелирует с плохим ответом на ПЛ. МБ<sub>Группа4</sub> – наиболее распространенный подтип, который в большинстве случаев дебютирует метастатической стадией, характеризуясь

промежуточным прогнозом для жизни. Следует отметить свойственную МБ<sub>Группа4</sub> гетерогенность и малое число идентифицированных молекулярно-генетических аномалий, лежащих в основе заболевания. Нередко встречается изохромосома 17q, но в данном случае не наблюдается корреляции с неблагоприятным прогнозом [9].

В табл. 1 представлена многофакторная стратификация МБ по молекулярным подгруппам в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения опухолей ЦНС от 2021 г. [2].

Исторически МБ стратифицировались на «промежуточный» и «высокий» риски с учетом возраста пациента, наличия метастазов на момент диагностики, объема остаточной опухоли после резекции. Однако выделение подгрупп МБ и их соответствующее независимое влияние на прогноз заболевания способствовали созданию новой риск-стратифицирующей схемы (табл. 2) [9].

За короткий период времени дальнейшее выявление ассоциаций между клиническими данными (возраст, гистологический тип опухоли, наличие метастазов, выживаемость) и соответствующими генетическими аберрациями, различиями в профилях метилирования ДНК позволило выделить дополнительные подтипы МБ, что представлено в нескольких работах [10, 12, 13]. В табл. 3 в качестве примера приведены результаты анализа F. Cavalli и соавт. (2017 г.), в котором исследовано 763 образца ДНК и РНК МБ путем геномного метилирования и изучения профиля экспрессии генов [10].

Однако вследствие отличий пациентов в исследуемых когортах и разных аналитических методов оценки подтипов МБ получаемые результаты являлись противоречивыми [10, 12, 13]. Основные различия касались преимущественно МБ<sub>Группа3</sub> и МБ<sub>Группа4</sub> [10, 12–14]. С целью согласования указанных подтипов МБ в исследовании T. Sharma и соавт. (2019 г.) выполнен анализ 1501 образца МБ<sub>Группа3</sub> и МБ<sub>Группа4</sub> с учетом данных ДНК-метилирования и 852 случаев с соответствующими данными транскриптома. Идентифицировано VIII подгрупп МБ, из которых I, V и VII (VII-A, VII-B) имели смешанные черты МБ<sub>Группа3</sub> и МБ<sub>Группа4</sub>, что указывало на их общие биологические особенности [14].

На сегодняшний день очевидно, что для определения подклассов МБ и объяснения их различий необходимо получение транскриптомных и метиломных паттернов ДНК. Кроме

**Таблица 1. Молекулярные подгруппы медуллобластомы (МБ) с уникальными клиническими, генетическими и прогностическими характеристиками**  
**Table 1. Molecular subgroups of medulloblastoma (MB) with unique clinical, genetic, and prognostic characteristics**

Параметр	WNT	SHH	Группа 3	Группа 4
Частота, %	10	30	25	35
Возраст	Дети	Ранний возраст, взрослые	Ранний возраст	Дети
Распределение по полу, м:д	1:1	1:1	2:1	2,5:1
Локализация	СР/СРА*	Полушария мозжечка	Срединная локализация	Срединная локализация
Метастазы на момент диагностики, %	5–10	15–20	40–50	35–40
Генетические альтерации	<i>CTNNB1, DDX3X, SMARCA4, TP53</i>	<i>PTCH1, SMO, SUFU, TP53, GLI2, MYCN</i>	<i>GLI1, GFL1B, MYC, OTX2, SMARCA4</i>	<i>KDM6A, SNCAIP, CDK6, MYCN</i>
Цитогенетические aberrации	Моносомия 6	3q gain, 9q, 10q, 17p loss	117q, 1q7, 18 gain, 10q, 11, 17p loss	117q, 7q, 18q gain, 8p, 11p, X loss
Потенциальные возможности ТТ	Дезэскалация терапии, ингибиторы белка актина, PARP <sup>1</sup> **	SMO <sup>i</sup> , GLI1/2 <sup>i</sup> , PI3Ki, PLKi	BETi, CDKi, HDACi, PI3Ki, MTORi, WEE1i	CDKi, MYCNi, HDACi

**Примечание.** \*СР/СРА – мозжечок-мост/мостомозжечковый угол, \*\*i – ингибиторы, m – мальчики, d – девочки.

**Таблица 2. Стратификация МБ на группы риска [9]**  
**Table 2. Stratification of MB into risk groups [9]**

Группа риска (выживаемость), %	WNT	SHH	Группа 3	Группа 4
Низкий риск, >90	Все*	–	–	Утрата Ch11*** и не метастатическая
Стандартный риск, 75–90	–	Не метастатическая ( <i>TP53</i> диккий тип) – <i>MYCN</i> без амплиф	Не метастатическая – <i>MYCN</i> без амплиф	Не метастатическая без утраты Ch11
Высокий риск, 50–75	–	Метастатическая ( <i>TP53</i> диккий тип) – <i>MYCN</i> амплиф	–	Метастатическая
Очень высокий риск, <50	–	Мутация <i>TP53</i>	Метастатическая – <i>MYCN</i> амплиф**	–

\*Метастатические опухоли МБ<sub>WNT</sub> встречаются редко, статус естественного течения заболевания не известен, \*\*неметастатические МБ с амплификацией *MYC*, вероятно, имеют очень высокую группу риска и часто рецидивируют метастатической формой заболевания, прогноз не ясен, \*\*\*Ch11 – хромосома 11.

**Таблица 3. Стратификация подгрупп МБ на подтипы на основании геномного метилирования и профиля экспрессии генов [10]**  
**Table 3. Stratification of MB subgroups into subtypes based on genomic methylation and gene expression profile [10]**

Подгруппа МБ/ частота, %	Подтип МБ	Частота, %	Возраст (лет), гистология	Ключевые генетические события	МТС, %	ОВ, %
WNT/9	WNT α	70	>3–10, >10–17	Моносомия 6	8,6	97
	WNT β	30	>10–17, >17	–	21,4	100
SHH/29	SHH α	29	>10–17, >17; LCA; DMB	9q, 10q, 17p-TP 53 мутации <i>MYCN/GLI2/YAP1</i> амплификации	20	69,8
	SHH β	16	0–3; DMB	Потеря <i>PTEN</i>	33	67,3
	SHH γ	21	0–3; MBEN; DMB	Сбалансированный геном	8,9	88
	SHH δ	34	>17; DMB	Мутации <i>TERT promoter</i> , 10q22; 11q23,3	9,4	88,5
Группа 3/19	Группа 3 α	47	0–3; >3–10	7; 8; 10; 11; i17q	43,4	66,2
	Группа 3 β	25	>3–10; >10–17	Активация <i>GFI1/1B</i> ; увеличение <i>OTX2</i> ; потеря <i>DDX31</i>	20	55,8
	Группа 3 γ	28	0–3; >3–10	8; i17q; <i>MYC</i> амплификации	39,4	41,9
Группа 4/43	Группа 4 α	30	>3–10; 10–17	7q; 8p; i17q <i>CDK6, MYCN</i> амплификации	40	66,8
	Группа 4 β	33	>3–10; 10–17	i17q; <i>SNCAIP</i> дупликация	40,7	75,4
	Группа 4 γ	37	>3–10; 10–17	7q; 8p; i17q (реже); <i>CDK6</i> амплификации	38,7	82,5

**Примечание.** MBEN – МБ с экстенсивной нодулярностью, LCA – анапластическая МБ, DMB – десмопластическая МБ, МТС – метастазы.

того, важное значение в стратификации отведено специфическим цитогенетическим альтерациям, последние из которых не имеют самостоятельного значения. Подтверждений в поддержку дополнительных подгрупп, кроме 8 идентифицированных на основании изучения более 1500 опухолей и доступных в настоящее время геномных данных, не найдено. В табл. 4 представлены основные характеристики выделенных подгрупп МБ<sub>Группа3</sub> и МБ<sub>Группа4</sub> на основании молекулярно-генетического анализа II поколения [14].

Следует отметить, что точная верификация подгруппы МБ в период инициальной постановки диагноза помимо выбора объема 1-й линии терапии будет способствовать определению прогноза заболевания, тактике мониторинга и подходов к лечению рецидива в случае его развития. В качестве примера можно привести идентифицированный феномен позднего рецидива заболевания у пациентов с подгруппой МБ<sub>WNT</sub>, что инициально определяет необходимость продолжительного наблюдения после завершения терапии с целью своевременного его выявления и проведения дифференциального диагноза со вторичными опухолями [14].

Стандартное ПЛ 1-й линии МБ включает максимально допустимую резекцию опухоли, краниоспинальное облучение (КСО) у детей, достигших разрешенного возраста, и многокомпонентную химиотерапию (ХТ). Следует отметить, что на сегодняшний день выделение подгрупп МБ снижает прогностическую значимость объема хирургического вмешательства [9, 15]. Несмотря на то что расширенные резекции остаются стандартом оказания помощи, удаление небольших резидуальных очагов не рекомендовано, что обусловлено высокими рисками неврологических осложнений и отсутствием преимуществ тотального удаления опухоли перед частичным [15].

Комбинированная ХТ включает альтернирующие режимы «циклофосфамид/винкристин», «карбоплатин/этопозид», «высокодозный метотрексат» в сочетании с интратекальным/интравентрикулярным введением цитостатиков. У пациентов младшего возраста с химиочувствительными опухолями определены показания к интенсификации лечения с применением высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с поддержкой аутологичными стволовыми клетками [16]. Кроме того, наличие неблагоприятных мутаций в генах

Таблица 4. Стратификация II поколения МБ <sub>группа3</sub> и МБ <sub>группа4</sub> на подтипы [14]								
Table 4. Stratification of II generation MB <sub>Group3</sub> and MB <sub>Group4</sub> into subtypes [14]								
Параметр оценки	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
<b>Демографические данные</b>								
Частота, %	4	13	9	10	8	9	22	25
Возрастные особенности	<3	3–16	3–16	<33–16	3–16	3–16	3–16	3–16
Соотношение м:д	3:2	4:1	4:1	3:2	3:1	3:2	3:2	3:1
Гистологический вариант	СМВ>DMB >LCA	СМВ>LCA >DMB	СМВ>LCA	СМВ>DMB=LCA	СМВ>DMB=LCA	СМВ>LCA>DMB	СМВ>DMB>LCA	СМВ>DMB>LCA
Метастатическая стадия, %	35	57	56	58	62	45	45	50
Общая выживаемость – 5 лет, %	Стандартный риск, 77	Высокий риск, 43–50	Высокий риск, 43–50	Стандартный риск, 80	Высокий риск, 43–50	Стандартный риск, 81	Стандартный риск, 85	35, поздние рецидивы
<b>Молекулярные особенности</b>								
Драйверные события	GF11/GF11B активация OTX <sub>2</sub> амплификация	MYC амплификация GF11/GF11B активация KBTBD4, SMARCA4, CTDP1, KMT2D мутации	MYC/MYCN амплификация	Нет	MYCN амплификация	PRDM6 активация MYCN амплификация	KBTBD4 мутация	PRDM6 активация KDM6A, ZMYM3, KMT2C мутации
<b>Цитогенетические поломки</b>								
Амплификация	1q+	1q+; 5+6+8+; i17q	7+, i17q	7+; 14q+; i17q	7+; 12+; i17q; 18+	7+; 12+; i17q; 18+	7+; i17q; 18+	4+; 7+; i17q
Потеря	–	10q-; 16q-	8; 10q-; 11-; 16q-	3-; 8-; 10-; 11-; 16q-	8-; 11-; 16q-	3-; 8-; 11-	3-; 8-	8-
<b>Примечание.</b> СМВ – классическая МБ, DMB – десмопластическая нодулярная МБ, LCA – крупноклеточная анапластическая МБ.								

TP53 и MYCN у пациентов с МБ требует использования новых интенсивных терапевтических опций уже в 1-й линии терапии [10, 11].

Факторами, определяющими объем лучевой терапии (ЛТ), являются стадия заболевания, ответ на проведенную ХТ, возраст пациента. При ЛТ используется КСО с бустами на ложе опухоли и очагах метастатического поражения. Однако высокий риск развития острых и отсроченных нежелательных явлений после ее проведения обуславливает необходимость редукции интенсивности облучения, использования методов сниженной токсичности (протонная ЛТ), а в ряде случаев – отказ от ее применения у детей раннего возраста и в группах благоприятного прогноза [17].

Однако даже в случаях использования комплексного ПЛ в качестве 1-й линии у 1/3 пациентов с МБ будет отмечаться прогрессирование или рецидив заболевания с высоким уровнем атрибутивной летальности, достигающей, согласно различным источникам, 59–90% [1, 18–21]. Следует отметить, что период рецидивов МБ может значимо варьировать, в том числе прогрессирование возможно и через 5 лет после завершения лечения [1, 22, 23]. При этом определенную долю подозреваемых на рецидив МБ опухолей в результате гистологической и молекулярно-генетической верификации составят вторичные, радиоиндуцированные глиомы высокой степени злокачественности с принципиально другой биологией заболевания [7], которые вносят большой вклад в летальность, составляющую до 12% случаев [1, 22].

### Особенности рецидивов МБ у детей

Рецидив МБ после 1-й линии терапии, вероятно, обусловлен формированием лекарственно-резистентных клонов опухоли, что определяет неудовлетворительный ответ

на противорецидивное лечение и крайне неблагоприятный прогноз по результатам многих исследовательских групп [1, 18–21]. Следует отметить, что в настоящее время наблюдается различие в течении рецидивов МБ, наиболее вероятной причиной чего является ассоциация с молекулярно-генетическими особенностями опухоли [18]. Несмотря на то что взаимосвязь между молекулярными классами МБ и клиническими характеристиками рецидивов и рефрактерных форм изучена не в полной мере, именно совокупность указанных данных должна определять прогнозирование рисков и выбор тактики 2-й и последующих линий ПЛ, но с учетом оценки вероятности отдаленных осложнений терапии [18, 20]. На сегодняшний день продолжено изучение биологии МБ в рецидиве по сравнению с первичной опухолью, ее возможной эволюции и новых драйверных событий [7]. Выявление рецидив-специфичных повреждений хроматина подтверждает роль эпигенетической дисрегуляции как потенциального механизма опухолевой резистентности [20], однако степень влияния дополнительных молекулярных альтераций в неизвестных генах, некодирующих регионах или редких субклонах на выбор ТТ должна быть дополнительно оценена [20].

Следует отметить, что клиническая картина в рецидиве заболевания будет отличаться от первичной, когда основными являются нарастание общемозговой симптоматики и симптомы, ассоциированные с локальным ростом опухоли (например, атаксии) [7]. Бессимптомные рецидивы заболевания обычно являются случайной находкой при проведении плановой визуализации в периоды динамического наблюдения [7, 24]. В то же время у многих больных может иметь место неврологический дефицит, обусловленный очаговым поражением ЦНС, при этом симптоматика будет варьировать

в зависимости от локализации и размеров очагов, степени лептоменингеального поражения [7]. Рецидивы МБ с отдаленным экстракраниальным метастазированием являются редкими и чаще наблюдаются у взрослых пациентов, при этом лидирующей локализацией будут кости и/или костный мозг с клиническими симптомами в виде болей в костях и цитопении [25].

Основным методом диагностики рецидива МБ остается радиологическая оценка с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) с обязательным исследованием всех структур ЦНС. При подозрении на экстракраниальное метастазирование на основании клинических симптомов показана визуализация с применением в качестве скрининговой опции МРТ всего тела [7]. Необходимость использования позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ) определяется индивидуально, но может иметь диагностическую ценность при поражении костей и костного мозга [7, 26].

Фотонное и протонное облучения могут приводить к отеку или накоплению контраста облученными зонами, что будет способствовать возникновению трудностей в дифференциации истинной прогрессии заболевания, псевдопрогрессии и недостаточного ответа на проводимое ПЛ. При этом в настоящее время отсутствуют режимы МРТ, позволяющие со 100% специфичностью дифференцировать указанные изменения, что обуславливает необходимость сочетания нескольких характеристик опухоли при инициальной диагностике и последующем наблюдении [27].

Лептоменингеальное поражение диагностируется у 50–80% пациентов [18, 24], а в качестве диагностических методов рекомендовано сочетание цитологического исследования ликвора (не ранее чем через 15 дней после операции) и МРТ (перед началом адьювантной терапии) [28]. При наличии резервуара Оммаи для повышения точности диагностики рекомендовано дополнительное исследование ликвора, при этом объем материала должен составлять не менее 2,5 мл у детей до 5 лет, чуть большие объемы – у детей старшего возраста и взрослых [28]. Цитологическое исследование ликвора является рекомендуемым методом для стабилизации и оценки ответа при рецидиве МБ, однако всегда следует учитывать наличие противопоказаний и риски осложнений, ассоциированные с манипуляцией [28, 29].

Жидкостная биопсия, в основе которой лежит идентификация опухолеспецифичных событий в биологических жидкостях (кровь, моча, ликвор), может стать потенциально эффективным методом для ранней диагностики, мониторинга ответа и определения минимальной остаточной болезни, а также исключения прогрессирования/рецидива заболевания. Тем не менее в настоящее время необходима идентификация конкретных молекулярных мишеней для МБ с оптимизацией методов их выявления [7, 30].

Комбинация методов диагностики для верификации диагноза МБ является строго обязательной как на этапе первичного обследования, так и во время рецидива заболевания [7]. Следует помнить о рисках наличия герминальных мутаций, которые наиболее часто регистрируют у пациентов с МБ<sub>SHH</sub>, что требует генетического консультирования до принятия решения о тактике лечения, особенно в отношении применения ЛТ [31].

В исследованиях, посвященных изучению характеристик рецидивов МБ (сроки развития, радиологические особенности, исходы), продемонстрировано, что доминирующим гистологическим вариантом обычно является классическая МБ (70–81,7%), преобладают МБ<sub>Группа3</sub> и МБ<sub>Группа4</sub> [18–20, 32], а также отмечена высокая частота метастатических стадий в целом (32–89,3%) [18, 19]. Согласно проведенным исследованиям, у пациентов группы МБ<sub>SHH</sub> чаще наблюдают локально-нодулярные рецидивы по сравнению с МБ<sub>Группа3</sub> и МБ<sub>Группа4</sub>, в которых выявлена тенденция к диссеминированному метастатическому поражению [18, 32].

Следует отметить, что пациенты с МБ<sub>Группа4</sub> обычно демонстрируют индолентное течение заболевания (медленную

биологическую прогрессию), что выражается в увеличении периода до развития рецидива после 1-й линии терапии или времени до летального исхода [7, 18, 20, 33]. В связи с этим авторы акцентируют внимание на необходимости более длительного наблюдения после завершения лечения сроком до 10 лет [18, 20, 32]. Проведение ЛТ в 1-й активной фазе заболевания увеличивало время до развития рецидива, в то время как у не получавших КСО опухоли рецидивировали в короткие сроки (в пределах 18 мес) после завершения терапии [18, 32].

К факторам риска раннего рецидива заболевания относятся амплификация МУС и МБ<sub>Группа3</sub>, при этом последнюю характеризует стремительное течение с короткими сроками летальности после его развития [7, 18, 20]. Неблагоприятный прогноз для общей выживаемости (ОВ) отмечен в отношении крупноклеточного анапластического варианта МБ [18], амплификации МУС [18], МБ<sub>Группа3</sub> [7, 18–20], раннего рецидива заболевания (<18 мес от инициальной верификации диагноза) [18]. В то же время рецидив МБ<sub>SHH</sub>, десмопластической/нодулярной МБ, а также изолированное поражение задней черепной ямки или нодулярные единичные множественные очаги имеют более благоприятный прогноз [7, 18, 24]. В исследованиях других авторов не отмечено строгих ассоциаций выживаемости в рецидиве с возрастом, МУС статусом, метастатической стадией [1, 32, 34], что может быть связано и с малочисленными когортами, невозможностью полноценной оценки молекулярно-генетических особенностей заболевания [32]. По совокупности данных риски летальности в зависимости от подгруппы МБ распределяются следующим образом: МБ<sub>Группа3</sub> > МБ<sub>Группа4</sub> > МБ<sub>SHH</sub> > МБ<sub>WNT</sub> [18, 32].

Использование относительно новой стратификации II поколения на молекулярно-генетические подгруппы МБ на основании дополнительных генетических и клинических особенностей (МБ<sub>SHH</sub> [α, β, γ, δ]), а также МБ<sub>Группа3</sub> и МБ<sub>Группа4</sub> (I–VIII) [10, 12, 35, 36] на сегодняшний день не определило более четких закономерностей в отношении течения и прогнозов для рецидивов МБ [18, 20].

### Возможности ПЛ при рецидивах/рефрактерных формах МБ у детей

Следует указать на отсутствие стандартизированных подходов к терапии 2-й и последующих линий по сравнению с достигнутым консенсусом в отношении используемых программ лечения заболевания в 1-й активной фазе, что предполагает выбор тактики на основании решения врачей-специалистов конкретной клиники, а также с учетом предпочтений родителей пациента. Большая часть исследований в отношении лечения рецидивов и рефрактерных форм МБ ограничивается небольшими по численности когортами больных [19, 20, 37, 38]. Существующие куративные опции включают повторные операции и ЛТ, стандартные режимы ХТ и ВДХТ, комбинированную метронормную химиотерапию (МХТ) в сочетании с ингибиторами ангиогенеза [9, 21, 39]. Продолжительные ремиссии в рецидиве заболевания удается достичь у пациентов младшего возраста (<3–5 лет) и получающих отсроченное КСО в качестве терапии спасения [18, 23], тогда как у детей старшего возраста (>3–5 лет), несмотря на использование различных опций противорецидивного лечения, результаты остаются неудовлетворительными. Как правило, отдаленная выживаемость не превышает 5% [18, 19, 24, 39]. Соответственно, особенно актуальными остаются вопросы продолжения паллиативной терапии с целью поддержания хорошего качества жизни пациентов [19]. Самое крупное многоцентровое исследование по оценке результатов терапии рецидивов МБ у детей выполнено R. Hill и соавт. (2020 г.) с включением 247 пациентов [18].

### Хирургические опции лечения рецидивов МБ

Учитывая высокую частоту метастатического поражения при рецидиве МБ с вовлечением задней черепной ямки или без него, лимитированные показания к хирургическому вмешательству и малочисленные когорты пациентов не позволяют

в полной мере оценить роль данного метода в увеличении выживаемости [18, 20, 24]. Тем не менее в ряде исследований удаление опухоли (тотальная/субтотальная резекция) является благоприятным фактором для увеличения ОВ и безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентами, которым операция не проводилась или выполнялась только в объеме биопсии [18, 19, 24]. Так, R. Hill и соавт. (2020 г.) показали улучшение ОВ у пациентов после резекции (отношение рисков – ОР 0,5;  $p=0,0026$ ) [18]. В исследовании С. Gaab и соавт. (2022 г.) также продемонстрированы преимущества хирургического лечения, но стоит отметить меньшую статистическую значимость для ОВ (ОР 0,6;  $p=0,07$ ) и безрецидивной выживаемости (ОР 0,56;  $p=0,04$ ) [19]. Сопоставимые результаты получены М. Sabel и соавт. (2016 г.) [24].

Достоверная разница между тотальным, субтотальным и частичным удалением опухоли не выявлена, что, вероятно, может быть обусловлено высокой частотой метастатических форм заболевания (~90%) и малой численностью исследуемых когорт [19]. Целью оперативного вмешательства является получение ткани опухоли МБ с последующим проведением гистологического и молекулярно-генетического исследований, что реализуются в нескольких аспектах:

1) определение молекулярной подгруппы, которая может измениться в рецидиве заболевания, что подтверждает субклональную эволюцию и появление новых генетических альтераций;

2) определение возможностей молекулярно направленной терапии, например в случаях выявления аббераций в генах TP53, SMO, PTCH, MYC/MYC;

3) исключение опухолей другого генеза (например, радиоиндуцированных глиом высокой степени злокачественности) или диагностика радионекроза;

4) в качестве паллиативной опции для улучшения качества жизни [7, 19, 20].

Следует подчеркнуть, что большая часть исследований подтверждает относительную стабильность между гистологическими вариантами и молекулярно-генетическими подтипами МБ как в 1-й фазе заболевания и в период рецидива, так и в первичной опухоли и метастатических очагах [10, 20, 33, 40–43]. Однако в исследовании R. Kumar и соавт. (2021 г.) продемонстрирован редкий феномен переключения групповой принадлежности опухоли: с МБ<sub>Группа4</sub> в дебюте на МБ<sub>Группа3</sub> в рецидиве, что подтверждает возможную опухолевую пластичность между указанными группами, требующую проведения дополнительных исследований с целью валидации полученных данных [20]. А. Morrisey и соавт. (2016 г.) в своем исследовании подчеркивают, что для достоверного определения групповой принадлежности МБ достаточно проведения одной биопсии по сравнению с другими опухолями (например, глиобластомы). При этом диагностируемые соматические мутации, затрагивающие гены с потенциальной возможностью ТТ, демонстрируют высокий уровень пространственной гетерогенности, редко являются клоальными для всей опухоли, что ставит под сомнение эффективность опций ТТ в монорежимах в отношении какой-то определенной мишени [41].

Суммируя изложенное, следует отметить, что хирургический метод должен использоваться для удаления изолированных нодулярных очагов поражения в качестве опции, способствующей увеличению выживаемости, для проведения биопсии с целью углубленной диагностики МБ и в случаях нарастающей неврологической симптоматики с паллиативной целью [7].

### Возможности ЛТ при рецидивах МБ

Метод ЛТ в рецидиве заболевания показал значимые преимущества в выживаемости у пациентов, не получавших облучение в 1-й линии терапии вне зависимости от подгруппы МБ с возможностью его применения в качестве единственной терапевтической опции [10, 18, 19, 23]. Отношение к повторному облучению неоднозначно, тем не менее показана его эффективность у пациентов с остаточной опухолью,

у которых хирургическое вмешательство выполнялось только в объеме биопсии или частичного удаления [19]. При этом у детей раннего возраста целесообразно максимально откладывать проведение ЛТ с целью снижения рисков отдаленных осложнений [10].

Отдаленное метастазирование МБ после инициально проведенного КСО дифференцируют на нодулярное, более характерное для МБ<sub>СНН</sub>, и диффузное, в большинстве случаев регистрируемое при МБ<sub>Группа3</sub> и МБ<sub>Группа4</sub>. При этом нодулярное поражение характеризуется увеличением выживаемости в двух последних группах [18]. В таких случаях может быть оправдано использование локальных терапевтических опций (повторная резекция, локальное облучение) [18, 32].

Сравнение эффективности локального облучения и КСО в проводимых исследованиях показывает неоднозначные результаты [18–20, 23]. Авторы демонстрируют, что отсроченное проведение КСО в качестве терапии спасения может быть эффективно в послеоперационном периоде, хотя и акцентируют внимание на высоких рисках неврологического дефицита и других тяжелых последствий [23, 44]. Следует учитывать и риски развития радиоиндуцированных вторичных опухолей, требующих учета суммарных доз ЛТ, зон облучения и редукции экспозиции ЛТ на зону ствола мозга, по причине повышения частоты случаев диффузной глиомы ствола [1, 45]. Рекомендовано использовать существующие руководства по прогнозированию радиоиндуцированных поздних эффектов на ЦНС у детей [46].

При выборе метода ЛТ необходимо руководствоваться персонализированным подходом, в частности учитывать локализацию, размеры опухоли, объем предшествующей терапии, инициальную дозу ЛТ, интервал от предшествующего лечения, неврологический и соматический статус пациента с рассмотрением в качестве возможных опций стереотаксической, протонной ЛТ, радиохирургии [37, 47–49]. Допустимым интервалом между 1 и 2-м курсами ЛТ является 6 мес [50].

Принимая во внимание неоднородность исследуемых когорт, их малую численность, отсутствие данных о молекулярно-генетических подгруппах у всех пациентов, необходимо провести дополнительные исследования по определению прогностической роли повторного облучения в терапии рецидивов и рефрактерных форм МБ, а также ассоциированной токсичности метода [51]. В настоящее время ЛТ может применяться в качестве терапевтической опции, но с учетом индивидуальных показаний, факторов прогноза, пожеланий семьи [7].

### ХТ при рецидивах МБ

ХТ при рецидиве МБ в качестве монотерапии или в комбинации с методами локального контроля должна быть направлена на увеличение выживаемости пациентов, но с минимизацией возможных рисков ассоциированной токсичности. Определяющими факторами для выбора определенного режима являются индивидуальные особенности течения заболевания, предшествующие опции терапии и ее осложнения, сопутствующие заболевания, мнения врачей-специалистов и предпочтения родителей пациента [7, 19].

Современные исследования, посвященные сравнительной оценке эффективности различных режимов ХТ в комбинации с локальными методами контроля (резекция, ЛТ), ВДХТ и поддерживающей комбинированной ХТ, крайне малочисленны. В опубликованных результатах протокола NIT-Rez 2005 продемонстрированы преимущества режима «карбоплатин/этопозид» в сравнении с монотерапией темозоломидом [19, 52] и с другими менее интенсивными режимами, такими как «темозоломид/топотекан» [53] или «темозоломид/иринотекан/бевацизумаб» [21, 54, 55]. Следует отметить преимущества перорального темозоломида как одной из возможных куративных опций, такие как хорошая переносимость в ЦНС, управляемая токсичность и переменная эффективность (16–47%), что зачастую определяет выбор клиницистов в пользу его применения в качестве

моно- и комбинированной терапии при рецидиве МБ [21, 52, 54, 55]. В исследовании A. Levy и соавт. (2021 г.) показаны преимущества включения бевацизумаба в режимы ХТ со значимым снижением риска летальности без повышения токсичности терапии при рецидиве МБ, что может являться приемлемой опцией даже у пациентов с выраженной предлеченностью [21]. Использование бевацизумаба основано на доклинических данных, демонстрирующих экспрессию сосудистого эндотелиального ростового фактора VEGF и рецепторов VEGF в МБ [21, 56]. Однако ассоциированная токсичность бевацизумаба, проявляющаяся в артериальной гипертензии, слабости, носовых кровотечениях, протеинурии, может являться причиной стоп-терапии, что требует пристального мониторинга при его применении [57].

Проводимые исследования подтверждают эффективность МХТ у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими опухолями ЦНС с удовлетворительным профилем токсичности, что позволяет достигать контроля над заболеванием в 30–50% случаев, при этом наибольшая эффективность отмечается при их использовании в отношении минимальной остаточной болезни [7, 19, 21, 39, 58–60]. К преимуществам метода относят отсутствие возрастных ограничений, управляемую токсичность, возможность амбулаторного назначения и экономическую эффективность. Хотя в настоящее время назначение МХТ является эмпирическим, продолжают клинические исследования, направленные на поиск предикторов выбора конкретной схемы терапии.

Принципиальными отличиями МХТ от стандартной ХТ являются режим использования (дозы, путь и сроки введения) и механизм действия. Использование интенсивной ХТ обычно требует соблюдения интервалов, необходимых для восстановления деятельности костного мозга, что дает возможность мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток, приводя к агрессивной эндотелиальной пролиферации и прогрессивному опухолевому росту. Использование ХТ низкими дозами в постоянном, так называемом метромном, режиме может являться более эффективным ввиду непрерывного повреждающего воздействия на эндотелиальные клетки с реализацией ангиогенного эффекта, стимуляцией апоптоза и иммунологического контроля, при этом имеющей удовлетворительную переносимость и дозозимитированную миелосупрессию [61–64]. Одним из важных процессов естественного течения злокачественных опухолей является состояние покоя, которым характеризуются очень ранняя фаза заболевания и период после завершения терапии (фаза ремиссии), которая регулируется и инициацией ангиогенеза, позволяя предположить, что именно использование ингибиторов сосудистого роста и пролиферации при назначении МХТ может предотвратить прогрессирование опухоли и ее метастазирование [65].

Рекомендуемыми препаратами для МХТ являются этопозид, циклофосфамид, что обусловлено их управляемой токсичностью, удовлетворительной переносимостью, эффективностью в отношении опухолей ЦНС [13, 66, 67]. Однако следует помнить о рисках вторичных лейкозов, например на фоне длительного приема фазы этопозида [21]. Продemonстрирована эффективность использования ингибиторов циклооксигеназы-2, реализация эффекта которых осуществляется путем подавления фермента циклооксигеназы-2, приводя к снижению опухолевого ангиогенеза и клеточного роста [68]. Использование целекоксиба у детей с рецидивами онкологических заболеваний не ассоциировано с высокой токсичностью, согласно результатам ряда клинических исследований [8, 33]. Описаны и другие препараты, используемые в схемах МХТ, включая изотретиноин (ингибирует пролиферацию клеток и индуцирует дифференцировку), талидомид (иммуномодулятор с мощной антиангиогенной активностью) [69], вальпроевая кислота [70], бевацизумаб [70], рапамицин [71]. В исследовании A. Peurl и соавт. (2012 г.) многокомпонентная ХТ в сочетании с препаратами, ингибирующими ангиогенез (бевацизумаб,

Таблица 5. Метромные режимы химиотерапии при рефрактерных и рецидивирующих формах МБ у детей  
Table 5. Metronomic chemotherapy regimens for refractory and relapsing forms of pediatric MB

Режим ХТ	Используемые препараты	Эффективность	Токсичность
MEMMAT [72]	1 цикл = 3 нед: целекоксиб, талидомид, фенофибрат, этопозид, циклофосфамид, бевацизумаб, интравентрикулярный этопозид/липосомальный цитарабин	Медиана ОВ – 44 мес, ОВ 5 лет – 44±10%, БПВ 5 лет – 33±10%	Нейтропения, инфекционные осложнения, периферическая вторичная (талидомид) нейропатия, гипотиреоз, протеинурия, гематурия; вторичные лейкозы
MEMMAT-like [7, 73]	интравентрикулярный этопозид/липосомальный цитарабин	Медиана ОВ – 29,5 мес, ОВ 5 лет – 34,3±8,8%, БПВ 5 лет – 29,4±9%	Гематологическая токсичность 3–4 степени, инфекционные осложнения, геморрагический цистит, вторичные лейкозы
TOTEM [53]	Темозоломид, топотекан	ОО – 20–30%	Гематологическая токсичность
TEMIRI [54]	1 цикл = 3 нед: темозоломид, иринотекан 10 мг/м <sup>2</sup> медиана циклов, n=6	ОО после 4 циклов: БСВ – 4,3 мес, ОВ – 16,7 мес, медиана ДО – 27 нед, медиана ОВ – 16,7 мес	Диарея (7,6%), нейтропения (16,7%), тромбоцитопения (12,1%), анемия (9,1%), лимфопения (9%)
COMBAT [74, 75]	Темозоломид, этопозид, 13-цисретиноевая кислота, целекоксиб, витамин D, фенофибрат, вальпроевая кислота	ОВ 2-летняя – 67,4%, БСВ 2-летняя – 25,8%	Вторичные лейкозы, гематологическая токсичность, гепатотоксичность, хейлит
Сиролимус в комбинации с МХТ [76]	Сиролимус, целекоксиб, этопозид/циклофосфамид (альтернирующий прием)	Для МБ – нет данных	Лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, рвота
<b>Примечание.</b> ОО – объективный ответ, ДО – длительность ответа, БПВ – выживаемость без прогрессирования.			

талидомид, целекоксиб), показала свою эффективность в лечении рецидивирующих форм МБ, при этом уровень 2-летней ОВ составил 68,6% [39].

Наиболее часто используемые режимы МХТ и их эффективность, согласно данным различных исследователей, приведены в табл. 5.

Отношение к использованию метода ВДХТ с аутологичными стволовыми клетками является неоднозначным, хотя некоторыми авторами и продемонстрирована его эффективность с преимуществами использования тиотепы в режимах кондиционирования у пациентов с рецидивирующими МБ [77]. Тем не менее последние исследования демонстрируют отсутствие вклада данной опции в увеличение ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) [19], которая, учитывая высокий риск развития ранних и отдаленных осложнений, включая недостаточность трансплантата, ограничивающую использование других возможных методов ПЛ [8, 19], более не рекомендована к использованию у указанной категории пациентов [19, 78, 79].

Результаты проводимых исследований в отношении эффективности интракраниальной ХТ (и/т ХТ) различаются, например отсутствие преимущества использования таковой продемонстрировано в исследовании С. Gaab и соавт. (2022 г.) [19], тогда как в работе К. Rajtler и соавт. (2016 г.) указывается на возможность достижения клиренса ликвора и/или стабилизации со стороны лептоменингеального поражения, способствующих увеличению выживаемости [80]. Значимой эффективности при назначении и/т ХТ как локального метода лечения у пациентов с лептоменингеальными и паренхиматозными очагами поражения не ожидается, в первую очередь по причине неспособности противоопухолевых препаратов

проникать через менингеальные оболочки и гематоэнцефалический барьер в требуемой концентрации, что в случаях наличия большой опухолевой массы однозначно определяет необходимость использования системной терапии или других методов локального контроля [81].

Наиболее часто используемыми препаратами являются метотрексат, цитарабин, этопозид, топотекан, при этом на сегодняшний день отсутствует стандарт назначения и/т (и/в) ХТ по причине малого числа контролируемых клинических исследований по оценке данной опции [7].

Прежде всего использование и/т (и/в) ХТ следует рассматривать у пациентов с ограниченными возможностями применения системной ХТ и других методов локального лечения [7]. При ее назначении следует помнить о рисках развития острой и отсроченной токсичности, включая арахноидит, радикулит, энцефалопатию, миелопатию, что требует использования методов профилактики (например, дексаметазон), контроля нежелательных явлений и отказа от использования других вариантов терапии, способствующих ее усилению (ЛТ). Кроме того, следует акцентировать внимание на возможных рисках непредсказуемого повышения концентрации химиопрепаратов в спинномозговой жидкости в случаях нарушения ликвородинамики, являющейся высоким риском усугубления нейротоксичности [7, 13]. При сравнении показателей ассоциированной токсичности с использованием и/т ХТ отмечены преимущества резервуара Оммая, что позволяет достигать фракционирования доз цитостатиков, улучшая их экспозицию и предотвращая потенциально нейротоксические пиковые уровни [7, 82].

В настоящее время ТТ в лечении МБ не является стандартом оказания помощи у детей, хотя и обсуждается в случаях рефрактерного и рецидивирующего течения заболевания. Подходы к использованию препаратов направленного действия обоснованы выявляемыми молекулярно-генетическими альтерациями, характерными для каждой конкретной подгруппы МБ. Так, избыточная экспрессия пути WNT/ $\beta$ -катенина может определять чувствительность опухоли к ингибиторам актина или PARP-ингибиторам (поли [АДФ-рибоза]-полимеразы – ферменты, катализирующие поли-АДФ-рибозилирование, один из видов посттрансляционной модификации белков). У пациентов с МБ<sub>СНН</sub> продолжены клинические испытания висмодегиба – перорального ингибитора сигнального пути Hedgehog через белок SMO (Smothered transmembrane protein), демонстрирующего безопасность и улучшение прогрессивной выживаемости в качестве как монотерапии, так и в комбинации со стандартными режимами ХТ [9, 17]. При этом наличие соматической или герминальной мутации в гене *PTCH1* может являться предиктором хорошего ответа на терапию SMO-ингибиторов. Однако, несмотря на достижение хороших частичных и полных ответов у пациентов с МБ<sub>СНН</sub>, часто регистрируется развитие последующей резистентности на фоне терапии [83]. Другой привлекательной мишенью является нисходящий фактор транскрипции – глиома-ассоциированный онкоген (GLI) [9].

Значительная биологическая гетерогенность МБ<sub>Группа3</sub> и МБ<sub>Группа4</sub> затрудняет разработку клинически применимого таргетного подхода. Тем не менее продолжено изучение ингибитора киназы WEE1, являющегося ключевым регулятором контрольных точек клеточного цикла в сочетании с иринотеканом [9]. Сигнальный путь Notch может являться мишенью для ингибиторов  $\gamma$ -секретазы [9]. Путь PI3K/AKT/mTOR играет важную роль во многих метаболических процессах и механизмах выживания клеток, соответственно, его блокирование может быть эффективно и при МБ. В настоящее время в исследовании Pediatric MATCH тестируют двойной ингибитор PI3K/mTOR при МБ с мутациями PI3K/TSC/mTOR. Ингибиторы PI3K, гистондеацетилазы и бромодоменов BET-семейства, особенно при МБ с амплификацией *MYC*, демонстрируют предварительные доклинические перспективы в ранних фазах исследований (PBTC-026) [9].

Для МБ<sub>Группа4</sub> определена возможная роль в отношении эпигенетических факторов с использованием деметилирующих агентов (децитабин, азатидин) и ингибиторов гистондеацетилаз (вориностат, панобиностат) [84, 85]. Для МБ<sub>Группа3</sub>, МБ<sub>Группа4</sub> и МБ<sub>СНН</sub> характерна мутация циклинзависимой киназы 6 (CDK6), что может являться субстратом для использования ингибиторов CDK4/6 (PBTC-042 и SJDAWN) [9]. Помимо перечисленных опций продолжены исследования в отношении ингибиторов EGFR, VEGF-A и MEK, мишенью которых является активированный при МБ путь RAS/MEK/ERK [9].

Как и при других детских опухолях, потенциал использования врожденного противоопухолевого иммунитета обсуждается все больше в аспекте лечения МБ. В ранних исследованиях продемонстрировано, что большая часть МБ имеет лишь номинальную инфильтрацию иммунными клетками, а опухолевые клетки обладают недостаточным или вовсе отсутствующим антиген-презентирующим механизмом. Предполагается оценить эффективность использования ингибиторов контрольных точек, иммунной или вирусной терапии [7, 9]. Известно, что педиатрическая МБ является «холодной» опухолью с низким уровнем экспрессии PD-L1 и низкой мутационной нагрузкой, более того, иммунное микроокружение МБ не является воспалительным, что определяет отсутствие рекрутирования иммунных клеток [7, 86]. Тем не менее в небольшом числе исследований *in vitro* выявлены различные фенотипы микроокружения в зависимости от молекулярной группы МБ, что, следовательно, предопределяет различия ответа на блокаду иммунных контрольных точек, при этом интересным является факт наибольшей экспрессии PD-L1 в МБ<sub>СНН</sub> [86–88]. В настоящее время продолжены попытки использования различных ингибиторов иммунных контрольных точек при рецидивирующих и рефрактерных опухолях ЦНС (ниволумаб, пембролизумаб, дурвалумаб) [7].

Клинические исследования продолжены в отношении применения опции и/т радиоиммунотерапии [89], региональной CAR-T-клеточной терапии, специфичной в отношении *IL13Ralpha2*, *EGFR806*, *HER2* и *B7-H3*, однако результатов использования в клинической практике на сегодняшний день не представлено [7]. Персонализированная иммуновиротерапия с использованием онколитических вирусов и CAR-T-клеточная терапия демонстрируют большой потенциал в доклинических и клинических исследованиях ранней фазы, но, вероятно, для рефрактерных/рецидивирующих МБ приведенные методы будут эффективными именно в сочетании с ХТ и/или ЛТ [90].

Перспективным направлением индивидуализации ПЛ при рецидивирующих/рефрактерных МБ является верификация молекулярно-генетического диагноза на основании методов полноэкзомного секвенирования ткани опухоли. Ограничительными факторами могут являться недостаточное количество биологических образцов, а также, в большинстве случаев, исследование опухолевого материала, фиксированного в формалине без образцов здоровой ткани, что позволяет выявлять только ранее аннотированные драйверные гены и делает невозможным определение роли герминальной предрасположенности. Технологии single-cell и глукского полногеномного секвенирования, вероятно, смогут обеспечить дальнейшее понимание механизмов опухолевой эволюции и онкогенного каскада, определяющих развитие рецидива МБ [20].

Ассоциация методов ПЛ с развитием ранней и отдаленной токсичности со стороны различных органов систем, включая нейрокогнитивные, эндокринные нарушения, кардио-и нефротоксичность, костномозговую недостаточность с рисками тяжелых инфекционных осложнений, вторичные опухоли, определяет необходимость разработки и использования менее агрессивных методов терапии с целью сохранения качества жизни излеченных пациентов [19, 21, 53].

Поддерживающая терапия для пациентов с рефрактерными/рецидивирующими формами МБ вне зависимости

от использования активных методов ПЛ должна быть направлена на нормализацию качества жизни ребенка и семьи, купирование тяжелых симптомов заболевания. Более того, по мере расширения знаний в отношении молекулярно-биологических особенностей рецидивов различных групп МБ и выявления дополнительных aberrаций, ассоциированных с поведением опухоли, возможна разработка руководств по междисциплинарному ведению пациентов с целью полноценного обеспечения потребностей ребенка и его семьи [7, 30].

### Некоторые особенности анализа выживаемости для нерандомизированных данных по лечению МБ

Следует отметить, что получаемые данные по лечению рецидивов МБ, как правило, не являются рандомизированными, что в первую очередь обусловлено необходимостью выбора максимально эффективной и безопасной опции терапии для конкретного пациента. Соответственно, интенсивность симптоматики основного заболевания, а также такие факторы, как стадия, наличие стратифицирующих прогностически значимых мутаций, объем предшествующей терапии, могут оказывать существенное влияние на выбор тактики лечения. Данный факт затрудняет интерпретацию результатов одномерного анализа и не позволяет ограничиться только его использованием. Так, например, на принятие решения о хирургическом вмешательстве могут влиять локализация опухоли и ее объем, наличие очагов отдаленного метастазирования, скорость прогрессирования и другие факторы, что в случаях использования одномерного анализа данных повлечет за собой неадекватную оценку влияния операции на выживаемость. В качестве иного примера можно отметить влияние возраста на выбор терапии, когда он, с одной стороны, может иметь положительную прогностическую значимость, а с другой, является противопоказанием к использованию ряда возможных методов лечения (например, ЛТ), что опять же ограничивает значимость одномерного анализа. С целью частичного решения проблем, обусловленных нерандомизированными данными, используется многомерный анализ (multivariate analysis), в котором учитываются все взаимозависимые факторы (covariates). Для многофакторного анализа выживаемости основным инструментом является модель пропорциональных рисков Кокса (Cox proportional hazards model) [91], которая каждому фактору, участвующему в модели, сопоставляет коэффициент риска (hazard ratio), при этом крайне важна правильная интерпретация этих коэффициентов. Так, для факторов, имеющих двоичную природу (есть/нет), сопоставленный ему коэффициент риска оценивает отношение вероятности смерти на малом временном интервале при наличии данного фактора к вероятности смерти на том же интервале при его отсутствии. Факт независимости коэффициентов риска от выбора временного интервала, на котором сравниваются вероятности смерти, является важным модельным предположением и может нуждаться в проверке в каждом случае.

Примером того, как значимость хирургического вмешательства скачкообразно увеличивается после перехода от одномерного анализа к многомерному, может являться анализ данных R. Hill и соавт. (2020 г.) [18] для подгруппы пациентов, не получавших облучение до рецидива заболевания. В исследовании С. Gaab (2022 г.) можно увидеть, как при переходе от одномерного анализа данных к многомерному становится значимым ранний возраст пациентов. Следует отметить и наблюдаемую обратную ситуацию в отношении хирургического вмешательства, которое перестает демонстрировать значимость после перехода к многомерному анализу [19].

Учитывая изложенное, необходимо акцентировать внимание на том, что одномерный анализ данных не может рассматриваться в качестве универсального метода определения значимых факторов для последующего многомерного анализа. Что же касается практического применения одномерного и многомерного анализов выживаемости, то исчерпывающая реализация регрессии Кокса и других инструментов

содержится в пакете Survival [92, 93] для открытой программной среды [94].

### Заключение

На сегодняшний день рецидивирующие и рефрактерные случаи МБ остаются предметом исследований, направленных на разработку и внедрение перспективных опций ПЛ. Очевидно, что стратификация риска МБ при инициальной диагностике на основании клинических и молекулярно-генетических данных дает возможность улучшить показатели ОВ при одновременном снижении интенсивности лечения у пациентов, имеющих лучший прогноз. Тем не менее все еще не определены закономерности в отношении выбора тактики противорецидивной терапии на основании радиологических, гистологических, молекулярно-генетических особенностей рецидивов и рефрактерных МБ. При этом гетерогенность МБ, стремительное появление новых биологических маркеров, затрудняющих отнесение опухоли к определенной молекулярной подгруппе, варибельность данных геномного и транскриптомного профилирования опухолей у одного и того же пациента в разные периоды лечения являются факторами, подчеркивающими неприменимость одинакового подхода ко всем больным.

Следует отметить, что должна быть нивелирована предвзятость в отношении выбора тактики лечения пациентов с рецидивирующими/рефрактерными формами МБ, например использование более интенсивных опций терапии у пациентов с лучшей ожидаемой выживаемостью, тогда как у пациентов с паллиативным статусом заболевания – низкодозных режимов терапии. Кроме того, зачастую признание паллиативного статуса заболевания у пациента приводит к более редкому использованию диагностических методов исследований, в частности МРТ, что может привести к неадекватной оценке БСВ.

Перспективными направлениями являются разработка стратегий моделирования лечения и наблюдения за пациентами с МБ, внедрение в рутинную практику методов таргетной и иммунотерапии, что может способствовать предотвращению рецидивов заболевания или появлению новых эффективных опций лечения, доступных для рефрактерных и рецидивирующих форм заболевания.

Вопросы ранней и отдаленной токсичности у детей остаются крайне важными и должны учитываться при выборе тактики противорецидивной терапии с целью максимально возможного сохранения качества жизни пациентов и их семей. Рутинное использование существующих методов профилактики и преодоления известных осложнений терапии, активной и пассивной реабилитации, междисциплинарного наблюдения и консультирования пациентов будет также способствовать повышению эффективности 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. Ю. В. Диникина – разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы; О. Г. Желудкова – разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, научное редактирование статьи; М. Б. Белогунова, И. Л. Никитина – научное редактирование статьи; Д. М. Спельников – научное редактирование статьи, анализ используемых математических методов; Н. Н. Осипов – научное редактирование статьи, анализ используемых математических методов.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Yu. V. Dinikina – conceptualization of the article, analysis of literature data, writing the text of the article, preparation of a list of references; O. G. Zheludkova – conceptualization

of the article, analysis of literature data, scientific edition of the article; M. B. Belogurova, I. L. Nikitina – scientific edition of the article; D. M. Spelnikov – edition of the article, analysis of the mathematical methods being applied; N. N. Osipov – edition of the article, analysis of the mathematical methods being applied.

**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.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Источники финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301). Анализ используемых математических методов выполнен при поддержке гранта Правительством Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, выполненных под руководством ведущих ученых (соглашение №075-15-2021-602).

**Funding sources.** This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No.075-15-2022-301). Analysis of the mathematical methods being applied was carried out with the support of a grant of the Government of the Russian Federation for the state support of scientific research, carried out under the supervision of leading scientists (agreement 075-15-2021-602).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ning MS, Perkins SM, Dewees T, Shinohara ET. Evidence of high mortality in long term survivors of childhood medulloblastoma. *J Neurooncol.* 2015;122:321-7. DOI:10.1007/s11060-014-1712-y
- Johnston DL, Keene D, Strother D, et al. Survival Following Tumor Recurrence in Children With Medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(3):e159-63. DOI:10.1097/MPH.0000000000001095
- Board PPT. Childhood Medulloblastoma and Other Central Nervous System Embryonal Tumors Treatment (PDQ®). PDQ Cancer Information Summaries (Internet): National Cancer Institute (US). 2008.
- Onodera S, Nakamura Y, Azuma T. Gorlin Syndrome: Recent Advances in Genetic Testing and Molecular and Cellular Biological Research. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7559. DOI:10.3390/ijms21207559
- Langenberg KPS, Meister MT, Bakhuizen JJ, et al. Implementation of paediatric precision oncology into clinical practice: The Individualized Therapies for Children with cancer program 'iTHER'. *Eur J Cancer.* 2022;175:311-25. DOI:10.1016/j.ejca.2022.09.011
- Kuhlen M, Borkhardt A. Cancer susceptibility syndromes in children in the area of broad clinical use of massive parallel sequencing. *Eur J Pediatr.* 2015;174:987-97. DOI:10.1007/s00431-015-2565-x
- Hill RM, Plasschaert SLA, Timmermann B, et al. Relapsed Medulloblastoma in Pre-Irradiated Patients: Current Practice for Diagnostics and Treatment. *Cancers (Basel).* 2021;14(1):126. DOI:10.3390/cancers14010126
- Lafay-Cousin L, Dufour C. High-Dose Chemotherapy in Children with Newly Diagnosed Medulloblastoma. *Cancers (Basel).* 2022;14(837):1-14. DOI:10.3390/cancers14030837
- Kram DE, Henderson JJ, Baig M, et al. Embryonal Tumors of the Central Nervous System in Children: The Era of Targeted Therapeutics. *Bioengineering (Basel).* 2018;5(4):78. DOI:10.3390/bioengineering5040078
- Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell.* 2017;31:737-54.e6. DOI:10.1016/j.ccell.2017.05.005
- Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2016;131:821-31. DOI:10.1007/s00401-016-1569-6
- Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S, et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18:958-71. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30243-7
- Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS, et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature.* 2017;547:311-17. DOI:10.1038/nature22973
- Sharma T, Schwalbe EC, Williamson D, et al. Second-generation molecular sub-grouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes. *Acta Neuropathol.* 2019;138(2):309-26. DOI:10.1007/s00401-019-02020-0
- Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: A retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):484-95. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00581-1
- Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro Oncol.* 2009;11(2):201-10. DOI:10.1215/15228517-2008-084
- St. Jude Children's Research Hospital; Genentech, Inc; National Cancer Institute. A Clinical and Molecular Risk-Directed Therapy for Newly Diagnosed Medulloblastoma. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01878617>. Accessed: 01.05.2023.
- Hill RM, Richardson S, Schwalbe EC, et al. Time, pattern, and outcome of medulloblastoma relapse and their association with tumour biology at diagnosis and therapy: a multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:865-74. DOI:10.1016/S2352-4642(20)30246-7
- Gaeb C, Adolph JE, Tippelt S, et al. Local and Systemic Therapy of Recurrent Medulloblastomas in Children and Adolescents: Results of the P-HIT-Rez 2005 Study. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):471. DOI:10.3390/cancers14030471
- 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
- Levy AS, Krailo M, Chi S, et al. Temozolomide with irinotecan versus temozolomide, irinotecan plus bevacizumab for recurrent medulloblastoma of childhood: Report of a COG randomized Phase II screening trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68:e2903. DOI:10.1002/pbc.29031
- Packer RJ, Zhou T, Holmes E, et al. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961. *Neuro Oncol.* 2013;15(1):97-103. DOI:10.1093/neuonc/nos267
- Müller K, Mynarek M, Zwiener I, et al. Postponed is not canceled: role of cranio-spinal radiation therapy in the management of recurrent infant medulloblastoma – an experience from the HIT-REZ 1997 & 2005 studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88:1019-24. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.01.013
- Sabel M, Fleischhack G, Tippelt S, et al. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol.* 2016;129:515-24. DOI:10.1007/s11060-016-2202-1
- Mokhtech M, Morris CG, Indelicato DJ, et al. Patterns of Failure in Patients With Adult Medulloblastoma Presenting Without Extraneural Metastasis. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(10):1015-18. DOI:10.1097/JCO.0000000000000407
- Cistaro A, Albano D, Alongi P, et al. The Role of PET in Supratentorial and Infratentorial Pediatric Brain Tumors. *Curr Oncol.* 2021;28(4):2481-95. DOI:10.3390/curronc28040226
- Le Fevre C, Constans J-M, Chambrelant I, et al. Pseudoprogression versus true progression in glioblastoma patients: A multiapproach literature review. Part 2 – Radiological features and metric markers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;159:103230. DOI:10.1016/j.critrevonc.2021.103230
- Warren KE, Vezina G, Poussaint TY, et al. Response assessment in medulloblastoma and leptomeningeal seeding tumors: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology committee. *Neuro Oncol.* 2018;20(1):13-23. DOI:10.1093/neuonc/nox087
- Tumani H, Petereit HF, Gerritzen A, et al. S1 guidelines "lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis" (abridged and translated version). *Neurol Res Pract.* 2020;2:8. DOI:10.1186/s42466-020-0051-z
- Liu APY, Smith KS, Kumar R, et al. Serial assessment of measurable residual disease in medulloblastoma liquid biopsies. *Cancer Cell.* 2021;39(11):1519-30.e4. DOI:10.1016/j.ccell.2021.09.012
- Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):785-98. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30242-0
- Huybrechts S, Le Teuff G, Tauziède-Espariat A, et al. Prognostic Clinical and Biologic Features for Overall Survival after Relapse in Childhood Medulloblastoma. *Cancers (Basel).* 2020;13(1):53. DOI:10.3390/cancers13010053
- Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1200-07. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70449-2
- Koschmann C, Bloom K, Upadhyaya S, et al. Survival After Relapse of Medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(4):269-73. DOI:10.1097/MPH.0000000000000547

35. Sharma T, Schwalbe EC, Williamson D, et al. Second-generation molecular sub-grouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes. *Acta Neuropathol.* 2019;138(2):309–26. DOI:10.1007/s00401-019-02020-0
36. Robinson GW, Rudneva VA, Buchhalter I, et al. Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):768–84. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30204-3
37. Lefkowitz IB, Packer RJ, Siegel KR, et al. Results of treatment of children with recurrent medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors with lomustine, cisplatin, and vincristine. *Cancer.* 1990;65(3):412–7. DOI:10.1002/1097-0142(19900201)65:3<412::aid-cnrcr2820650306>3.0.co;2-4
38. Friedman HS, Mahaley MS Jr, Schold SC Jr, et al. Efficacy of vincristine and cyclophosphamide in the therapy of recurrent medulloblastoma. *Neurosurgery.* 1986;18(3):335–40. DOI:10.1227/00006123-198603000-00014
39. Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW, et al. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(3):511–7. DOI:10.1002/pbc.24006
40. Wang X, Dubuc AM, Ramaswamy V, et al. Medulloblastoma subgroups remain stable across primary and metastatic compartments. *Acta Neuropathol.* 2015;129(3):449–57. DOI:10.1007/s00401-015-1389-0
41. Morrissy AS, Cavalli FMG, Remke M, et al. Spatial heterogeneity in medulloblastoma. *Nat Genet.* 2017;49(5):780–8. DOI:10.1038/ng.3838
42. Morrissy AS, Garzia L, Shih DJH, et al. Divergent clonal selection dominates medulloblastoma at recurrence. *Nature.* 2016;529(7586):351–7. DOI:10.1038/nature16478
43. Wu X, Northcott PA, Dubuc A, et al. Clonal selection drives genetic divergence of metastatic medulloblastoma. *Nature.* 2012;482(7386):529–33. DOI:10.1038/nature10825
44. Walter AW, Mulhern RK, Gajjar A, et al. Survival and neurodevelopmental outcome of young children with medulloblastoma at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol.* 1999;17(12):3720–8. DOI:10.1200/JCO.1999.17.12.3720
45. Gits HC, Anderson M, Stallard S, et al. Medulloblastoma therapy generates risk of a poorly-prognostic H3 wild-type subgroup of diffuse intrinsic pontine glioma: a report from the International DIPG Registry. *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6(1):67. DOI:10.1186/s40478-018-0570-9
46. Constine LS, Olch AJ, Jackson A, et al. Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC): An International Collaboration to Assess Normal Tissue Radiation Dose-Volume-Response Relationships for Children With Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;S0360-3016(21)00129-2. DOI:10.1016/j.ijrobp.2020.10.040
47. Gupta T, Maitre M, Sastri GJ, et al. Outcomes of salvage re-irradiation in recurrent medulloblastoma correlate with age at initial diagnosis, primary risk-stratification, and molecular subgrouping. *J Neurooncol.* 2019;144(2):283–91. DOI:10.1007/s11060-019-03225-9
48. Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(5):1350–60. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.08.015
49. Paul S, Sesikeran BN, Patro KC, Bhattacharya K. Re-irradiation in central nervous system tumors. *J Curr Oncol.* 2018;1(1):40–2. DOI:10.4103/jco.jco\_11\_17
50. Baroni LV, Freytes C, Ponce NF, et al. Craniospinal irradiation as part of re-irradiation for children with recurrent medulloblastoma. *J Neurooncol.* 2021;155(1):53–61. DOI:10.1007/s11060-021-03842-3
51. Tsang DS, Sarhan N, Ramaswamy V, et al. Re-irradiation for children with recurrent medulloblastoma in Toronto, Canada: A 20-year experience. *J Neurooncol.* 2019;145(1):107–14. DOI:10.1007/s11060-019-03272-2
52. Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2007;110(7):1542–50. DOI:10.1002/cncr.22961
53. Le Teuff G, Castaneda-Heredia A, Dufour C, et al. Phase II study of temozolomide and topotecan (TOTEM) in children with relapsed or refractory extracranial and central nervous system tumors including medulloblastoma with post hoc Bayesian analysis: A European ITCC study. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(1):e28032. DOI:10.1002/pbc.28032
54. Grill J, Georger B, Gesner L, et al. Phase II Study of irinotecan in combination with temozolomide (TEMIRI) in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a joint ITCC and SIOPE brain tumor study. *Neuro Oncol.* 2013;15(9):1236–43. DOI:10.1093/neuonc/not097
55. Aguilera D, Mazewski C, Fangusaro J, et al. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi-institutional experience. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(4):589–96. DOI:10.1007/s00381-012-2013-4
56. Slongo ML, Molena B, Brunati AM, et al. Functional VEGF and VEGF receptors are expressed in human medulloblastomas. *Neuro Oncol.* 2007;9(4):384–92. DOI:10.1215/15228517-2007-032
57. Fangusaro J, Gururangan S, Poussaint TY, et al. Bevacizumab (BVZ)- associated toxicities in children with recurrent central nervous system tumors treated with BVZ and irinotecan (CPT-11): a Pediatric Brain Tumor Consortium Study (PBTC-022). *Cancer.* 2013;119(23):4180–7. DOI:10.1002/cncr.28343
58. Alammari H, Nassani R, Alshehri MM, et al. Deficiency in the Treatment Description of mTOR Inhibitor Resistance in Medulloblastoma, a Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):464. DOI:10.3390/ijms23010464
59. Stempak D, Gammon J, Halton J, et al. A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(11):720–8. DOI:10.1097/01.mph.0000243657.64056.c3
60. Sterba J, Valik D, Mudry P, et al. Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: single-center pilot study. *Oncologie.* 2006;29(7):308–13. DOI:10.1159/000093474
61. Bahl A, Bakhshi S. Metronomic chemotherapy in progressive pediatric malignancies: old drugs in new package. *Indian J Pediatr.* 2012;79(12):1617–22. DOI:10.1007/s12098-012-0759-z
62. Simsek C, Esin E, Yalcin S. Metronomic Chemotherapy: a Systematic Review of the literature and Clinical Experience. *J Oncol.* 2019;5483791. DOI:10.1155/2019/5483791
63. Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+ CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56(5):641–8. DOI:10.1007/s00262-006-0225-8
64. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(6):423–36. DOI:10.1038/nrc1369
65. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(6):401–10. DOI:10.1038/nrc1093
66. Bowers DC, Aquino VM, Leavey PJ, et al. Phase I study of oral cyclophosphamide and oral topotecan for children with recurrent or refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42(1):93–8. DOI:10.1002/pbc.10456
67. Sterba J, Pavelka Z, Andre N, et al. Second complete remission of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(4):616–7. DOI:10.1002/pbc.22382
68. Yoshida S, Amano H, Hayashi I, et al. COX-2/VEGF-dependent facilitation of tumor-associated angiogenesis and tumor growth in vivo. *Lab Invest.* 2003;83(10):1385–94. DOI:10.1097/01.lab.0000090159.53224.b9
69. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(9):4082–5. DOI:10.1073/pnas.91.9.4082
70. Carcamo B, Francia G. Cyclic Metronomic Chemotherapy for Pediatric Tumors: Six Case Reports and a Review of the Literature. *J Clin Med.* 2022;11(10):2849. DOI:10.3390/jcm11102849
71. Vo KT, Karski EE, Nasholm NM, et al. Phase 1 study of sirolimus in combination with oral cyclophosphamide and topotecan in children and young adults with relapsed and refractory solid tumors. *Oncotarget.* 2017;8(14):23851–61. DOI:10.18632/oncotarget.12904
72. Slavic I, Peyrl A, Gojo J, et al. MBCL-43. Recurrent medulloblastoma – long-term survival with a “MEMMAT” based antiangiogenic approach. *Neuro-Oncology.* 2020;22(Suppl. 3):iii397.
73. Slavic I, Mayr L, Stepien N, et al. Improved Long-Term Survival of Patients with Recurrent Medulloblastoma Treated with a “MEMMAT-like” Metronomic Antiangiogenic Approach. *Cancers (Basel).* 2022;14(20):5128. DOI:10.3390/cancers14205128
74. ChinnaSwamy G, Sankaran H, Bhat V, et al. DEV-19. The role of COMBAT (Combined Oral Metronomic Bioifferentiating Antiangiogenic Areatment) in high-risk and relapsed medulloblastoma: A single institution experience. *Neuro Oncol.* 2018;20(Suppl. S2):i48–9. DOI:10.1093/neuonc/noy059.094
75. Zapletalova D, Andre N, Deak L, et al. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience. *Oncology.* 2012;82(5):249–60. DOI:10.1159/000336483
76. Qayed M, Cash T, Tighiouart M, et al. A phase I study of sirolimus in combination with metronomic therapy in children with recurrent and refractory solid/CNS tumors. *Journal of Clin Oncology.* 2015;33:15.
77. Dunkel IJ, Gardner SL, Garvin JJH, et al. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(3):297–303. DOI:10.1093/neuonc/nop031
78. Valteau-Couanet D, Filipini B, Benhamou E, et al. High-dose busulfan and thiotepa followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously irradiated medulloblastoma patients: High toxicity and lack of efficacy. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(11):939–45. DOI:10.1038/sj.bmt.1705162
79. Park JE, Kang J, Yoo KH, et al. Efficacy of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with relapsed medulloblastoma: a report on the Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology (KSPNO)-S-053 study. *J Korean Med Sci.* 2010;25(8):1160–6. DOI:10.3346/jkms.2010.25.8.1160

80. Pajtler KW, Tippelt S, Siegler N, et al. Intraventricular etoposide safety and toxicity profile in children and young adults with refractory or recurrent malignant brain tumors. *J Neurooncol*. 2016;128(3):463-71. DOI:10.1007/s11060-016-2133-x
81. Fleischhack G, Jaehde U, Bode U. Pharmacokinetics following intraventricular administration of chemotherapy in patients with neoplastic meningitis. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(1):1-31. DOI:10.2165/00003088-200544010-00001
82. De Oca Delgado MM, Diaz BC, Zambrano JS, et al. The Comparative Treatment of Intraventricular Chemotherapy by Ommaya Reservoir vs Lumbar Puncture in Patients With Leptomeningeal Carcinomatosis. *Front Oncol*. 2018;8:509. DOI:10.3389/fonc.2018.00509
83. Pereira V, Torrejon J, Kariyawasam D, et al. Clinical and molecular analysis of smoothened inhibitors in Sonic Hedgehog medulloblastoma. *Neurooncol Adv*. 2021;3(1):vdab097. DOI:10.1093/noajnl/vdab097
84. Fouladi M, Park JR, Stewart CF, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of vorinostat: a Children's Oncology Group phase I consortium report. *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3623-29. DOI:10.1200/JCO.2009.25.9119
85. Muscal JA, Thompson PA, Horton TM, et al. A phase I trial of vorinostat and bortezomib in children with refractory or recurrent solid tumors: a Children's Oncology Group phase I consortium study (ADVL0916). *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(3):390-5. DOI:10.1002/psc.24271
86. Diao S, Gu C, Zhang H, Yu C. Immune cell infiltration and cytokine secretion analysis reveal a non-inflammatory microenvironment of medulloblastoma. *Oncol Lett*. 2020;20(6):397. DOI:10.3892/ol.2020.12260
87. Pham CD, Mitchell DA. Know your neighbors: Different tumor microenvironments have implications in immunotherapeutic targeting strategies across MB subgroups. *Oncoimmunology*. 2016;5(11): e1144002. DOI:10.1080/2162402X.2016.1144002
88. Martin AM, Nirschl CJ, Polanczyk MJ, et al. PD-L1 expression in medulloblastoma: An evaluation by subgroup. *Oncotarget*. 2018;9(27):19177-91. DOI:10.18632/oncotarget.24951
89. Kramer K, Pandit-Taskar N, Humm JL, et al. A phase II study of radioimmunotherapy with intraventricular (131) I-3F8 for medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(1):10.1002/pbc.26754. DOI:10.1002/pbc.26754
90. Meric-Bernstam F, Larkin J, Taberero J, Bonini C. Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations. *Lancet*. 2021;397(10278):1010-22. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32598-8
91. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1972;34:187-202. DOI:10.1111/j.2517-6161-1972.tb00899.x
92. Therneau TM. A Package for Survival Analysis in R. 2023. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>. Accessed: 01.05.2023.
93. Therneau TM, Grambsch PM. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. NY: Springer, 2000.
94. R. Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2023. Available at: <https://www.R-project.org>. Accessed: 01.05.2023.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023

# Пациентский ресурс повышения результативности онкологической помощи населению

В.А. Козлов<sup>1</sup>, Ю.В. Самсонов<sup>2,3</sup>, Д.Л. Мушников<sup>✉4</sup>

<sup>1</sup>ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», Иваново, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

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

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Совершенствование онкологической помощи населению является одним из приоритетов развития отечественного здравоохранения, что определяется высокой медико-социальной значимостью злокачественных новообразований. Проблема совершенствования онкологической помощи многоаспектна, однако недостаточно научных работ, рассматривающих пациентский ресурс как фактор достижения большей результативности онкологической помощи.

**Цель.** Оценить состояние и возможности улучшения пациентского ресурса онкологической помощи.

**Материалы и методы.** Исследование проведено в ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», г. Иваново, в 2020–2022 гг. на основе комплексной программы с использованием традиционных методов: социологического, экспертной оценки, аналитического, документального. Оценка пациентского ресурса онкологической помощи осуществлялась по оригинальной методике, включающей 10 параметров. Проведено анкетирование 1 тыс. пациентов онкологического профиля на разных этапах диагностики и лечения злокачественных новообразований и анализ его результатов с учетом факторов стадийности онкопроцесса, медико-демографических характеристик пациентов. Качество жизни пациентов оценивалось по опроснику SF12 (12Item ShortForm Health Survey). На основе данных экспертизы 410 случаев оказания медицинских услуг онкологического профиля экспертами страховых медицинских компаний по нормативным медико-экономическим и клиническим критериям, а также оценки удовлетворенности пациентов оказанной помощью все случаи разделены на 2 группы с оптимальным и неоптимальным уровнем результативности помощи. Статистическая обработка данных проводилась на основе электронных баз данных с использованием прикладных компьютерных программ и предусматривала расчет относительных величин, достоверности разности показателей, коэффициента корреляции Спирмана.

**Результаты.** Получены данные о снижении пациентского ресурса онкологической помощи по всем его выделенным компонентам и установленная его связь с результативностью помощи, что требует совершенствования медико-организационной технологии работы с пациентами онкологического профиля. Предложена медико-организационная технология оказания помощи пациентам онкологического профиля в условиях прохождения ими этапов лечебно-диагностического процесса.

**Заключение.** Интегральная оценка 10 компонентов пациентского ресурса на этапах лечения в условиях онкологического диспансера позволяет обеспечить мониторинг основных факторов со стороны пациента, определяющих результативность помощи, а также проведение плановых мероприятий по коррекции неблагоприятных и усилению благоприятных факторов. Предложенный подход является основой для принятия управленческих решений.

**Ключевые слова:** онкологическая помощь, пациенты, ресурсы, результативность медицинской помощи

**Для цитирования:** Козлов В.А., Самсонов Ю.В., Мушников Д.Л. Пациентский ресурс повышения результативности онкологической помощи населению. Современная Онкология. 2023;25(4):466–470. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202413

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Совершенствование онкологической помощи населению определено одним из приоритетов развития отечественного здравоохранения. Важная роль в решении проблем совершенствования медицинской помощи, в том числе онкологической, отводится пациентам как полноправным ее участникам [1, 2]. При этом пациента, его характеристики предлагается рассматривать как ресурс улучшения помощи. Под пациентским ресурсом онкологической помощи понимается полнота реализации значимых для достижения положительного результата помощи качественных характеристик пациента [3]. Имеются работы, в которых отмечается ряд проблем реализации пациентского ресурса медицинской помощи, в том числе психологических [4–6], медико-социальных [7–9]. Учет качественных характеристик

пациентов крайне важен для решения задач планирования медицинской помощи, в том числе ее ресурсного обеспечения, определения наиболее уязвимого контингента с позиций удовлетворенности оказанными услугами [10–12]. Данная информация может служить основой для формирования грамотной политики медицинских организаций и поиска путей совершенствования качества медицинских услуг застрахованным в условиях обязательного медицинского страхования. Однако недостаточно научных работ, рассматривающих пациентский ресурс как фактор достижения большей результативности онкологической помощи.

**Цель исследования** – оценить состояние и возможности улучшения пациентского ресурса онкологической помощи.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мушников Дмитрий Львович** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. общественного здоровья и здравоохранения, информатики и истории медицины ФГБОУ ВО ИВГМА. E-mail: 89158113918@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4175-7969; SPIN-код: 7180-1923

**Козлов Владимир Александрович** – канд. мед. наук, глав. врач ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер». E-mail: ivood-va@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3735-0728; SPIN-код: 4805-4551

**Самсонов Юрий Владимирович** – канд. мед. наук, зав. отд. координации медицинской помощи регионам России ФГБУ «НМИЦ радиологии», вед. науч. сотр. Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: samsonovu@list.ru

✉ **Dmitrii L. Mushnikov** – Cand. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical Academy. E-mail: 89158113918@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4175-7969; SPIN code: 7180-1923

**Vladimir A. Kozlov** – Cand. Sci. (Med.), Ivanovo Regional Oncology Center. E-mail: ivood-va@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3735-0728; SPIN code: 4805-4551

**Iurii V. Samsonov** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Radiological Centre, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: samsonovu@list.ru

# Patient resource to improve the effectiveness of oncological care for the population

Vladimir A. Kozlov<sup>1</sup>, Iurii V. Samsonov<sup>2,3</sup>, Dmitrii L. Mushnikov<sup>✉4</sup>

<sup>1</sup>Ivanovo Regional Oncology Center, Ivanovo, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

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

<sup>4</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

## Abstract

**Background.** Improving oncological care for the population is defined as one of the main priorities for the development of domestic health care, which is determined by the high medical and social significance of malignant neoplasms. The problem of improving cancer care is multidimensional. However, there are not enough scientific papers that consider the patient's resource as a factor in achieving a greater level of effectiveness of cancer care.

**Aim.** To assess the state and possibilities for improving the patient's resource of cancer care.

**Materials and methods.** The study was conducted at the Ivanovo Regional Oncology Center, Ivanovo in the period 2020–2022 on the basis of a comprehensive program using traditional methods: sociological, expert assessment, analytical, documentary. The assessment of the patient's resource of oncological care was carried out according to the original methodology, which included 10 parameters. A survey of 1000 oncological patients at different stages of diagnosis and treatment of malignant neoplasms was carried out and its results were analyzed, taking into account the factors of the staging of the oncological process, medical and demographic characteristics of patients. The assessment of the quality of life of patients was carried out using the SF12 (12Item ShortForm Health Survey) questionnaire. Based on the examination data of 410 cases of the provision of oncological medical services by experts of medical insurance companies, according to regulatory medical, economic and clinical criteria, as well as an assessment of patient satisfaction with the care provided, all cases are divided into 2 groups with an optimal and non-optimal level of care effectiveness. Statistical data processing was carried out on the basis of electronic databases using applied computer programs and provided for the calculation of relative values, the reliability of the difference in indicators, and the Spearman correlation coefficient.

**Results.** Data were obtained on the decrease in the patient resource of oncological care for all its selected components and its established relationship with the effectiveness of care, which requires the improvement of medical and organizational technology for working with oncological patients. A medical and organizational technology for providing assistance to oncological patients in the conditions of passing through the stages of the treatment and diagnostic process is proposed.

**Conclusion.** An integral assessment of the 10 components of the patient resource at the stages of clinical observation of patients in an oncological dispensary makes it possible to monitor the main factors on the part of the patient that determine the effectiveness of care, as well as to carry out planned measures to correct adverse and strengthen favorable factors. The proposed approach is the basis for making management decisions.

**Keywords:** oncological care, patients, resources, effectiveness of medical care

**For citation:** Kozlov VA, Samsonov IuV, Mushnikov DL. Patient resource to improve the effectiveness of oncological care for the population. Journal of Modern Oncology. 2023;25(4):466–470. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202413

## Материалы и методы

Исследование проведено в ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», г. Иваново, в 2020–2022 гг. на основе комплексной программы с использованием традиционных методов: социологического, экспертной оценки, аналитического, документального.

Оценка пациентского ресурса онкологической помощи проводилась по оригинальной методике, включающей 10 параметров (табл. 1).

Проведено анкетирование 1 тыс. пациентов онкологического профиля на разных этапах диагностики и лечения злокачественных новообразований и проанализированы его результаты с учетом факторов стадийности онкопроцесса, медико-демографических характеристик пациентов. Анкета включала 15 вопросов закрытого типа, разделенных на 3 блока: медико-демографическая характеристика пациентов (5 вопросов), оценка ресурсного потенциала пациента, удовлетворенность помощью. Особенностью исследования явилась проспективная оценка ресурса пациентов на разных этапах помощи: начальном (постановка диагноза злокачественного новообразования), промежуточном (дообследование и начало лечения), завершающем (завершение I этапа лечения). Проведена оценка результативности 1 тыс. случаев оказания медицинских услуг онкологического профиля. Оценка качества жизни пациентов проводилась по опроснику SF12 (12Item ShortForm Health Survey). На основе данных экспертизы 410 случаев оказания медицинских услуг онкологического профиля экспертами страховых медицинских компаний по нормативным медико-экономическим и клиническим критериям, а также оценки удовлетворенности пациентов оказанной помощью все случаи разделены

на 2 группы с оптимальным и неоптимальным уровнем результативности помощи.

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения SPSS версии 20. Нормальное распределение всех исследованных параметров проверено с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Коэффициент Стьюдента  $t$  и парный коэффициент  $t$  использовались для переменных, которые распределялись в обычном режиме; для переменных, которые не имеют нормального распределения, использовался метод Манна–Уитни и Вилкоксона. Кроме того, для анализа данных использовалась корреляция Спирмана. Предельные значения соответствовали значениям  $p < 0,05$ .

## Результаты

Большинство участников этого исследования представляли женщины – 543 (54,3%) респондента, возрастной диапазон от 18 до 75 лет. Общие демографические характеристики пациентов онкологического профиля представлены в табл. 2.

Результаты количественной оценки ресурсного потенциала пациента онкологического профиля представлены в табл. 3.

Достаточность, достоверность и своевременность информации играют важную роль в здравоохранении. Пациент как полноценный участник лечебно-диагностического процесса имеет право и должен обладать достаточным объемом достоверной и доступной для понимания информацией для принятия решений. Опрос показал, что информационный компонент пациентского ресурса онкологической помощи имел положительную динамику в процессе наблюдения: на I этапе – 65,5%, на II – 72,5%, на III – 74,5% ( $p < 0,05$ ), однако и на

Компоненты	Критерии, оценка в баллах	Источник информации
Информационный (I)	Медицинская информированность пациента: 0–1 – критичная; 2–3 – низкая; 4–5 – ближе к оптимальной и оптимальная	Анкета пациента
Приверженности (P)	Медицинская активность, отражающая приверженность лечению: 0–1 – критичная; 2–3 – низкая; 4–5 – ближе к оптимальной и оптимальная	Анкета врача
Здоровьесбережения (Zd)	Образ жизни, способствующий сохранению здоровья: 0–1 – критичная; 2–3 – низкая; 4–5 – ближе к оптимальной и оптимальная	Анкета пациента
Мотивационно-ценностный (M)	Приоритет сохранения здоровья, направленность на достижение результата в лечении: 0–1 – критичная; 2–3 – низкая; 4–5 – ближе к оптимальной и оптимальная	Анкета пациента
Коммуникативный (Kom)	Реализация навыка коммуникаций с медицинскими работниками в очном и дистанционном формате: 0–1 – критичная; 2–3 – низкая; 4–5 – ближе к оптимальной и оптимальная	Анкета пациента
Качества жизни (Kg)	Реализация функций жизнедеятельности и отсутствие ограничений: 0–1 – критичная; 2–3 – низкая; 4–5 – ближе к оптимальной и оптимальная	Анкета пациента
Семейной адаптации (Sem)	Реализация семейных функций и поддержка семьи: 0–1 – критичная; 2–3 – низкая; 4–5 – ближе к оптимальной и оптимальная	Анкета пациента

**Примечание.** Количественная оценка предусматривала расчет индекса ресурса пациента по формуле:  $RP = (I + P + Zd + M + Kom + Kg + Sem) / 21 \times 100\%$ , где; 21 – максимальная оценка в баллах.  
Интерпретация оценки: менее 75% – низкий уровень реализации ресурса; 76–99% – недостаточный; 100% – оптимальный уровень реализации ресурса.

последнем этапе остается резерв ресурса – 25,5%, что говорит о недостаточной работе медицинских работников в части медицинского информирования пациентов. Установлено, что уровень реализации информационного компонента ресурса уже на I этапе ниже у пациентов со средним, средне-специальным образованием по сравнению с больными с высшим образованием: соответственно 47,5 и 70,3% ( $p < 0,05$ ). По другим демографическим характеристикам пациентов достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ).

Приверженность пациента лечению в онкологии является одним из значимых условий успешности лечебных мероприятий, отражающих готовность пациента быть партнером врача по реализации намеченного плана лечебных мероприятий. По данным опроса, ресурс приверженности пациентов на I этапе наблюдения реализован только на 74,5%, на II – на 87,3%, на III – на 89,7% ( $p < 0,05$ ), что говорит о том, что большая часть пациентов осознают необходимость соблюдать рекомендации врачей и выполняют все назначения. Однако каждый 5-й пациент игнорирует рекомендации врачей, что негативно влияет на успешность лечения. Установлено, что уровень реализации ресурса по компоненту «приверженность» ниже у пациентов статуса «предприниматель» по сравнению с пациентами других социальных статусов (работа по найму, пенсионер): соответственно 60,5%, 73,5%, 77,5% ( $p < 0,05$ ). По другим демографическим характеристикам больных достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ).

Направленность пациентов на здоровьесбережение, включающее реализацию правил здорового образа жизни и отказ от вредных привычек, является фундаментом построения траектории достижения положительного результата в онкологии. Ресурс здоровьесбережения в начале наблюдения пациентов достаточно низкий (68,5%), но после постановки диагноза ценность здоровья у пациентов возрастает, о чем говорит повышение оценки до 89,2% на II этапе и до 91,2% – на III этапе ( $p < 0,05$ ). Однако часть пациентов продолжают вести прежний, нездоровый образ жизни. Установлено, что уровень реализации ресурса по компоненту «здоровьесбережение» ниже у пациентов мужского пола по сравнению с пациентами женского пола: соответственно 58,5 и 70,5% ( $p < 0,05$ ). По другим демографическим характеристикам больных достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ).

Без желания самого пациента, без его мотивации к достижению положительного результата в лечении при активном личном участии не может быть выстроен успешный клинический путь. Однако опрос показал, что мотивационно-ценностный ресурс больных онкологического профиля реализован на I этапе лечебно-диагностического процесса у 82,3% пациентов, в последующем возрастает до 90,5% на II этапе

Показатели	Абс.	%	
Пол	Женский	543	54,3
	Мужской	467	46,7
Возраст, лет	18–29	3	0,3
	30–45	120	12,0
	46–60	250	25,0
	60–75	627	62,7
Семейное положение	Одинокие	180	18,0
	Замужем (женаты)	725	72,5
	Разведенные	95	9,5
Образовательный уровень	Среднее, средне-специальное	861	86,1
	Высшее	137	13,7
	Ученая степень	2	0,2
Место жительства	Город	837	83,7
	Село	163	16,3
Статус занятости	Не работает (безработный, пенсионер)	303	30,3
	Работает по найму	608	60,8
	Предприниматель	89	8,9
Стадии злокачественного процесса	I стадия (T1N0M0)	526	52,6
	II стадия (T1N0M0)	400	40,0
	III стадия (T1N0M0)	70	7,0
	IV стадия (T1N0M0)	4	0,4

и до 92,4% – на III этапе ( $p < 0,05$ ). Отмечено, что 7,6% пациентов не ценят жизнь и здоровье, не мотивированы на их сохранение. Установлено, что уровень реализации ресурса по мотивационно-ценностному компоненту ниже у пациентов мужского пола по сравнению с пациентами женского пола: соответственно 73,4 и 84,5% ( $p < 0,05$ ). По другим демографическим характеристикам больных достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ).

Анкетирование в динамике лечебно-диагностического процесса показало, что коммуникативный ресурс пациентов имеет низкие значения: на I этапе – 69,5%, на II этапе – 70,5%, на III этапе – 71,2%. Это говорит о нарушении взаимопонимания

Таблица 3. Результаты количественной оценки ресурсного потенциала пациента онкологического профиля  
Table 3. Results of quantitative assessment of the resource potential of an oncological patient

Компоненты	Оценки по этапам лечебно-диагностического процесса					
	I этап		II этап		III этап	
	индекс реализации	резерв ресурса	индекс реализации	резерв ресурса	индекс реализации	резерв ресурса
Информационный	65,5	34,5	72,5	27,5	74,5	25,5
Приверженности	74,5	25,5	87,3	12,7	89,7	10,3
Здоровьесбережения	68,5	31,5	89,2	10,8	91,2	8,8
Мотивационно-ценностный	82,3	17,7	90,5	9,5	92,4	7,6
Коммуникативный	69,5	30,5	70,5	29,5	71,2	28,8
Качества жизни	73,4	26,6	65,5	34,5	61,4	38,6
Семейной адаптации	82,5	17,5	73,2	26,8	67,8	32,2

между врачами и пациентами, которое делает более вероятными конфликтные ситуации, создает «шумы» коммуникаций. Установлено, что уровень реализации ресурса по мотивационно-ценностному компоненту ниже у пациентов мужского пола по сравнению с пациентами женского пола: соответственно 64,8 и 74,8% ( $p < 0,05$ ). По другим демографическим характеристикам больных достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ).

Одним из ключевых показателей успешности лечебно-диагностических мероприятий является качество жизни пациента. Динамика его оценки показала, что отмечается снижение его реализации с 73,4% на I этапе до 65,5% – на II и 61,4% – на III этапе лечебного процесса ( $p < 0,05$ ), что говорит о недостаточном внимании медико-социальным вопросам поддержки пациента со стороны медицинских организаций. Установлено, что уровень реализации ресурса по компоненту «качество жизни» ниже у пациентов женского пола по сравнению с пациентами мужского пола: соответственно 62,5 и 75,2% ( $p < 0,05$ ). По другим демографическим характеристикам больных достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ).

Семья является важным ресурсом адаптации человека к ситуации болезни. Однако опрос показал, что ресурс семейной адаптации в связи с наличием онкологического заболевания реализован на I этапе лечения только в 82,5%, а затем снижается на II этапе до 73,2%, а на III – до 67,8% ( $p < 0,05$ ). Это требует построения плана мероприятий по социально-психологической поддержке пациентов в семье на основе информационно-образовательных и психологических мер коррекции. Установлено, что уровень реализации ресурса по компоненту «семейная адаптация» ниже у пациентов женского пола по сравнению с пациентами мужского пола: соответственно 70,3 и 85,5% ( $p < 0,05$ ). По другим демографическим характеристикам больных достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ).

По данным экспертной оценки, в группе пациентов с низким уровнем реализации пациентского ресурса частота нарушений результативности помощи в 3 раза выше (34 на 100 случаев помощи) по сравнению с пациентами с высоким уровнем реализации ресурса (11 на 100 случаев);  $p < 0,05$ . Установлена прямая корреляционная связь результативности онкологической помощи с уровнем реализации ресурса пациентов ( $r = 0,89$ ;  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

В ходе исследования получены данные о снижении пациентского ресурса онкологической помощи по всем его выделенным компонентам и установлена его связь с результативностью помощи, что требует совершенствования медико-организационной технологии работы с пациентами онкологического профиля. Предложена медико-организационная технология оказания помощи

пациентам онкологического профиля в условиях прохождения ими этапов лечебно-диагностического процесса, включающая:

1) формирование компьютерной базы данных о рисках нарушения успешности прохождения лечебно-диагностического процесса пациентами по компонентам пациентского ресурса;

2) совершенствование системы мониторинга и наблюдения пациента, в том числе включение в него параметров: оценка психологического и медико-социального статуса пациента, семейной адаптации; оценка динамики качества жизни;

3) формирование системы мультипрофессионального сопровождения пациента на этапах лечебно-диагностического процесса и коррекция ресурсного потенциала больного, включающая: индивидуальную коррекцию негативных отношений и беспокойства; построение индивидуальной программы медико-социального и социально-психологического сопровождения, консультации по формированию здоровьесберегающего поведения, правовой и медицинской грамотности. Необходимо привлечение к этой работе медиков-волонтеров из числа студентов медицинских вузов и колледжей;

4) совершенствование взаимодействия врача – онколога, психолога, администрации и социальных работников на основе создания мультипрофессиональной бригады специалистов, а также формирование единого плана – графика взаимодействия специалистов.

## Заключение

Интегральная оценка 10 компонентов пациентского ресурса на этапах лечения в условиях онкологического диспансера позволяет обеспечить мониторинг основных факторов со стороны пациента, определяющих результативность помощи, а также проведение плановых мероприятий по коррекции неблагоприятных и усилению благоприятных факторов. Установлено, что на эффективную реализацию пациентского ресурса при получении онкологической помощи оказывают влияние 2 демографических фактора – образование пациента и пол. При этом у мужчин по сравнению с женщинами ниже реализуются компоненты приверженности, здоровьесбережения, мотивационно-ценностный, но выше – семейной адаптации, качества жизни. Предложенный подход является основой для принятия управленческих решений по созданию благоприятных условий для совершенствования лечебного процесса в условиях онкологического диспансера.

**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. Муханова К.Ю., Шелемех В.В. Уважение автономии пациента как основа сотрудничества врача и пациента. *Вестник научных конференций*. 2020;5-3(57):76-7 [Mukhanova KYu, Shelemekh VV. Respect for the autonomy of the patient as the basis for cooperation between the doctor and the patient. *Bulletin of Scientific Conferences*. 2020;5-3(57):76-7 (in Russian)].
2. Белевский А.С. Взгляд на пациента с точки зрения пациента: исследование INSPIRE. *Consilium Medicum*. 2007;9(3):40-4 [Belevsky AS. A look at the patient from the patient's point of view: an INSPIRE study. *Consilium Medicum*. 2007;9(3):40-4 (in Russian)].
3. Козлов В.А., Поляков Б.А., Мушников Д.Л. Принципы изучения, оценки, формирования и развития политики здравоохранения в части онкологической помощи населению на региональном уровне. Иваново, 2017 [Kozlov VA, Poliakov BA, Mushnikov DL. Printsipy izucheniia, otsenki, formirovaniia i razvitiia politiki zdravookhraneniia v chasti onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu na regional'nom urovne. Ivanovo, 2017 (in Russian)].
4. Ривкина Н. Эффективная коммуникация с пациентом в паллиативной помощи: как сообщить пациенту о переходе к паллиативному лечению. *Московская медицина*. 2016;6(15):32-4 [Rivkina N. Effective communication with the patient in palliative care: how to inform the patient about the transition to palliative treatment. *Moscow Medicine*. 2016;6(15):32-4 (in Russian)].
5. Кожевникова Т.Н., Гривас И.С. Психологические аспекты тяжелобольного пациента: взгляд пациента. *Церковь и медицина*. 2022;2(22):87-94 [Kozhevnikova TN, Grivas IS. Psychological aspects of a seriously ill patient: a patient's view. *Church and Medicine*. 2022;2(22):87-94 (in Russian)].
6. Куйдо К.В., Осипов Ф.М. Психологические этапы адаптации пациентов с угрожающими жизни заболеваниями и рекомендации в решении психологических проблем пациентов. *Труды международного симпозиума «Надежность и качество»*. 2021;2:320-2 [Kuido KV, Osipov FM. Psychological stages of adaptation of patients with life-threatening diseases and recommendations in solving psychological problems of patients. *Proceedings of the international symposium "Reliability and quality"*. 2021;2:320-2 (in Russian)].
7. Алексеева Г.Н., Кики П.Ф., Измайлова О.А., и др. Модель организации онкологической помощи населению региона. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2017;61(6):284-91 [Alekseeva GN, Kiku PF, Izmailov OA, et al. Model of oncology aid rendered to population of the region. *Health of the Russian Federation*. 2017;61(6):284-91 (in Russian)].
8. Runciman WB, Edmonds MJ, Pradhan M. Setting priorities for patient safety. *Qual Saf Health Care*. 2012;11:224-9.
9. Sheikh A, Panesar SS, Larizgoitia I, et al. Safer primary care for all: a global imperative. *Lancet Glob Health*. 2013;1:182-3.
10. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ*. 2011;322:517-9.
11. Wachter RM, Pronovost P, Shekelle P. Strategies to improve patient safety: the evidence base matures. *Ann Intern Med*. 2013;158(5):350-2.
12. Woloshynowych M, Rogers S, Taylor-Adams S, Vincent C. The investigation and analysis of critical incidents and adverse events in healthcare. *Health Technol Assess*. 2015;9(19):110-43.

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Как достигается значимое увеличение выживаемости при раке поджелудочной железы. Роль нутритивного статуса и сопроводительной терапии

Л. Г. Жукова<sup>1</sup>, Д. С. Бордин<sup>✉1-3</sup>, Е. А. Дубцова<sup>1</sup>, М. А. Ильин<sup>4,5</sup>, М. А. Кирюкова<sup>1</sup>, П. С. Феоктистова<sup>1</sup>, В. И. Егоров<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>АО «Ильинская больница», Красногорск, Россия;

<sup>6</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

## Аннотация

Рак поджелудочной железы (РПЖ) представляет серьезную проблему для здравоохранения. Летальность больных РПЖ остается одной из самых высоких среди онкологических заболеваний. Ранняя диагностика РПЖ затруднена, поэтому опухоль часто выявляется на поздних стадиях. Современные подходы к лечению, включающие хирургическое вмешательство, нео- и адъювантную химиотерапию, химиолучевую и сопроводительную терапию, продемонстрировали улучшение исходов лечения. Важной проблемой остается экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) у больных РПЖ, которая требует заместительной ферментной терапии. Однако этому не придается должное значение в отечественной литературе. В обзоре рассматриваются динамика выживаемости пациентов с РПЖ, современные возможности лечения с учетом заместительной ферментной терапии как неотъемлемой части вспомогательного лечения и восстановления нутритивного статуса и проблемы маршрутизации пациентов с ЭНПЖ. Подчеркивается, что диагностика и коррекция ЭНПЖ являются обязательными для улучшения и поддержания нутритивного статуса и качества жизни, без чего эффективное противоопухолевое лечение РПЖ сегодня невозможно.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, заместительная ферментная терапия, панкреатин

**Для цитирования:** Жукова Л. Г., Бордин Д. С., Дубцова Е. А., Ильин М. А., Кирюкова М. А., Феоктистова П. С., Егоров В. И. Как достигается значимое увеличение выживаемости при раке поджелудочной железы. Роль нутритивного статуса и сопроводительной терапии. Современная Онкология. 2023;25(4):472–483. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202541

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова», проф. каф. преподавания внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ. E-mail: dbordin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2815-3992

**Жукова Людмила Григорьевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова». E-mail: l.zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

**Дубцова Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова». E-mail: dubtsova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6556-7505

**Ильин Матвей Анатольевич** – канд. мед. наук, врач-радиотерапевт высшей квалификационной категории, ст. науч. сотр. лаб. лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний научно-исследовательского отд. комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ РНЦРП, врач-радиотерапевт АО «Ильинская больница». E-mail: ima22@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0572-5401

**Кирюкова Мария Анатольевна** – мл. науч. сотр. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова». ORCID: 0000-0002-6946-3826

**Феоктистова Полина Сергеевна** – канд. мед. наук, врач-онколог высшей квалификационной категории, зав. химиотерапевтическим отд.-нием № 1 ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова». E-mail: paolaf@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0340-7119

**Егоров Вячеслав Иванович** – д-р мед. наук, зам. глав. врача по онкологии (рук. онкологической службы) АО «Ильинская больница», проф. каф. хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна». E-mail: v.egorov61@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8805-7604

<sup>✉</sup>**Dmitry S. Bordin** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Russian University of Medicine, Tver State Medical University. E-mail: dbordin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2815-3992

**Liudmila G. Zhukova** – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: l.zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

**Elena A. Dubtsova** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dubtsova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6556-7505

**Matvey A. Ilin** – Cand. Sci. (Med.), Russian Scientific Centre of Roentgenoradiology, Ilyinsky Hospital JSC. E-mail: ima22@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0572-5401

**Mariia A. Kiriukova** – Res. Assist., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-6946-3826

**Polina S. Feoktistova** – Cand. Sci. (Med.), oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: paolaf@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0340-7119

**Vyacheslav I. Egorov** – D. Sci. (Med.), Ilyinsky Hospital JSC, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: v.egorov61@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8805-7604

# How a significant increase in survival in pancreatic cancer is achieved.

## The role of nutritional status and supportive care: A review

Liudmila G. Zhukova<sup>1</sup>, Dmitry S. Bordin<sup>1-3</sup>, Elena A. Dubtsova<sup>1</sup>, Matvey A. Ilin<sup>4,5</sup>, Mariia A. Kiriukova<sup>1</sup>, Polina S. Feoktistova<sup>1</sup>, Vyacheslav I. Egorov<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Tver State Medical University, Tver, Russia;

<sup>4</sup>Russian Scientific Centre of Roentgenoradiology, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Ilyinsky Hospital JSC, Krasnogorsk, Russia;

<sup>6</sup>State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

### Abstract

Pancreatic cancer (PC) is a serious public health problem. The mortality rate of patients with PC remains one of the highest among cancers. Early diagnosis of PC is challenging, so it is often diagnosed in the later stages. Current treatment approaches, including surgery, neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, chemoradiotherapy, and supportive care, have demonstrated improved outcomes. A significant problem remains exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in patients with PC, which requires enzyme replacement therapy. However, this is not given due attention in the Russian literature. This review addresses the survival trends of patients with PC, current therapies, and enzyme replacement therapy as an integral part of supportive care and improvement of nutritional status; also, the issues of routing patients with PC are addressed. It is emphasized that the diagnosis and treatment of EPI are mandatory to improve and maintain the nutritional status and quality of life; failure to treat EPI renders antitumor treatment ineffective.

**Keywords:** pancreatic cancer, pancreatic ductal adenocarcinoma, pancreatic exocrine insufficiency, enzyme replacement therapy, pancreatin

**For citation:** Zhukova LG, Bordin DS, Dubtsova EA, Ilin MA, Kiriukova MA, Feoktistova PS, Egorov VI. How a significant increase in survival in pancreatic cancer is achieved. The role of nutritional status and supportive care: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):472–483. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202541

### Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – одна из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний. Занимает 9-е место в структуре онкологической смертности в мире согласно данным Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer) 2020 г. [1, 2]. Летальность больных РПЖ в течение года с момента установления диагноза (из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году) составила 65,1% в 2021 г., что вывело его на 1-е место по данному показателю среди злокачественных опухолей других локализаций. Кроме того, РПЖ занимает лидирующее место среди злокачественных образований, выявленных в запущенной (IV) стадии [3]. Более 90% всех случаев РПЖ составляет протоковая аденокарцинома ПЖ (ПАПЖ) [4]. Остальные злокачественные новообразования ПЖ встречаются реже. Несмотря на то, что РПЖ занимает только 12-е место в структуре заболеваемости раком в мире [5], смертность от него значительно превышает таковую от других видов рака, занимая, по некоторым данным, 1-е место [6].

### Анализ выживаемости при РПЖ

Систематический анализ исследования глобального бремени болезней 2017 г. показал, что число случаев заболевания и смертности от РПЖ у мужчин и женщин по всему миру увеличилось в 2,3 раза с 1990 по 2017 г. [7]. Популяционные исследования, проведенные в разных странах, показывают низкую выживаемость у пациентов с РПЖ, которая варьирует от 3 до 12% [8–13], при этом наблюдается тренд на увеличение пятилетней выживаемости (рис. 1). Важно также отметить, что точные показатели пятилетней выживаемости для России не известны.

Факторы, влияющие на выживаемость, включают возраст, пол, качество доступной медицинской помощи, наличие сопутствующих заболеваний и образ жизни. С худшей общей выживаемостью (ОВ) могут быть связаны низкий социально-экономический статус, поздно выявленное заболевание и более длительный его анамнез [16]. Однако основным фактором, влияющим на исход заболевания, является стадия

заболевания на момент диагностики. Большинство пациентов при постановке диагноза уже находятся на поздней стадии заболевания, и только 15–20% опухолей считаются анатомически резектабельными [10, 17], при этом радикальная операция не может быть выполнена у 80% пациентов в связи с местным распространением или диссеминацией заболевания [18, 19].

В то же время достижения в хирургическом, но прежде всего медикаментозном лечении РПЖ позволили улучшить показатели пятилетней выживаемости. Данные популяционного онкологического регистра Северной Ирландии выявили улучшение пятилетней выживаемости с 2,5 до 5,2% в случаях, диагностированных в 1993–1999 гг., по сравнению с данными 2005–2009 гг. [20]. Согласно Нидерландскому регистру 2006–2014 гг. [16] медиана ОВ (мОВ) пациентов с РПЖ составила 10,4 мес. По данным другого исследования на основе того же регистра [21], частота резекций увеличилась вдвое с 1997 к 2016 г. (8,3% vs 16,6%), больше пациентов стали получать нео- и адьювантную химиотерапию – ХТ (3,0% vs 56,2%). Увеличилась пятилетняя выживаемость после резекции у всех пациентов (9,1% vs 16,5%).

Согласно данным исследования ICBP SURVMARK-2 [22] за период с 1995–1999 по 2010–2014 гг. в Австралии, Канаде, Ирландии, Норвегии и Великобритании наблюдалось увеличение пятилетней выживаемости пациентов с РПЖ примерно в 1,5–2 раза, а в случае Дании – в 3 раза (табл. 1). Исключением стала Новая Зеландия, где согласно местному законодательству от 1994 г. некоторые случаи вносились в онкологический регистр после смерти пациентов.

Тенденция к увеличению выживаемости при РПЖ показана в крупном исследовании CONCORD-3 [23], в котором проанализированы данные по США с 2001 по 2014 г. Примерно у 1/2 пациентов заболевание регистрировалось на поздней стадии. Однако с течением времени пятилетняя выживаемость увеличивалась: в 2001–2003 гг. показатель составил 7,1%, в 2004–2008 гг. – 8,5%, а в 2009–2014 гг. достиг 11,6%. При локализованном раке пятилетняя выживаемость в 2009–2014 гг. составила 38,8% (vs 24,0% в 2001–2003 гг.), при местно-распространенном (МР) – 14,9% (vs 9,4%



в 2001–2003 гг.), при метастатическом (мРПЖ) – 4,3% (vs 2,8% в 2001–2003 гг.). Таким образом, отмечается рост пятилетней выживаемости для всех стадий РПЖ, включая поздние, в США и других развитых странах.

Социально-экономический статус может оказывать серьезное влияние на риски заболеваемости и смертности [24], так как он связан с доступом к медицинской помощи, образом жизни, курением. При этом экономическое положение страны и развитость системы здравоохранения, а также возможность покрытия медицинских расходов на лечение пациентов вносят свой вклад в показатели выживаемости. Так, среди онкозаболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) РПЖ является вторым по затратам, хотя уровень заболеваемости РПЖ гораздо ниже, чем у лидирующего в списке колоректального рака [25]. Это свидетельствует о значительном экономическом бремени, которое возлагает РПЖ на системы здравоохранения. Риск развития РПЖ тесно связан с курением – даже пассивное курение повышает его на 50%. В экономически развитых странах регистрируется тенденция к снижению потребления табака, а в развивающихся странах оно распространено повсеместно и тенденции к снижению не наблюдается [26].

Заболеваемость и смертность от РПЖ в Китае растут как в сельской местности, так и в городах [27]. Пятилетняя относительная выживаемость при РПЖ в Китае составляет 7,2% и является одной из самых низких среди всех видов онкозаболеваний [28]. Для Китая в целом характерны поздняя диагностика и, как следствие, очень низкая выживаемость, а также более высокий уровень смертности в городах по сравнению с сельской местностью. Исследователи связывают это с большим потреблением табака, диетой с высоким содержанием сахара, соли и жиров, чрезмерным употреблением алкоголя и отсутствием физической активности.

В исследовании 2022 г. анализ более 495 тыс. новых случаев и более 466 тыс. случаев смерти от РПЖ показал [29], что среди всех стран наиболее выраженный рост смертности отмечался в Туркменистане (среднегодовое процентное изменение +10,0% для мужчин и +6,4% для женщин). В Колумбии, Кыргызстане и Маврикии смертность увеличивалась только среди мужчин. Корреляционный анализ для 48 стран показал, что более высокие данные заболеваемости и смертности среди мужчин в значительной степени связаны с более высокой распространенностью курения, употреблением алкоголя, отсутствием физической активности, ожирением и высоким уровнем холестерина.

Рост заболеваемости РПЖ и низкие показатели выживаемости при данном заболевании подчеркивают необходимость выявления пациентов с высоким риском, разработки методов ранней диагностики, а также улучшения медикаментозного и хирургического лечения. Применение мультидисциплинарного подхода и увеличение затрат на лечение позитивно влияют на выживаемость. В связи с ограниченными возможностями применения таргетной и иммунной

**Таблица 1. Пятилетняя выживаемость при РПЖ в разных странах [22]**  
**Table 1. Five-year survival in PC patients in different countries [22]**

Годы	Австралия	Канада	Дания	Ирландия	Новая Зеландия	Норвегия	Великобритания
1995–1999, %	6,4	7,0	3,2	5,6	8,8	4,4	3,3
2000–2004, %	7,8	7,8	3,8	5,9	6,9	4,7	4,0
2005–2009, %	9,2	9,6	5,7	7,0	7,3	5,9	5,5
2010–2014, %	14,6	11,1	9,6	9,6	8,2	9,9	7,9
Абсолютное изменение	8,2	4,1	6,4	4,0	-0,6	5,5	4,6

терапии при РПЖ [30, 31] цитотоксическая ХТ была и остается основным фактором, обеспечивающим рост выживаемости при РПЖ, и продолжительность жизни пациента зависит от такого лечения [32, 33]. Режимы химиотерапии FOLFIRINOX и гемцитабин + паb-паклитаксел характеризуются достаточно высокой токсичностью, и их проведение нередко сопровождается побочными эффектами и осложнениями. По этой причине лечение, тем более длительное, невозможно без адекватной поддерживающей терапии [34], в частности терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ). Только страны, которые практикуют такой подход в полной мере, добились значимых успехов в лечении рака ПЖ [14, 15, 22, 23, 27, 28].

Важнейшей составляющей вспомогательной терапии, позволяющей проводить современное комбинированное лечение РПЖ, является компенсация экзокринной недостаточности, которая в разной степени выраженности встречается почти в 100% случаев заболевания. Неадекватная компенсация этой проблемы ухудшает прогноз заболевания [35]. При РПЖ нормальная экзокринная функция ПЖ снижается до клинически значимой вследствие потери паренхимы после хирургического лечения или в результате замещения здоровой ткани опухолевой. Ферментная недостаточность доходит до 60% при РПЖ, а после панкреатодуоденальных резекций – до 90% [36], а по некоторым источникам – и до 100% [37]. ЭНПЖ определяют как состояние, при котором количества секретируемых панкреатических ферментов (ПФ) недостаточно для поддержания нормального пищеварения [1, 38, 39]. Такие признаки ЭНПЖ [37], как диарея и снижение массы тела, могут ошибочно трактоваться как побочные эффекты противоопухолевого лекарственного лечения. Однако при РПЖ данные симптомы чаще сигнализируют об ЭНПЖ и утраченной способности полноценного пищеварения.

Несмотря на актуальность проблемы ЭНПЖ, заместительная ферментная терапия (ЗФТ) в согласительных документах и рекомендациях для хирургов и онкологов не нашла должного отражения. Например, в российских клинических рекомендациях по РПЖ не отмечена необходимость диагностики и коррекции ЭНПЖ [40]. В этой связи диагностику и лечение ЭНПЖ часто не проводят до тех пор, пока пациента не направят к гастроэнтерологу, что снижает эффективность компенсации экзокринной функции ПЖ и нормализации статуса питания пациентов. Следствием этого является и недостаточное внимание к назначению ферментных препаратов. Даже при наличии симптомов ЭНПЖ ЗФТ получают всего 21% пациентов, хотя доказано ее положительное влияние на результаты лечения и прогноз [41]. Отдельной проблемой является низкая приверженность больных лечению. По данным J. Varkin и соавт., только 50% пациентов используют ЗФТ в соответствии с рекомендациями [41]. Таким образом, отмечается несколько барьеров для получения пациентом адекватного лечения.

В рамках обзора обсуждаются современные пути увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных РПЖ.

## Ведение пациентов с ЭНПЖ при РПЖ Проблема маршрутизации

Проблема ЭНПЖ находится на периферии внимания онкологов и хирургов. Онкологи могут относить симптомы мальдигестии и мальнутриции к побочным эффектам ХТ и, как следствие, не направлять больных к гастроэнтерологу для соответствующего лечения. В то же время хирурги и онкологи – основные специалисты, наблюдающие пациента, – имеют возможность первыми предположить ЭНПЖ и самостоятельно назначить ЗФТ.

## Портрет пациента с ЭНПЖ при РПЖ

При ЭНПЖ ПФ секретируются в количестве, недостаточном для обеспечения нормального расщепления макронутриентов и усвоения микронутриентов. Такое состояние является нередким осложнением заболевания, а также следствием резекций ПЖ [42]. Наиболее часто описываемым признаком ЭНПЖ является стеаторея, которая определяется как содержание жира в стуле выше 7 г/сут за 72 ч при суточном содержании 100 г жира в рационе. Сопутствующие симптомы: боли в животе, метеоризм и потеря массы тела. Тем не менее сложность диагностики заключается в том, что стеаторея обычно не манифестирует до тех пор, пока уровень панкреатической липазы и трипсина не упадет ниже 5–10% от нормального уровня [43]. Кроме того, при сокращении жира в рационе стеаторея может отсутствовать [44].

Снижение выработки пищеварительных ферментов при ЭНПЖ ведет к развитию синдрома мальдигестии и мальабсорбции нутриентов и, как следствие, к недостаточности питания (мальнутриции) [45]. Основными клиническими признаками ЭНПЖ вне зависимости от этиологии являются [46]:

- стеаторея;
- прогрессирующая потеря массы тела;
- лиенторея (кусочки непереваренной пищи в стуле);
- стойкая диарея при отсутствии других видимых причин;
- увеличение суточного объема фекалий (полифекалия) при отсутствии изменения объема рациона;
- стойкий метеоризм, особенно через 1–2 ч после приема пищи.

Клиническое значение ЭНПЖ определяется существенным снижением качества жизни пациентов, обусловленным персистированием описанной симптоматики. Пациенты нередко меняют свой привычный рацион питания, стараясь минимизировать клинические проявления мальабсорбции. Вместе с тем такие изменения лишь усугубляют общее состояние больного и увеличивают риск осложнений, ассоциированных с прогрессированием мальнутриции [46]. Часто пациенты принимают свое состояние (диарейный синдром и потерю веса) как логичное следствие заболевания и результат проводимой ХТ, не предполагая, что адекватная ЗФТ позволяет поддерживать привычный рацион, массу тела и образ жизни.

## Развитие, диагностика и лечение ЭНПЖ

К основным механизмам, приводящим к уменьшению количества ПФ, относят [47]:

- недостаточную способность ПЖ синтезировать необходимое количество ПФ вследствие разрушения/повреждения или потери ее паренхимы;
- нарушение стимуляции секреции ПФ;
- асинхронное поступление ПФ и химуса в тонкую кишку;
- нарушение экскреции ПФ в просвет протока вследствие его обструкции.

Выделяют первичную и вторичную ЭНПЖ. Первичная обусловлена нарушением или утратой функции самого органа, тогда как вторичная – нарушением условий для работы ферментов в двенадцатиперстной кишке [48]. Первичная ферментная недостаточность – состояние, при котором пациенты нуждаются в пожизненной ЗФТ.

Таблица 2. Показатели клинического и биохимического анализов крови для оценки нутритивного статуса [51]  
Table 2. Indicators of complete blood count and blood chemistry to assess nutritional status [51]

Анализ крови	Показатель
Клинический	Абсолютное число лимфоцитов Концентрация гемоглобина
Биохимический	Общий белок Альбумин Преальбумин Ретинол-связывающий белок Витамин В <sub>12</sub> Фолиевая кислота Трансферрин Магний Цинк Железо 25-ОН-холекальциферол (витамин D) Витамины А, К, Е

«Золотым стандартом» диагностики ЭНПЖ является 72-часовой тест с количественной оценкой экскреции фекального жира. Однако методика проведения достаточно трудоемкая, требует соблюдения диеты с ежедневным приемом не менее 100 г жиров и сбора фекалий в течение 3 суток, поэтому в практике не применяется.

На сегодня наиболее оптимальным методом оценки экзокринной функции ПЖ является иммуноферментный тест на фекальную эластазу-1 [19]. Этот метод широко используется по всему миру в качестве стандартного теста, поскольку он не инвазивен, не трудоемок и не требует соблюдения специальной диеты [49].

Наличие и степень выраженности ЭНПЖ и эндокринной недостаточности ПЖ определяется исходным заболеванием и состоянием ПЖ, а также типом операции, объемом резекции и характером анатомических реконструкций [50]. ЭНПЖ после хирургических вмешательств проявляется теми же симптомами нарушенного пищеварения, что и при других заболеваниях ПЖ (стеаторея, метеоризм и симптомы диспепсии) и/или признаками мальнутриции (потеря массы тела, дефицит жирорастворимых витаминов и др.). Нутритивный статус пациентов, перенесших резекцию ПЖ либо панкреатэктомию, рекомендуется оценивать до операции, через 6 мес после вмешательства и далее каждые 6–12 мес по мере клинической необходимости [50].

Алгоритм диагностики нарушений нутритивного статуса [47] предусматривает оценку индекса массы тела, толщины кожно-жировой складки, окружности мышц на уровне середины плеча, динамики массы тела, показателей клинического и биохимического анализов крови (табл. 2). В качестве дополнительных методов используют определение саркопени и скелетно-мышечного индекса по данным компьютерной томографии и тощей массы по данным биоимпедансного анализа состава тела и т.д.

Согласно клиническим рекомендациям [50] диагноз ЭНПЖ вероятен при наличии двух из трех составляющих: мальабсорбция/мальнутриция, характерные отклонения в биохимическом анализе на нутритивные маркеры, низкое содержание фекальной эластазы-1 (рис. 2). При некоторых состояниях, таких как тотальная панкреатэктомию, проведение диагностических тестов не требуется, а ЗФТ назначается сразу после операции, параллельно с энтеральным питанием.

В контексте новых онкологических протоколов, приведших к улучшению выживаемости пациентов с РПЖ, жизненно важно оптимизировать состояние больных [52]. Исследования показали, что до 90% пациентов подвержены риску ЭНПЖ, поэтому даже в случае бессимптомной ЭНПЖ показано лечение ферментами [37]. По сравнению с пациентами, не получавшими лечения, пациенты с распространенным РПЖ, получавшие ЗФТ, имели более высокое качество жизни (согласно опроснику SF-36, оценивающему физическую функцию, ограничения физических нагрузок, интенсивность боли, общее состояние здоровья, усталость, социальные контакты,



эмоциональное состояние, психическое состояние) и лучший нутритивный статус. В соответствии с европейской практикой лечения больных РПЖ [35] настоятельно рекомендовано использование ЗФТ у пациентов с РПЖ для поддержания массы тела и повышения качества и продолжительности жизни.

Скорректированная медиана времени дожития больных РПЖ всех стадий, получавших ЗФТ, в 2,6 раза больше, чем у не получавших таковую, причем показатель оставался выше вне зависимости от вида специфического онкологического лечения, хирургического или лекарственного [53]. Помимо увеличения выживаемости при распространенном РПЖ ЗФТ обеспечивала набор веса или предотвращение похудения, что особенно важно для проведения противоопухолевой терапии [54, 55], улучшения качества жизни [41] и снижения интенсивности диспептических симптомов, ассоциированных с ЭНПЖ [54, 56].

### Подход к ЗФТ

Стандартизация доз в клинических исследованиях не проводилась, однако в ряде согласительных документов прослеживается общая тенденция: использование на основной прием пищи 40–50 тыс. ЕД липазы, на перекусы – 1/2 этой дозы. В то же время в испанских рекомендациях указывается стартовая доза 75 тыс. ЕД на прием пищи [37], что говорит о необходимости стандартизации и актуализации доз ЗФТ, так как чаще всего в исследованиях указываются неадекватно низкие дозы. Такие количества обусловлены физиологией ПЖ и достаточно легко рассчитываются при условии, что ЭНПЖ развивается, когда активность липазы соответствует 5–10% от нормы при выработке около 600 тыс. ЕД липазы на прием пищи [57].

Предполагая наличие ЭНПЖ у больного РПЖ даже при отсутствии лабораторного подтверждения, врач любой специальности (в том числе онколог, химиотерапевт, хирург) может назначить терапию ex juvantibus ферментными препаратами на 4–6 нед, как это отмечено в европейских рекомендациях НаPanEU (Рекомендации Объединенной Европейской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита, основанные на доказательствах), а ответ на терапию будет являться дополнительным подтверждением диагноза [58]. При недостаточном ответе на монотерапию доза ферментных препаратов может быть удвоена и/или назначена антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы [59, 60].

Несмотря на широкую распространенность ЭНПЖ при РПЖ, необходимость ЗФТ в клинических рекомендациях по РПЖ, утвержденных Минздравом России, не освещена. В то же время в ряде других рекомендаций отмечается польза приема ферментных препаратов [37, 61, 62]. Среди отечественных консенсусов в рекомендациях RUSSCO отдельно отмечается форма препарата – минимикросферы [63]. Прием препаратов панкреатина в виде минимикросфер способствует оптимальному перемешиванию с пищей и повышает эффективность препарата в среднем на 25%. Препаратами выбора при ЭНПЖ являются микросферы в кишечнорастворимой оболочке или минимикросферы размером меньше 2 мм. Микро- или мини-таблетки более крупного размера, от 2,2 мм, ассоциированы

с более низкой эффективностью, а научные данные об их применении ограничены. Таблетированный панкреатин (моно, комбинированный, растительный) сегодня не рекомендован и не должен применяться у пациентов с ЭНПЖ, в том числе возникшей на фоне РПЖ. Необходимость в ЗФТ минимикросферами выделяет и Региональная общественная организация «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC), что отражено в последних протоколах клинических рекомендаций [64].

Эффективность ферментных препаратов ПЖ зависит от ряда факторов [58]:

- смешивание с пищей;
- эвакуация из желудка вместе с пищей;
- смешивание с дуоденальным химусом и желчными кислотами;
- быстрое высвобождение ферментов.

Препараты панкреатина в форме минимикросфер обладают высоким профилем безопасности, работают в просвете ЖКТ и не всасываются в кровь, что минимизирует взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

ЗФТ современным препаратом панкреатина необходима после любой операции на ПЖ, особенно резекционной, а также жизненно важна при полном удалении ПЖ или абсолютной экзокринной недостаточности иного генеза [50]. Для РПЖ с блоком панкреатического протока после правосторонней и тотальной панкреатэктомии суточные дозировки обычно составляют от 300 тыс. ЕД, а при раке тела и хвоста и после левосторонней резекции – от 250 тыс. ЕД [63].

Таким образом, ЭНПЖ встречается у большинства больных РПЖ, но при этом может маскироваться побочными эффектами ХТ. Мальнутриция является фактором, ухудшающим прогноз больных РПЖ, а коррекция ЭНПЖ – обязательный компонент терапии для увеличения качества и продолжительности жизни. Важно отметить, что диагностику и коррекцию ЭНПЖ может провести врач любой специальности, в том числе онколог и хирург.

### Современные возможности хирургии при РПЖ

ПАПЖ, несмотря на описанный прогресс в выживаемости, остается исключительно опасным злокачественным заболеванием с высокой смертностью и увеличивающейся заболеваемостью. ПАПЖ является 4-й в США и 5-й в РФ причиной смерти от рака. В США 57 600 новых случаев и 47 050 смертей в год, в РФ 18 774 новых случая и около 18 тыс. смертей в год обусловлены ПАПЖ [65, 66]. Если даже при анатомически резектабельных опухолях в большинстве случаев после операции развиваются отдаленные метастазы, то сложно предполагать, что ситуация будет лучше при погранично резектабельных (ПР) или МР опухолях. Однако ситуация радикально изменили современные схемы неoadъювантной ХТ: модифицированный режим FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) и гемцитабин + пав-паклитаксел, которые значительно продлевали жизнь пациентам с диссеминированным РПЖ, а вместе с радикальной операцией значительно увеличили выживаемость не только при всех локализованных РПЖ [67–69], но и при олигометастатических раках при условии выраженного или исключительного ответа на ХТ [70–79].

Результаты вскрытий и наблюдение пациентов с нерезектабельным РПЖ выявили в ряде случаев относительно «неметастатический (locally dominant) фенотип», что подразумевало возможность эффективной радикальной хирургии с хорошей выживаемостью в 10–30% случаев так называемого нерезектабельного РПЖ [80–83].

Безопасная и радикальная операция (R0-резекция) – это основной онкологический вклад хирурга при неметастатической ПАПЖ. Вероятность R0-резекции падает при распространении опухоли на крупные сосуды. Если с начала XXI в. венозные резекции при резекции ПЖ стали стандартом лечения ПР РПЖ, то при распространении опухолей на чревный ствол и верхнюю брыжеечную артерию случаи РПЖ считались нерезектабельными [84], поскольку ранние работы 1970-х годов [85] не показали прироста выживаемости

при значительно большей частоте летальности, ишемических и геморрагических осложнений. Однако указанные [33, 67, 68, 86] обстоятельства радикально изменили стандарты лечения, и артериальные резекции также начинают входить в обязательный арсенал панкреатического хирурга. Упомянутые исследования и результаты больших хирургических серий привели к пониманию того факта, что некоторые пациенты выигрывают как в качестве жизни, так и в ее продолжительности при агрессивных панкреатэктомиях с резекцией перипанкреатических артерий после неoadъювантной ХТ [87, 88]. В рекомендациях NCCN с начала 2019 г. появилась опция радикальной хирургии при МР РПЖ после неoadъювантной ХТ. Изменилась и медицинская терминология. Теперь в NCCN для локализованного РПЖ не используется термин «нерезектабельный», его заменил МР. Попытка сделать то же самое произошла в рекомендациях RUSSCO 2023: нерезектабельный рак был заменен на МР при определении резектабельности, но остался и термин «нерезектабельный» без каких-либо пояснений, что это значит, внося изрядную путаницу в понимание рекомендаций [89].

С приходом новой комбинированной ХТ, улучшением ответа на лечение и выживаемости, в том числе после обширных резекций ПЖ, включавших артерии и вены, изменилось и представление о стратегии, тактике, рекомендациях и терминологии относительно «анатомической резектабельности» РПЖ и о прогнозе пациентов, недавно считавшихся нерезектабельными.

Эти изменения сделали пациентов с «неметастатическим фенотипом», выраженным или исключительным ответом на ХТ кандидатами не только на радикальную хирургию, значимое продление жизни, но и на выздоровление. Пятилетняя выживаемость в больших сериях панкреатэктомий с резекцией артерий или их скелетированием (divestment) при МР РПЖ составила 11–40% [33, 87, 88, 90, 91]. В РФ пятилетняя выживаемость, равная 27%, показана в серии из 40 наблюдений дистальных резекций ПЖ с резекцией чревного ствола при МР РПЖ [92].

Если раньше такие формулировки, как ПР или МР РПЖ, использовались для приблизительного определения риска радикальности резекции при использовании стандартной техники операций при РПЖ, то в настоящее время их основное значение сводится к тому, чтобы указать на необходимость предоперационной ХТ, но ни в коем случае не говорит о прогнозе. Для МР РПЖ сегодня требуется новая онкологическая концепция резектабельности, которая может базироваться на:

- 1) оценке возможности ответа на неoadъювантную ХТ / химиолучевую терапию (ХЛТ) для исключения диссеминации и оценки динамики МР. Она может достаточно объективно измеряться различными суррогатами ответа: клиническими (боль, диабет, ECOG, масса), биохимическими (СА-19-9), радиологическими (компьютерная и магнитно-резонансная томография) и метаболическими (комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография);
- 2) оценке возможности реконструкции как артерий, так и вен, что определяется строго персонально;
- 3) оценке возможностей восстановления пациента после столь радикальной хирургии в приемлемые сроки после операции, так как обычно длительное восстановление не позволяет использовать адъювантное лечение.

Оказалось, что ОВ и безрецидивная выживаемость при ПР и МР РПЖ после неoadъювантной системной терапии (за счет эффективности лечения и отбора) сегодня может быть не хуже, чем при резектабельном РПЖ при классическом подходе «хирургия сначала». В то же время хирургия МР РПЖ после неoadъювантной терапии подразумевает особую сложность, резекцию за пределами анатомических областей, резекцию и реконструкцию вен и артерий, требует особого персонального подхода к показаниям и планированию, бессмысленна (опасна и онкологически не оправдана) без предоперационной ХТ [33, 87, 88, 90, 91].

Актуальность изменений стратегии и тактики лечения пациентов с МР РПЖ сделала необходимой выработку новых

классификации и рекомендаций по лечению РПЖ III стадии, чему был посвящен международный согласительный съезд REDISCOVER в рамках 125-го Конгресса Итальянского общества хирургии в сентябре 2023 г.

Важной особенностью современной панкреатической хирургии РПЖ стало более широкое распространение тотальных дуоденопанкреатэктомий, поскольку непосредственные и отдаленные результаты этих операций могут конкурировать с таковыми при парциальных резекциях ПЖ. Исследования показывают, что достичь приемлемого качества и продолжительности жизни после тотальной дуоденопанкреатэктомии возможно только высокими стандартами высокодозной ЗФТ, современными методами постоянного контроля гликемии и объединенными действиями при проведении комплексной поддерживающей послеоперационной терапии в периоперационном периоде [93, 94].

Еще одной проблемой, которая встает перед современной панкреатической хирургией МР РПЖ, является SMARD-синдром (Superior Mesenteric Artery Revascularisation and Dissection-associated Diarrhea) – стойкая секреторная диарея, развивающаяся вследствие денервации тонкой кишки при резекции или протяженном скелетировании верхней брыжеечной артерии [95]. Средства для ее эффективного лечения пока не найдены, но преодоление этого состояния без комплексной поддерживающей периоперационной терапии невозможно.

Операция на ПЖ может вызвать комплексные изменения, влияющие на многие аспекты пищеварительного процесса. В этих условиях важную роль играют модификации анатомии ЖКТ, прогрессирующие функциональные изменения, вызванные основным заболеванием ПЖ, объем удаления тканей, снижение постпрандиальной стимуляции и асинхронность между опорожнением желудка от питательных веществ и секрецией ПФ [96], что и будет являться причиной ЭНПЖ в случае хирургических вмешательств.

ЗФТ до и после хирургического лечения РПЖ показала свою эффективность и в ретроспективном анализе оказалась независимым фактором, ассоциированным с более высокой выживаемостью пациентов после панкреатодуоденальной резекции по поводу злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны [97].

Анализ ситуации показывает, что возможности, сложность и безопасность современной хирургии РПЖ значительно возросли в последние два десятилетия. Но эффективность этой хирургии и качество жизни после нее не могут быть обеспечены без пролонгированной агрессивной ХТ и так называемой вспомогательной терапии, которая на поверку оказывается неотъемлемой частью успешного лечения пациента с РПЖ.

### Особенности лекарственной противоопухолевой терапии при РПЖ

Начиная с середины прошлого века противоопухолевая ХТ стала обязательным компонентом в лечении мРПЖ. Клинические исследования показали, что противоопухолевая ХТ улучшает ОВ у пациентов с мРПЖ. В многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 342 пациентов показано увеличение мОВ до 11,1 мес по сравнению с 6,8 мес в пользу FOLFIRINOX (оксалиплатин, иринотекан, фолиевая кислота, 5-фторурацил) по сравнению со стандартной противоопухолевой ХТ гемцитабином [67]. В другом, более позднем, исследовании пациентов рандомизировали для прохождения лечения паб-паклитакселом и гемцитабином или только гемцитабином [68]. Увеличение мОВ отмечено в группе паб-паклитаксела и гемцитабина (8,5 мес в сравнении с 6,7 мес). Аналогичные результаты получены для выживаемости без прогрессирования – 5,5 мес против 3,7 мес. Режимы противоопухолевого лечения 1-й линии перечислены в табл. 3 [51].

Двойные комбинации FOLFOX, FOLFIRI либо монотерапия гемцитабином или капецитабином считаются рациональными методами лечения пациентов с РПЖ с более низким функциональным статусом (ECOG≥2). Кроме того, в настоящее время в лечении мРПЖ появляются новые лекарственные

**Таблица 3. Режимы противоопухолевого лечения 1-й линии при РПЖ [51]**  
**Table 3. First-line anti-tumor treatment regimens in PC [51]**

Режим терапии	Критерии выбора режима
FOLFIRINOX оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 120 мин иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> в/в 90 мин кальция фолиат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 120 мин 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в болюс 5-фторурацил 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в инфузия в течение 46 ч, каждые 2 нед	Состояние по шкале ECOG 0–1; общий билирубин меньше 1,5 ВГН; отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; возможность осуществления центрального венозного доступа; возможность проведения двухсуточной инфузии 5-фторурацила с помощью инфузомата / инфузионной помпы; возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений
Nab-паклитаксел 125 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 30 мин + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 30 мин в 1, 8, 15-й дни, каждые 4 нед	Состояние по шкале ECOG 0–2; общий билирубин меньше 1,5 ВГН; отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений
Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8-й дни каждые 3 нед в сочетании с производным платины: цисплатин 60–75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, или карбоплатин АUC 4–5 в/в в 1-й день, или оксалиплатин 100–130 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день	Наличие герминальной или соматической мутации <i>BRCA</i> или <i>PALB2</i> ; состояние по шкале ECOG 0–2; общий билирубин меньше 1,5 ВГН; отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний
Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1, 8, 15-й дни, каждые 4 нед	Состояние по шкале ECOG 2 балла; общий билирубин меньше 3 ВГН; противопоказания к вышеперечисленным режимам

**Примечание.** Здесь и далее в табл. 4. ВГН – верхняя граница нормы, в/в – внутривенно.

**Таблица 4. Режим адьювантной терапии при РПЖ [51]**  
**Table 4. Adjuvant therapy regimen for PC [51]**

Объем ХТ	Режим
Оптимальный	mFOLFIRINOX <sup>a</sup> оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 120 мин иринотекан 150 мг/м <sup>2</sup> в/в 90 мин кальция фолиат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 120 мин 5-фторурацил 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в инфузия в течение 46 ч, каждые 2 нед, всего 12 циклов
Минимальный	GEMCAP <sup>b,c</sup> гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 30 мин в 1, 8 и 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м <sup>2</sup> внутрь ежедневно с 1 по 21-й день каждые 4 нед, всего 6 циклов ИЛИ гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 30 мин еженедельно 7 нед, далее 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни, каждые 4 нед всего 6 циклов ИЛИ капецитабин 2000–2500 мг/м <sup>2</sup> в сутки внутрь с 1 по 14-й день, каждые 3 нед всего 8 циклов ИЛИ 5-фторурацил 425 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно + кальция фолиат 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно с 1 по 5-й день, каждые 4 нед, всего 6 циклов

**Примечание.** <sup>a</sup>mFOLFIRINOX рекомендуется только пациентам с ECOG 0–1, без серьезных осложнений хирургического лечения, сопутствующих заболеваний, при уровне общего билирубина меньше 1,5 ВГН; <sup>b</sup> при положительных краях резекции (R1) режимы ХТ остаются теми же, однако польза режима GEMCAP при R1-статусе сомнительная; <sup>c</sup> у пациентов, которым невозможно проведение адьювантной ХТ mFOLFIRINOX, предпочтительным режимом является GEMCAP.

опции: возможность использовать таргетную терапию, например препарат олапариб при наличии мутации в генах *BRCA1/2* [98]. Интересные данные представлены в исследовании NAPOLI-3: назначение ХТ в режиме NALIPOX [липосомальный иринотекан (недоступен в РФ) + оксалиплатин + фторурацил] в сравнении с уже ставшим стандартным режимом гемцитабин + nab-паклитаксел при мРПЖ позволяет значительно увеличить как медиану выживаемости без прогрессирования с 5,6 до 7,4 мес ( $p < 0,0001$ ), так и мОВ с 9,2 до 11,2 мес ( $p < 0,04$ ) [99].

Пациенты с более ранними стадиями заболевания также нуждаются в проведении ХТ как компонента комбинированного лечения. Таким образом, противоопухолевая лекарственная терапия показана всем больным РПЖ как с локализованным процессом, включающим резектабельный, ПР и МР, так и мРПЖ.

На локализованных стадиях преимущество в выживаемости сначала продемонстрировали в исследованиях с использованием гемцитабина в монорежиме в сравнении с 5-фторурацилом в качестве адьювантного лечения РПЖ [100–102]. Далее было показано, что комбинация гемцитабин + капецитабин обеспечила лучшую ОВ (28,0 мес против 25,5 мес) по сравнению с монотерапией гемцитабином [102].

Революционные данные получены при применении mFOLFIRINOX с более низким содержанием иринотекана и без болюсного введения 5-фторурацила в сравнении с гемцитабином в качестве адьювантной ХТ с улучшением мОВ: 54,4 мес vs 35 мес [103]. В то же время применение mFOLFIRINOX сопряжено с большей частотой развития нежелательных явлений и худшей переносимостью ХТ. Исследования демонстрируют, что время до начала противоопухолевой адьювантной терапии не влияет на эффективность лечения, однако завершенность курса адьювантного лечения сопряжена с лучшими

результатами мОВ [104]. Режимы адьювантной терапии перечислены в табл. 4 [51].

Неоадьювантная ХТ предлагает несколько теоретических преимуществ по сравнению с адьювантной ХТ, таких как возможность воздействовать на микрометастазы, определяя чувствительность опухоли к лекарственным воздействиям *in vivo*. Кроме того, неоадьювантная/индукционная ХТ лучше переносится пациентами, чем адьювантное лечение [105, 106]. Значимым толчком к изучению неоадьювантного подхода при РПЖ послужила высокая частота резекций R1 – 36–64% [107].

В последние годы проведено множество исследований с участием пациентов с ПР/МР РПЖ и резектабельным РПЖ в плане изучения неоадьювантной/индукционной ХТ [53, 108–111]. Национальная база данных США [112] показывает, что проведение неоадьювантной ХТ сопряжено с лучшими показателями выживаемости. Метаанализ, включавший 3484 пациента с резектабельным и ПР РПЖ, получавших неоадьювантную ХТ с лучевой терапией или без нее, продемонстрировал статистически незначимое улучшение ОВ в группе больных, получивших неоадьювантное лечение (18,8 мес против 14,8 мес). Однако частота резекций в группе неоадьювантного лечения ниже (66,0% против 81,3%) [113]. Таким образом, неоадьювантное лечение – своеобразный скрининг пациентов с РПЖ, позволяющий отсеять больных с агрессивным течением заболевания в пользу тех, кто действительно получит выгоду от хирургической резекции. Текущие клинические руководства RUSSCO, рекомендации Минздрава России, NCCN, ESMO рекомендуют рассматривать неоадьювантное лечение ПР либо МР заболевания, а предпочтительным называют режим FOLFIRINOX, однако возможно использовать комбинацию гемцитабина в сочетании с nab-паклитакселом [114]. Необходимо отметить, что выполненное оперативное вмешательство в комбинации с противоопухолевой ХТ значительно повышает риски развития ЭНПЖ.

### ЗФТ при противоопухолевом лечении

Положительное влияние ЗФТ на выживаемость больных РПЖ доказано в ряде работ. В японском открытом рандомизированном исследовании медиана выживаемости пациентов

с распространенным РПЖ, получавших ЗФТ, оказалась на 7 мес выше, чем у контрольной группы, – 19 мес vs 12 мес;  $p=0,07$  [115].

У пациентов с мРПЖ, получавших содержащий пab-пакли-таксел режим в качестве 1-й линии терапии, ЗФТ в комбинации с нутритивной поддержкой увеличивала ОВ более чем в 2 раза (медиана 16,5 мес vs 7,5 мес;  $p<0,001$ ), что позволило провести им большее количество курсов ХТ [54].

Таким образом, современное противоопухолевое лечение позволяет в большинстве случаев контролировать РПЖ, а наилучшие результаты противоопухолевого лечения РПЖ отмечаются в группе оперированных пациентов. Необходимо отметить, что ЭНПЖ, являющаяся частым осложнением при РПЖ и усугубляющаяся после резекции ПЖ, связана с худшей переносимостью противоопухолевого лечения, а проведение ЗФТ улучшает прогноз пациентов и переносимость лечения [35].

### Лучевая терапия при РПЖ

Неудовлетворительные результаты лечения РПЖ, частая невозможность выполнения радикального хирургического лечения подтолкнули ученых к исследованию различных режимов радиотерапии (РТ) в лечении РПЖ, в том числе в комбинации с хирургическим лечением и ХТ. Одним из первых рандомизированных исследований ХЛТ РПЖ стало исследование Группы по изучению опухолей желудочно-кишечного тракта (The Gastrointestinal Tumor Study Group – GITSG) [116], в которое включены 194 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом РПЖ. Больных рандомизировали в 3 группы: самостоятельная высокодозная РТ (суммарная очаговая доза – СОД 60 Гр), умеренная ХЛТ (СОД 40 Гр + 5-фторурацил), высокодозная ХЛТ (СОД 60 Гр + 5-фторурацил). При оценке МОВ выявлено статистически значимое ее увеличение в группах ХЛТ по сравнению с самостоятельной высокодозной РТ почти в 2 раза;  $p<0,01$ . При оценке медианы времени до прогрессирования также выявлено статистически значимое увеличение более чем в 2 раза в группах ХЛТ: высокодозная РТ – 3,2 мес, умеренная ХЛТ – 7,6 мес, высокодозная ХЛТ – 8,3 мес;  $p<0,01$ . Однако при оценке МОВ и медианы времени до прогрессирования между группами ХЛТ не выявлено статистически значимых отличий. Важно отметить, что РТ проводилась расщепленными курсами по 20 Гр за курс с перерывом в 2 нед, что существенно сказало на эффективности самостоятельной РТ.

Цель другого исследования GITSG – оценка показателей выживаемости в группе ХЛТ по сравнению с самостоятельной ХТ больных нерезектабельным РПЖ [117]. Пациентов (43 человека) рандомизировали в 2 группы: группа ХЛТ (СОД 54 Гр + 5-фторурацил) с последующей ХТ по схеме SMF (стрептозоцин, митоминин, 5-фторурацил) и группа самостоятельной ХТ по схеме SMF. Несмотря на то, что исследование закрыли в связи с плохим набором пациентов, получили следующие данные: МОВ составила 42 нед против 32 нед соответственно, однолетняя ОВ – 41% против 19% соответственно;  $p<0,02$ .

Наиболее мощным клиническим рандомизированным исследованием РТ до середины 1990-х годов было изучение влияния послеоперационной ХЛТ (поХЛТ) на показатели выживаемости под эгидой Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC) [118]. После хирургического лечения РПЖ в стадии pT1-3pN0-1cM0 218 пациентов рандомизировали в группу поХЛТ (СОД 40 Гр + 5-фторурацил) и группу наблюдения (только хирургическое лечение). Для снижения частоты и тяжести токсических реакций поХЛТ проводили расщепленным курсом с перерывом в 2 нед. В группе поХЛТ МОВ составила 24,5 мес против 19 мес в контрольной группе, а двухлетняя ОВ – 51% против 41% соответственно;  $p=0,208$ .

В начале 2000-х годов изучение роли РТ в лечении РПЖ было продолжено в рамках различных рандомизированных клинических исследований. Изучали различные программы

РТ в режиме классического фракционирования. Однако сколько-нибудь существенных прорывов в лечении РПЖ не достигли [119–122].

В 2019 г. опубликован метаанализ результатов послеоперационной лучевой терапии с одновременной ХТ или без нее [123]. Он включал данные 514 пациентов с РПЖ, у которых РТ в 1995–2008 гг. проводили по методике 3D-конформной лучевой терапии (3DCRT). Основываясь на конечной СОД, пациентов стратифицировали в 4 группы:  $<45$  Гр,  $\geq 45$  Гр и  $<50$  Гр,  $\geq 50$  Гр и  $<55$  Гр,  $\geq 55$  Гр. При последующем многофакторном анализе МОВ в группах составила 13, 21, 22 и 28 мес, причем подведение СОД более 55 Гр привело к статистически значимому увеличению ОВ;  $p=0,004$ . При однофакторном анализе двухлетней ОВ в когортах больных  $\geq 55$  Гр против  $\geq 50$  Гр и  $<55$  Гр выявлено статистически значимое увеличение показателя до 60% против 45% соответственно;  $p=0,033$ .

Начало XXI в. ознаменовалось эрой технологического прогресса в области РТ, внедрением 3D-методик, сложных и более точных математических алгоритмов расчетов доз в организме человека, широким распространением медицинской ускорительной техники, что позволило формировать и реализовывать сложные методики облучения. Все это открыло дорогу для стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) с применением ультравысоких доз за 1–5 фракций лечения. Процесс развития СТЛТ не обошел и проблему РТ в лечении РПЖ.

В одном из первых опубликованных исследований СТЛТ РПЖ [124], проведенном в Дании в 2000–2001 гг., получены данные об отсутствии разницы в эффективности исследуемой методики по сравнению со стандартной на тот момент времени технологией лучевой терапии. СТЛТ провели 22 пациентам в режиме 15 Гр 3 раза до СОД 45 Гр. При анализе получили следующие результаты: МОВ составила 5,4 мес, а медиана безрецидивной выживаемости – 4,8 мес. Шестимесячный локальный контроль достигнут у 57% пациентов, острая постлучевая токсичность 2-й степени и выше отмечена у 71% пациентов, а поздняя 3-й степени и выше – у 42%. В первую очередь высокую частоту постлучевых реакций можно объяснить большим объемом облучения, связанного с формированием планируемого объема мишени (РТV) как клинического объема мишени (СТV) + 5 мм радиально, + 10 мм в кранио-каудальных направлениях, что несомненно привело к увеличению дозы облучения на прилежащие отделы ЖКТ.

В анализе собственного опыта СТЛТ 167 пациентов с установленным диагнозом нерезектабельного РПЖ, пролеченных за 2002–2013 гг., Е. Pollom и соавт. показали отсутствие статистически значимой разницы ( $p=0,94$ ) в группах пациентов с однократной СТЛТ (76 пациентов, СОД 25 Гр) и СТЛТ за несколько фракций (91 пациент, медиана СОД 33 Гр, 25–45 Гр) [125]. Медиана наблюдений составила 7,9 мес (0,1–63,6 мес), МОВ – 13,6 мес (95% ДИ 12,2–15,0 мес). В группе пациентов с однократной СТЛТ однолетняя ОВ составила 30,8% (95% ДИ 21,9–43,6%). В группе пациентов, которым СТЛТ проводили за несколько фракций, однолетняя ОВ составила 34,9% (95% ДИ 26,1–46,8%). В то же время частота постлучевых реакций 2-й степени и выше статистически значимо меньше в группе пациентов, которым СТЛТ проводили за несколько фракций. Однолетняя кумулятивная частота локальных рецидивов для всех пациентов составила 10,7% и статистически не различалась в обеих группах;  $p=0,80$ . При детальнейшем анализе полученных данных показано, что локальный контроль и развитие постлучевых реакций 2-й степени и выше являются основными независимыми факторами, значимо влияющими на показатели ОВ пациентов с нерезектабельным РПЖ. Дополнительно биологически эффективная доза (BED) $\geq 180$  Гр является значимым предиктором гастроинтестинальной токсичности СТЛТ. Одним из важных выводов, сделанных авторами, является отсутствие влияния величины BED10 на локальный контроль в обеих группах при СТЛТ РПЖ [125].

Дополнение хирургического лечения предоперационной РТ обладает рядом определенных преимуществ, таких как эрадикация опухолевых клеток при субклиническом/микроскопическом распространении за пределами предполагаемых краев резекции, снижение вероятности развития имплантационных очагов за счет уменьшения числа жизнеспособных опухолевых клеток, стерилизация метастазов в лимфоузлах за пределами операционного поля, снижение вероятности диссеминации клоногенных опухолевых клеток, увеличение вероятности резектабельности опухолевого процесса.

### Заключение

РПЖ является трудно выявляемым заболеванием, поэтому часто диагностируется на поздней стадии. В настоящее время стандартом лечения РПЖ является хирургическое лечение с неoadъювантной ХТ и адекватной сопроводительной терапией. Несмотря на высокую частоту рецидивов, результаты лечения в последние годы продолжают улучшаться, однако все еще остаются неудовлетворительными. ЭНПЖ является частым осложнением как самого РПЖ, так и его хирургического лечения. В то же время ЭНПЖ нередко не диагностируется вовремя, так как ее проявления связывают исключительно с побочными эффектами проводимой терапии. При этом больным РПЖ ЗФТ необходима для коррекции нутритивного статуса, улучшения качества и продолжительности жизни, а также успешного прохождения курсов противоопухолевой терапии.

Врач любой специальности (в том числе онколог, химиотерапевт, хирург) может назначить ЗФТ на 4–6 нед для оценки ответа на терапию или до окончательного подтверждения диагноза. Пациентам с ЭНПЖ при РПЖ показана пожизненная ЗФТ в стартовой дозировке 40–50 тыс. ЕД на основной прием пищи и 1/2 дозы на перекус или низкокалорийную пищу. Для ЗФТ не существует понятия «высокие дозы», существуют адекватные дозировки, позволяющие компенсировать

необходимый объем ферментов ПЖ для поддержания нутритивного статуса. Препаратом выбора для коррекции ЭНПЖ, согласно всем современным клиническим рекомендациям, является панкреатин в минимикросферах размером менее 2 мм. Важно подчеркнуть, что таблетированный панкреатин и панкреатин растительного происхождения не рекомендованы к применению у пациентов с ЭНПЖ [58, 126–130].

Неоспоримым является тот факт, что ЗФТ должна находить отражение в современных клинических рекомендациях по лечению пациентов с РПЖ как важная составляющая сопроводительной 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

- Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, et al. Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(6):333–48. DOI:10.1038/s41575-018-0005-x
- Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed: 17.10.2023.
- 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, 2022 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2021 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P. A. Gertsena, 2022 (in Russian)].
- Orth M, Metzger P, Gerum S, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: biological hallmarks, current status, and future perspectives of combined modality treatment approaches. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):141. DOI:10.1186/s13014-019-1345-6
- Pancreatic cancer statistics – WCRF International. Available at: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/pancreatic-cancer-statistics/> Accessed: 17.10.2023.
- Pancreatic Cancer Facts – Hirshberg Foundation for Pancreatic Cancer Research. Available at: <https://pancreatic.org/pancreatic-cancer/pancreatic-cancer-facts/> Accessed: 17.10.2023.
- GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):934–47. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30347-4
- Sirri E, Castro FA, Kieschke J, et al. Recent Trends in Survival of Patients With Pancreatic Cancer in Germany and the United States. *Pancreas*. 2016;45(6):908–14. DOI:10.1097/MPA.0000000000000588
- Worni M, Guller U, White RR, et al. Modest improvement in overall survival for patients with metastatic pancreatic cancer: a trend analysis using the surveillance, epidemiology, and end results registry from 1988 to 2008. *Pancreas*. 2013;42(7):1157–63. DOI:10.1097/MPA.0b013e318291fbc5
- Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9694–705. DOI:10.3748/wjg.v22.i44.9694
- Luo J, Xiao L, Wu C, et al. The incidence and survival rate of population-based pancreatic cancer patients: Shanghai Cancer Registry 2004–2009. *PLoS One*. 2013;8(10):e76052. DOI:10.1371/journal.pone.0076052
- Key Statistics for Pancreatic Neuroendocrine Tumor. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumor-pancreas/statistics>. Accessed: 28.06.2023.
- Key Statistics for Pancreatic Cancer. American Cancer Society. Available at: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/cancer-site/Pancreas>. Accessed: 16.10.2023.
- Cancer Facts & Figures 2023. American Cancer Society. Available at: <https://www.acsresources.org/uncategorized/american-cancer-society-facts-figures-2023/> Accessed: 15.10.2023.
- Pancreatic Cancer Action Network. Available at: <https://pancan.org/get-involved/advocacy/> Accessed: 15.10.2023.
- Van der Geest LGM, van Eijck CHJ, Groot Koerkamp B, et al; Dutch Pancreatic Cancer Group. Trends in treatment and survival of patients with nonresected, nonmetastatic pancreatic cancer: A population-based study. *Cancer Med*. 2018;7(10):4943–51. DOI:10.1002/cam4.1750
- Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2011;378(9791):607–20. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62307-0
- Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2654–68. DOI:10.1200/JCO.2016.675561
- Vaccaro V, Sperduti I, Vari S, et al. Metastatic pancreatic cancer: Is there a light at the end of the tunnel? *World J Gastroenterol*. 2015;21(16):4788–801. DOI:10.3748/wjg.v21.i16.4788
- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4846–61. DOI:10.3748/wjg.v24.i43.4846
- Latenstein AEJ, van der Geest LGM, Bonsing BA, et al; Dutch Pancreatic Cancer Group. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2020;125:83–93. DOI:10.1016/j.ejca.2019.11.002
- Arnold M, Rutherford MJ, Bardot A, et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995–2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1493–505. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30456-5
- Nikšić M, Minicozzi P, Weir HK, et al; US CONCORD Working Group. Pancreatic cancer survival trends in the US from 2001 to 2014: a CONCORD-3 study. *Cancer Commun (Lond)*. 2023;43(1):87–99. DOI:10.1002/cac2.12375

24. Van Roest MH, van der Aa MA, van der Geest LG, de Jong KP. The Impact of Socioeconomic Status, Surgical Resection and Type of Hospital on Survival in Patients with Pancreatic Cancer. A Population-Based Study in The Netherlands. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166449. DOI:10.1371/journal.pone.0166449
25. Cipora E, Partyka O, Pajewska M, et al. Treatment Costs and Social Burden of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6):1911. DOI:10.3390/cancers15061911
26. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10-27. DOI:10.14740/wjon1166
27. Yin MY, Xi LT, Liu L, et al. Pancreatic cancer incidence and mortality patterns in 2006-2015 and prediction of the epidemiological trend to 2025 in China. *World J Clin Cases*. 2022;10(14):4404-13. DOI:10.12998/wjcc.v10.i14.4404
28. Zhao C, Gao F, Li Q, et al. The Distributional Characteristic and Growing Trend of Pancreatic Cancer in China. *Pancreas*. 2019;48(3):309-14. DOI:10.1097/MPA.0000000000001222
29. Ilic I, Ilic M. International patterns in incidence and mortality trends of pancreatic cancer in the last three decades: A joinpoint regression analysis. *World J Gastroenterol*. 2022;28(32):4698-715. DOI:10.3748/wjg.v28.i32.4698
30. Mukherji R, Debnath D, Hartley ML, Noel MS. The Role of Immunotherapy in Pancreatic Cancer. *Curr Oncol*. 2022;29(10):6864-92. DOI:10.3390/curroncol29100541
31. Leroux C, Konstantinidou G. Targeted Therapies for Pancreatic Cancer: Overview of Current Treatments and New Opportunities for Personalized Oncology. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):799. DOI:10.3390/cancers13040799
32. Tuli R, David J, Lobaugh S, et al. Duration of therapy for locally advanced pancreatic cancer: Does it matter? *Cancer Med*. 2020;9(13):4572-80. DOI:10.1002/cam4.3081
33. Truty MJ, Kendrick ML, et al. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/ Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2021;273(2):341-9. DOI:10.1097/SLA.0000000000003284
34. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. DOI:10.6004/jncn.2021.0017.
35. Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, et al. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer. *Nutrients*. 2017;9(3):183. DOI:10.3390/nu9030183
36. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129-39. DOI:10.2147/CEG.S168266
37. Roeyen G, Berrevoet F, Borbath I, et al. Expert opinion on management of pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. *ESMO Open*. 2022;7(1):100386. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100386
38. Torphy RJ, Fujiwara Y, Schulick RD. Pancreatic cancer treatment: better, but a long way to go. *Surg Today*. 2020;50(10):1117-25. DOI:10.1007/s00595-020-02028-0
39. Kolbeinsun HM, Chandana S, Wright GP, Chung M. Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies. *J Invest Surg*. 2023;36(1):2129884. DOI:10.1080/08941939.2022.2129884
40. Рак поджелудочной железы. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/355\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/355_4). Ссылка активна на 21.04.2023 [Rak podzheludochnoi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/355\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/355_4). Accessed: 21.04.2023 (in Russian)].
41. Barkin JA, Westermann A, Hoos W, et al. Frequency of Appropriate Use of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy and Symptomatic Response in Pancreatic Cancer Patients. *Pancreas*. 2019;48(6):780-6. DOI:10.1097/MPA.0000000000001330
42. Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, et al. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(10):523. DOI:10.3390/medicina56100523
43. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, et al. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatol*. 2011;11(6):535-45. DOI:10.1159/000333308
44. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010;42(Suppl. 6):S381-406. DOI:10.1016/S1590-8658(10)60682-2
45. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):349-54. DOI:10.1097/MOG.0000000000000459
46. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: клиническое значение и подходы к коррекции с позиций доказательной медицины. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):509-15 [Maev IV, Kucheryavyy YA, Andreev DN. Exocrine pancreas insufficiency: clinical significance and approaches to correction from evidence medicine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(4):509-15 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.04.200800
47. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):54-80 [Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, et al. Diagnostics and treatment of exocrine pancreatic insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):54-80 (in Russian)].
48. Шестакова М.В., Маев И.В., Аметов А.С., и др. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете 1 и 2 типа. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):215-24 [Shestakova MV, Maev IV, Ametov AS, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):215-24 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13027
49. Lekkerkerker SJ, Hoogenboom SA, de Koning FH, et al. Correlation Between the Standard Pancreatic Elastase-1 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Test and the New, Rapid Fecal Pancreatic Elastase-1 Test for Diagnosing Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Pancreas*. 2019;48(4):e26-7. DOI:10.1097/MPA.0000000000001291
50. Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhalov SR, et al. Pancreatic Club Russia PMS. Russian Consensus on Exo- and Endocrine Pancreatic Insufficiency After Surgical Treatment. *Turk J Gastroenterol*. 2021;32(3):225-39. DOI:10.5152/tjg.2021.20445
51. Покатаев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2021;11(3S2-1):468-82 [Pokataev IA, Gladkov OA, Zagainov VE, et al. Practical recommendations for the medical treatment of pancreatic cancer. *Malignant Tumours: Russian Society Of Clinical Oncology*. 2021;11(3S2-1):468-82 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-27
52. Bartel MJ, Asbun H, Stauffer J, Raimondo M. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: A review of the literature. *Dig Liver Dis*. 2015;47(12):1013-20. DOI:10.1016/j.dld.2015.06.015
53. Reni M, Zanon S, Balzano G, et al. A randomised phase 2 trial of nab-paclitaxel plus gemcitabine with or without capecitabine and cisplatin in locally advanced or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2018;102:95-102. DOI:10.1016/j.ejca.2018.07.007
54. Giordano G, Cincione RI, Losavio F, et al. Pancreatic Enzyme Replacement and Nutritional Support With nab-Paclitaxel-based First-Line Chemotherapy Regimens in Metastatic Pancreatic Cancer. *Oncologist*. 2023;28(9):e793-800. DOI:10.1093/oncolo/oyad101
55. Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, et al. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatic microspheres treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut*. 1998;42(1):92-6. DOI:10.1136/gut.42.1.92
56. Trestini I, Carboognin L, Peretti U, et al. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Patients Undergoing First-Line Gemcitabine Plus nab-paclitaxel for Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:688889. DOI:10.3389/fonc.2021.688889
57. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005;54(Suppl. 6):1-28. DOI:10.1136/gut.2005.065946
58. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153-99. DOI:10.1177/2050640616684695
59. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. *HPB (Oxford)*. 2009;11(Suppl. 3):3-6. DOI:10.1111/j.1477-2574.2009.00132.x
60. De-Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatol*. 2013;13(1):18-28. DOI:10.1016/j.pan.2012.11.310
61. PERT Guide for health professionals. Available at: <https://www.pancreaticcancer.org.uk/wp-content/uploads/2021/05/PERT-Guide-for-health-professionals-May-2021.pdf>. Accessed: 15.10.2023.
62. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000643. DOI:10.1136/bmjgast-2021-000643
63. Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/>. Ссылка активна на 14.10.2023 [Rekomendatsii po podderzhivaiushchei i soprovoditel'noi terapii RUSSCO. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/>. Accessed: 14.10.2023 (in Russian)].
64. Протоколы клинических рекомендаций Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC). 2023. Режим доступа: <https://rassc.org/ru/recommendations>. Ссылка активна на 14.10.2023 [Protokoly klinicheskikh rekomendatsii Obshchestva spetsialistov podderzhivaiushchei terapii v onkologii (RASSC). 2023. Available at: <https://rassc.org/ru/recommendations>. Accessed: 14.10.2023 (in Russian)].
65. Saad AM, Turk T, Al-Husseini MJ, Abdel-Rahman O. Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades; a SEER-based study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):688. DOI:10.1186/s12885-018-4610-4

66. Практические рекомендации по лечению рака поджелудочной железы Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). 2021. Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/> Ссылка активна на 05.10.2023 [Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu raka podzheludochnoi zhelezy Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii (RUSSCO). 2021. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/> Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
67. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al; Groupe Tumeurs Digestives de Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817–25. DOI:10.1056/NEJMoa1011923
68. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691–703. DOI:10.1056/NEJMoa1304369
69. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2403–13. DOI:10.1200/JCO.1997.15.6.2403
70. Sell NM, Lee GC, Fernández-Del Castillo C, et al. Evaluation of Pathologic Response on Overall Survival After Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2020;49(7):897–903. DOI:10.1097/MPA.0000000000001590
71. Chuong MD, Frakes JM, Figura N, et al. Histopathologic tumor response after induction chemotherapy and stereotactic body radiation therapy for borderline resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(2):221–7. DOI:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.075
72. Blair AB, Yin LD, Pu N, et al. Recurrence in Patients Achieving Pathological Complete Response After Neoadjuvant Treatment for Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2021;274(1):162–9. DOI:10.1097/SLA.0000000000003570
73. Fietkau R, Grützmann R, Wittel UA, et al. R0 resection following chemo (radio)therapy improves survival of primary inoperable pancreatic cancer patients. Interim results of the German randomized CONKO-007± trial. *Strahlenther Onkol*. 2021;197(1):8–18. DOI:10.1007/s00066-020-01680-2
74. Andreou A, Knitter S, Klein F, et al. The role of hepatectomy for synchronous liver metastases from pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol*. 2018;27(4):688–94. DOI:10.1016/j.suronc.2018.09.004
75. Dusch N, Weiss C, Ströbel P, et al. Factors predicting long-term survival following pancreatic resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: 40 years of experience. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(4):674–81. DOI:10.1007/s11605-013-2408-x
76. Zhou W, Wang D, Lou W. Current Role of Surgery in Pancreatic Cancer With Synchronous Liver Metastasis. *Cancer Control*. 2020;27(1):1073274820976593. DOI:10.1177/1073274820976593
77. Sakaguchi T, Valente R, Tanaka K, et al. Surgical treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: A review of current literature. *Pancreatol*. 2019;19(5):672–80. DOI:10.1016/j.jpap.2019.05.466
78. Yamada S, Fujii T, Yamamoto T, et al. Conversion surgery in patients with pancreatic cancer and peritoneal metastasis. *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(Suppl. 1):S110–7. DOI:10.21037/jgo-20-243
79. Wei M, Shi S, Hua J, et al; Chinese Study Group for Pancreatic Cancer (CSPAC). Simultaneous resection of the primary tumour and liver metastases after conversion chemotherapy versus standard therapy in pancreatic cancer with liver oligometastasis: protocol of a multicentre, prospective, randomised phase III control trial (CSPAC-1). *BMJ Open*. 2019;9(12):e033452. DOI:10.1136/bmjopen-2019-033452
80. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1806–13. DOI:10.1200/JCO.2008.177188
81. Kamisawa T, Isawa T, Koike M, et al. Hematogenous metastases of pancreatic ductal carcinoma. *Pancreas*. 1995;11(4):345–9. DOI:10.1097/00006676-199511000-00005
82. Mao C, Domenico DR, Kim K, et al. Observations on the developmental patterns and the consequences of pancreatic exocrine adenocarcinoma. Findings of 154 autopsies. *Arch Surg*. 1995;130(2):125–34. DOI:10.1001/archsurg.1995.01430020015001
83. Peixoto RD, Speers C, McGahan CE, et al. Prognostic factors and sites of metastasis in unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Med*. 2015;4(8):1171–7. DOI:10.1002/cam4.459
84. NCCN Guidelines. Pancreatic Adenocarcinoma. 2018. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>. Accessed: 05.10.2023.
85. Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery*. 1973;73(2):307–20.
86. Tee MC, Krajewski AC, Groeschl RT, et al. Indications and Perioperative Outcomes for Pancreatectomy with Arterial Resection. *J Am Coll Surg*. 2018;227(2):255–69. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2018.05.001
87. Boggi U. Resection for pancreatic cancer with arterial involvement: A paradigm shift away from unresectable to „how to do it“. *Surgery*. 2021;169(5):1036. DOI:10.1016/j.surg.2020.10.047
88. Loos M, Kester T, Klaiber U, et al. Arterial Resection in Pancreatic Cancer Surgery: Effective After a Learning Curve. *Ann Surg*. 2022;275(4):759–68. DOI:10.1097/SLA.0000000000004054
89. Практические рекомендации по лечению рака поджелудочной железы Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). 2023. Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/> Ссылка активна на 05.10.2023 [Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu raka podzheludochnoi zhelezy Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii (RUSSCO). 2023. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/> Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
90. Diener MK, Mihaljevic AL, Strobel O, et al. Periarterial divestment in pancreatic cancer surgery. *Surgery*. 2021;169(5):1019–25. DOI:10.1016/j.surg.2020.08.030
91. Bachellier P, Addeo P, Faitot F, et al. Pancreatectomy With Arterial Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: How Can It Be Done Safely and With Which Outcomes?: A Single Institution's Experience With 118 Patients. *Ann Surg*. 2020;271(5):932–40. DOI:10.1097/SLA.0000000000003010
92. Egorov V, Kim P, Kharazov A, et al. Hemodynamic, Surgical and Oncological Outcomes of 40 Distal Pancreatectomies with Celiac and Left Gastric Arteries Resection (DP CAR) without Arterial Reconstructions and Preoperative Embolization. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1254. DOI:10.3390/cancers14051254
93. Stoop TF, Ateeb Z, Ghorbani P, et al. Impact of Endocrine and Exocrine Insufficiency on Quality of Life After Total Pancreatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(2):587–96. DOI:10.1245/s10434-019-07853-3
94. Wu W, Dodson R, Makary MA, et al. A Contemporary Evaluation of the Cause of Death and Long-Term Quality of Life After Total Pancreatectomy. *World J Surg*. 2016;40(10):2513–8. DOI:10.1007/s00268-016-3552-8
95. Téoule P, Tombers K, Rahbari M, et al. Definition und Behandlung der A.-mesenterica-superior-Revascularisations- und -Dissektions-assoziierten Diarrhö (SMARD-Syndrom) in Deutschland [Definition and treatment of superior mesenteric artery revascularization and dissection-associated diarrhea (SMARD syndrome) (in German)]. *Chirurg*. 2022;93(2):173–81. DOI:10.1007/s00104-021-01427-4
96. Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, et al. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. *Ann Surg*. 2016;264(6):949–58. DOI:10.1097/SLA.0000000000001732
97. Roberts KJ, Schrem H, Hodson J, et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy. *HPB (Oxford)*. 2017;19(10):859–67. DOI:10.1016/j.hpb.2017.05.009
98. Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(34):3929–39. DOI:10.1200/JCO.21.01604
99. O'Reilly EM, Melisi D, Macarulla T, et al. Liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC): 12- and 18-month survival rates from the phase 3 NAPOLI 3 trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(Suppl. 16):4006. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.4006
100. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317–27. DOI:10.1056/NEJMoa1903387
101. Carrato A, Veitez JM, Benavides M, et al; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors (TTD). Phase I/II trial of sequential treatment of nab-paclitaxel in combination with gemcitabine followed by modified FOLFIRINOX chemotherapy in patients with untreated metastatic exocrine pancreatic cancer: Phase I results. *Eur J Cancer*. 2020;139:51–8. DOI:10.1016/j.ejca.2020.07.035
102. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011–24. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32409-6
103. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395–406. DOI:10.1056/NEJMoa1809775
104. Lee W, Yoon YS, Han HS, et al. Prognostic Relevance of the Timing of Initiating and the Completion of Adjuvant Therapy in Patients with Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *World J Surg*. 2017;41(2):562–73. DOI:10.1007/s00268-016-3798-1
105. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11–20. DOI:10.1056/NEJMoa055531
106. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731–40. DOI:10.1056/NEJMoa040694
107. Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, et al. Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer: evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Pancreas*. 2013;42(6):1004–10. DOI:10.1097/MPA.0b013e31827b2d7c
108. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(7):963–69. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0329

109. Wei AC, Ou FS, Shi Q, et al. Perioperative Gemcitabine + Erlotinib Plus Pancreaticoduodenectomy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: ACOSOG Z5041 (Alliance) Phase II Trial. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4489–97. DOI:10.1245/s10434-019-07685-1
110. Barbour AP, Samra JS, Haghighi KS, et al; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG) GAP investigators. The AGITG GAP Study: A Phase II Study of Perioperative Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for Resectable Pancreas Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(7):2506–15. DOI:10.1245/s10434-020-08205-2
111. Sohal D, Duong MT, Ahmad SA, et al. SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op CTx) with mfolirinox versus gemcitabine/nab-paclitaxel (Gem/nabP) for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl. 15):4504. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4504
112. Lutfi W, Talamonti MS, Kantor O, et al. Perioperative chemotherapy is associated with a survival advantage in early stage adenocarcinoma of the pancreatic head. *Surgery*. 2016;160(3):714–24. DOI:10.1016/j.surg.2016.05.029
113. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al; Dutch Pancreatic Cancer Group. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2018;105(8):946–58. DOI:10.1002/bjs.10870
114. NCCN Guidelines. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2022. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>. Accessed: 21.04.2023.
115. Saito T, Nakai Y, Isayama H, et al. A Multicenter Open-Label Randomized Controlled Trial of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2018;47(7):800–6. DOI:10.1097/MPA.0000000000001079
116. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer*. 1981;48(8):1705–10. DOI:10.1002/1097-0142(19811015)48:8<1705::aid-cnrc2820480803>3.0.co;2-4
117. Group G.T.S. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1988;80(10):751–5. PMID: 2898536
118. Evans DB, Wolff RA, Hess KR. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg*. 2000;232(5):727. DOI:10.1097/0000658-200011000-00028
119. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al; LAP07 Trial Group. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(17):1844–53. DOI:10.1001/jama.2016.4324
120. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):317–26. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70021-4
121. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4105–12. DOI:10.1200/JCO.2011.34.8904
122. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1592–9. DOI:10.1093/annonc/mdn281
123. Ren F, Li S, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation treatment for patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):84. DOI:10.1186/s13014-019-1294-0
124. Hoyer M, Roed H, Sengelov L, et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol*. 2005;76(1):48–53. DOI:10.1016/j.radonc.2004.12.022
125. Pollom EL, Alagappan M, von Eyben R, et al. Single-versus multifraction stereotactic body radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: outcomes and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(4):918–25. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.06.066
126. Hammer HF. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes. *Dig Dis*. 2010;28(2):339–43. DOI:10.1159/000319411
127. Хронический панкреатит. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов», Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Международная общественная организация «Ассоциация хирургов-гепатологов», Ассоциация «Эндоскопическое общество "РЭндО"». 2020. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/273\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/273_4). 2020. Ссылка активна на 15.09.2023 [Khronicheskii pankreatit. Klinicheskie rekomendatsii. Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia «Rossiiskoe obshchestvo khirurgov», Rossiiskaia gastroenterologicheskaya assotsiatsiia, Mezhdunarodnaia obshchestvennaia organizatsiia «Assotsiatsiia khirurgov-gepatologov», Assotsiatsiia «Endoskopicheskoe obshchestvo "REndO"». 2020. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/273\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/273_4). 2020. Accessed: 15.09.2023 (in Russian)].
128. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(10):709–24. DOI:10.1007/s00535-022-01911-6
129. Working Party of the Australasian Pancreatic Club; Smith RC, Smith SF, Wilson J, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatol*. 2016;16(2):164–80. DOI:10.1016/j.pan.2015.12.006
130. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, Ассоциация детских врачей Московской области. 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2). 2021. Ссылка активна на 15.09.2023 [Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz). Klinicheskie rekomendatsii. Soiuz pediatrov Rossii, Assotsiatsiia meditsinskikh genetikov, Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, Rossiiskoe transplantologicheskoe obshchestvo, Assotsiatsiia detskikh vrachei Moskovskoi oblasti. 2021. Rezhim dostupa: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2). 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2). 2021. Accessed: 15.09.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Результаты экзентерации малого таза у больных раком шейки матки: клинический опыт

Г. А. Хакимов<sup>1,2</sup>, Г. Г. Хакимова<sup>✉1-3</sup>

<sup>1</sup>Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан;

<sup>2</sup>Nano Medical Clinic, Ташкент, Узбекистан;

<sup>3</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

## Аннотация

**Обоснование.** Несмотря на имеющиеся достижения при выполнении экзентераций малого таза (ЭМТ) в мировой онкологической практике, она до сих пор остается дискутабельным объектом практикующих хирургов-онкологов. Основными причинами ее непопулярности являются техническая сложность, высокая частота интра- и послеоперационных осложнений (60%), высокая послеоперационная летальность (30%), проблемы послеоперационной реабилитации больных.

**Цель.** Оценить отдаленные результаты экзентерации малого таза у больных местно-распространенным рецидивирующим раком шейки матки.

**Материалы и методы.** С сентября 2021 по декабрь 2022 г. выполнено 23 ЭМТ, из которых тотальных 12 и передних – 11. Средний возраст пациенток составил 52,2±10,0 года, диапазон – от 39 до 83 лет. У всех пациенток процесс признан местно-распространенным, осложненным рецидивным раком шейки матки. По классификации TNM II стадия – 7 (30%), III стадия – 8 (35%), IV стадия – 8 (35%) пациенток. Гистологически рак шейки матки представлен умеренно-дифференцированной плоскоклеточной карциномой. ЭМТ предшествовали следующие виды лечения: 17 (74%) – неоадъювантная химиотерапия, 4 (17%) – хирургическое лечение, 2 (9%) – химиолучевая терапия. У более 1/2 (56%) пациенток достигнут лечебный патоморфоз 2-й степени. Процесс признан распространенным с инвазией в следующие соседние органы: мочевого пузыря – 16 (70%), кишечник – 13 (56%), эндометрий – 7 (30%), миометрий и параметрий – у 4 пациентов (17%), маточную трубу, влагалище, яичник – у 2 (9%) пациенток.

**Результаты.** Среднее время наблюдения за больными составило 9,4±8,8 мес. Медиана времени до прогрессирования – 8,7 мес [5,9; 10,8]. За период наблюдения умерли 78,3% (18/23) больных. Прогрессирование зарегистрировано у 39,1% (9/23) больных. Однолетняя общая выживаемость пациентов составила 38,7% (медиана – 8,9 мес). Однолетняя опухоль-специфическая выживаемость составила 60,6% (медиана – 14,1 мес). Одно- и 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составили 63,0 и 49,0% (медиана – 13,4 мес) соответственно.

**Заключение.** За период наблюдения в группе передней ЭМТ смерть наступила в 54,6% (12/23) случаев, в группе тотальной – 25% (6/23). Медиана общей выживаемости при передней ЭМТ в 2 раза выше в сравнении с тотальной ЭМТ (9,6 мес против 4,1 мес). Медиана ВБП составила 13,4 мес. Для пациентов после передней и тотальной экзентерации органов малого таза 1-летняя ВБП составила 51,9±17,6 и 72,9±13,5; 3-летняя – 25,9±15,7 и 72,9±13,5 ( $p=0,178$ ) соответственно. Таким образом, ЭМТ является оправданной и значительно расширяет возможности хирургического лечения.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, экзентерация малого таза, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования

**Для цитирования:** Хакимов Г. А., Хакимова Г. Г. Результаты экзентерации малого таза у больных раком шейки матки: клинический опыт. Современная Онкология. 2023;25(4):484–488. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202524

ОО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Рак шейки матки (РШМ) является 4-м наиболее часто встречающимся раком у женщин и 7-м наиболее распространенным раком в целом. По данным GLOBOCAN, в 2020 г. зарегистрировано более 604 тыс. новых случаев РШМ (3,1%) и более 544 тыс. (3,4%) случаев летального исхода [1]. РШМ занимает 5-е место в структуре женской онкопатологии в России, доля РШМ составляет 5,2% среди всех онкологических заболеваний. В России в 2018 г. от РШМ умерли 6392 женщины, и смертность от этого заболевания ежегодно растет. За последние годы отмечается увеличение показателя смертности среди женщин в возрасте от 35 до 59 лет, т.е. в возрасте наибольшей социальной активности [2]. Термин «экзентерация (эвисцерация)» происходит от лат. *exenterare* и греч. *evisceration*, что в переводе означает «извлекать внутренности, потрошить». Экзентерация (эвисцерация) малого таза показана больным с местно-распространенными опухолями органов малого таза и подразумевает удаление органов малого таза с окружающей клетчаткой, тканями промежности

(при раке наружных половых органов или распространении опухоли на ткани промежности), регионарными лимфатическими узлами [3]. Впервые модель экзентерации малого таза (ЭМТ) разработана американским хирургом Е. Bricker в 1940 г. [4–6]. В зависимости от объема удаляемых тканей различают тотальную, переднюю и заднюю экзентерацию таза. Показаниями к тотальной экзентерации таза при местно-распространенном РШМ является распространение опухолевого процесса на тело матки, верхнюю треть влагалища, мочевого пузыря, прямую кишку и промежность; рак вульвы с прорастанием анального кольца; рак влагалища (до нижней трети) с инфильтрацией мочевого пузыря и прямой кишки [7, 8]. Передняя экзентерация выполняется при распространении РШМ на тело матки, мочевого пузыря и влагалища, задняя – при прорастании стенок прямой кишки. Также в зависимости от радикализма ЭМТ могут быть радикальными (R0), когда опухоль отсутствует в крае отсечения органов и тканей, или паллиативными (R1, R2) – в случае положительных краев резекции. Несмотря на совершенствование

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Хакимова Гулноз Голибовна – канд. мед. наук, онколог-химиотерапевт отделения химиотерапии Ташкентского городского филиала РСНПМЦОР, онколог-химиотерапевт Nano Medical Clinic, доц. каф. детской онкологии ТашПМИ. E-mail: hgg\_doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4970-5429

Хакимов Голиб Абдуллоевич – д-р мед. наук, проф., дир. Ташкентского городского филиала РСНПМЦОР, хирург-онколог Nano Medical Clinic

✉Gulnoz G. Khakimova – Cand. Sci. (Med.), Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Nano Medical Clinic, Tashkent Pediatric Medical Institute. E-mail: hgg\_doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4970-5429

Golib A. Khakimov – D. Sci. (Med.), Prof., Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Nano Medical Clinic

# Results of pelvic exenteration in patients with cervical cancer: clinical experience

Golib A. Khakimov<sup>1,2</sup>, Gulnoz G. Khakimova<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan;

<sup>2</sup>Nano Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan;

<sup>3</sup>Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

## Abstract

**Background.** Despite the progress in pelvic exenteration (PE) technique in international oncological practice, it is still debatable for cancer surgeons. The main reasons for its unpopularity are technical complexity, high rate of intra- and postoperative complications (60%), high postoperative mortality (30%), and challenging postoperative rehabilitation of patients.

**Aim.** To evaluate long-term outcomes after pelvic exenteration in patients with locally advanced recurrent cervical cancer.

**Materials and methods.** From September 2021 to December 2022, 23 PEs were performed, including 12 total and 11 anterior. The mean age was 52.2±10.0 years (range 39–83 years). All patients were diagnosed with locally advanced recurrent cervical cancer: 7 (30%) with stage II, 8 (35%) with stage III, and 8 (35%) with stage IV according to the TNM classification. Histologically, cervical cancer was represented by moderately differentiated squamous cell carcinoma. PE was preceded by the following treatments: neoadjuvant chemotherapy in 17 (74%) patients, surgical treatment in 4 (17%) patients, and chemoradiotherapy in 2 (9%) patients. More than half (56%) of patients achieved grade 2 therapeutic pathomorphism. The advanced disease involved the following adjacent organs: bladder (16; 70%), intestines (13; 56%), uterine endometrium (7; 30%), myometrium and parametrium (4; 17%), fallopian tubes, vagina, and ovary (2; 9%).

**Results.** The average follow-up time for patients was 9.4±8.8 months. Median time to progression – 8.7 months [5.9; 10.8]. During the observation period, 78.3% (18/23) of patients died. Progression was recorded in 39.1% (9/23) of patients. The 1-year overall survival of patients was 38.7% (median 8.9 months). The 1-year tumor-specific survival rate was 60.6% (median 14.1 months). The 1- and 3-year progression-free survival (PFS) rates were 63.0 and 49.0% (median, 13.4 months), respectively.

**Conclusion.** During the observation period, death occurred in 54.6% (12/23) of cases in the anterior PE group, and in 25% (6/23) in the total group. The median overall survival with anterior PE is 2 times higher compared to total PE (9.6 months versus 4.1 months). Median PFS was 13.4 months. For patients after anterior and total pelvic exenteration, 1-year PFS was 51.9±17.6 and 72.9±13.5; 3-year – 25.9±15.7 and 72.9±13.5 ( $p=0.178$ ), respectively. Thus, PE is justified and significantly expands the possibilities of surgical treatment.

**Keywords:** cervical cancer, pelvic exenteration, overall survival, progression-free survival

**For citation:** Khakimov GA, Khakimova GG. Results of pelvic exenteration in patients with cervical cancer: clinical experience. Journal of Modern Oncology. 2023;25(4):484–488. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202524

методов диагностики злокачественных опухолей органов малого таза, приблизительно в 40% случаев болезнь выявляется в запущенных стадиях [9]. Опухолевой процесс преимущественно имеет местно-распространенный характер, который обладает низким процентом метастазирования, причем у 30% неизлечившихся пациенток до конца жизни не выходит за пределы малого таза [10]. Следовательно, лечение больных с местно-распространенными опухолями малого таза, в том числе и РШМ, включая рецидивный, остается во многом нерешенной проблемой [11]. В работе изучены литературные данные авторов ближнего и дальнего зарубежья по данной теме, исторические данные, показания и противопоказания к операции, осложнения и выживаемость больных РШМ после ЭМТ. Таким образом, ЭМТ отличается технической сложностью и трудоемкостью, а по своему воздействию на организм пациента представляется очень травматичной операцией, в связи с чем заслуженно относится к категории «сверхагрессивных» хирургических вмешательств. Ее выполнение сопряжено с высоким риском развития осложнений и летальности и является серьезным испытанием как для организма пациента, так и для профессионализма хирургов [12].

**Цель** – оценить отдаленные результаты ЭМТ у больных местно-распространенным рецидивирующим РШМ.

## Материалы и методы

С сентября 2021 по декабрь 2022 г. в клинике Nano Medical Clinic выполнено 23 ЭМТ, из которых тотальных – 12 и передних – 11. Средний возраст пациенток составил 52,2±10,0 года, диапазон – от 39 до 83 лет. У всех пациенток процесс признан местно-распространенным, осложненным, рецидивным РШМ (табл. 1).

Все больные проходили тщательное обследование, основными задачами которого являлось определение распростра-

ненности опухолевого процесса, функциональных резервов организма, «анатомической» и «физиологической» резектабельности опухоли. Помимо лабораторно-инструментальных методов, входящих в стандарт обследования перед плановой операцией, диагностическая программа также включала ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию (МРТ) брюшной полости, МРТ малого таза, контрастную урографию. Прорастание опухоли в кости малого таза или подвздошные сосуды рассматривали как ограничивающий фактор, что не являлось абсолютным противопоказанием. Наличие регионарных метастазов не являлось причиной отказа от операции, поскольку всем пациентам после удаления комплекса тазовых органов выполняли двустороннюю аортоподвздошную и тазовообтураторную лимфодиссекцию. Гистологически у 23 пациентов подтвержден плоскоклеточный РШМ. Средняя продолжительность операции составила 303,7±53,6 мин (от 210 до 390 мин), для передней и тотальной ЭМТ – 273,6±49,9 и 331,3±42,0 мин ( $p=0,007$ ) соответственно. Средний объем кровопотери – 1947,8±1467,8 мл (от 600 до 6500 мл), для передней и тотальной ЭМТ – 1718,2±1860,0 и 2158,3±1030,9 мл. Среднее количество исследованных лимфатических узлов – 16,9±9,2, для передней и тотальной ЭМТ – 20,4±7,3 и 13,6±10,0 соответственно. R0 резекции удалось выполнить в 17 (85%) случаях, наличие микроскопических очагов опухолевого роста по латеральному краю резекции выявлено у 3 (15%) пациенток (R1). Всем пациенткам накануне операции устанавливали двустороннюю перкутантную нефростому под контролем рентген-телевидения. При тотальной ЭМТ (n=12) всем пациенткам сформирована колостома в левой подвздошной области.

Среднее время наблюдения за больными составило 9,4±8,8 мес, для передней и тотальной ЭМТ – 9,9±7,2 и 9,0±10,3 мес соответственно. Медиана времени до прогрессирования для пациенток с местно-распространенным

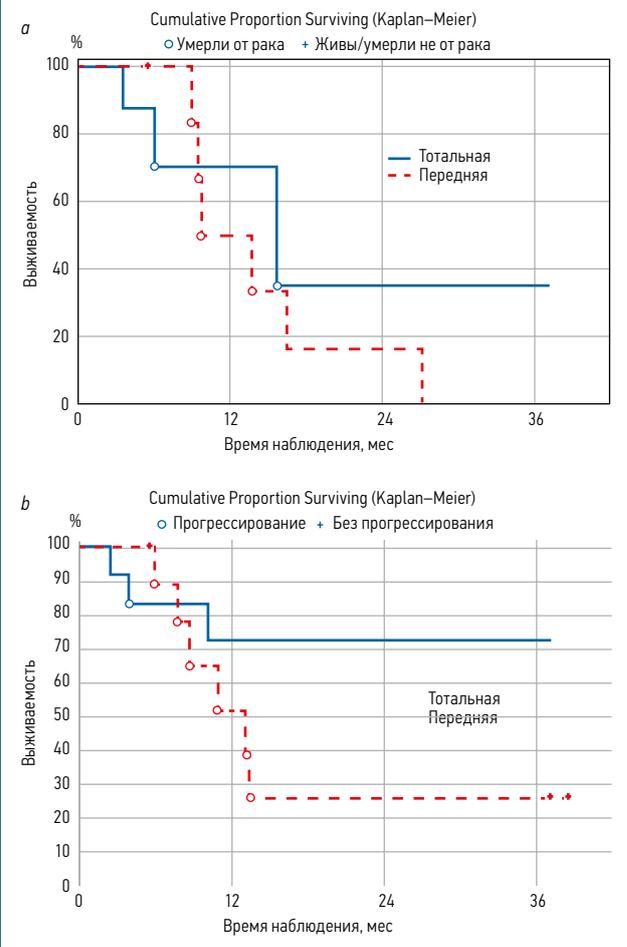
Таблица 1. Характеристика больных РШМ Table 1. Characteristics of patients with cervical cancer		
№	Параметр, %	Значение, абс. (%)
1.	Возрастная группа:	8 (35)
	• до 45 лет	12 (52)
	• 46–60 лет	3 (13)
	• старше 60 лет	
2.	Стадия заболевания	7 (30)
	• II	8 (35)
	• III	8 (35)
	• IV	8 (35)
3.	Категория Т	7 (30)
	• T2b	5 (22)
	• T3a	3 (13)
	• T3b	8 (35)
	• T4	
4.	Категория N	7 (30)
	• Nx	5 (22)
	• N0	10 (44)
	• N1	1 (4)
	• N2	
5.	Категория M	23 (100)
6.	М0	
	Степень дифференцировки (G)	2 (9)
	• G1	15 (65)
	• G2	6 (26)
7.	Первичное лечение	4 (17)
	• хирургическое лечение	17 (74)
	• неoadъювантная химиотерапия	2 (9)
	• неoadъювантная ХЛТ	
8.	ЭМТ	11 (48)
	• передняя	12 (52)
	• тотальная	
9.	Лечебный патоморфоз	7 (30)
	• 1-й степени	13 (56)
	• 2-й степени	3 (14)
	• 3-й степени	
10.	Инвазия	7 (30)
	• эндометрий	4 (17)
	• миометрий	4 (17)
	• параметрий	16 (70)
	• мочевого пузыря	2 (9)
	• маточная труба	2 (9)
	• влагалище	2 (9)
	• яичник	2 (9)
	• кишечник	13 (56)

рецидивирующим РШМ составляет 8,7 мес [5,9; 10,8], для пациенток после передней и тотальной ЭМТ – 9,8 [7,7; 13,2] и 3,9 [2,5; 10,1] мес соответственно. За период наблюдения умерли 78,3% (18/23) больных, в том числе 72,7% (8/23) в группе передней ЭМТ и 83,3% (10/23) – в группе тотальной ЭМТ. Прогрессирование зарегистрировано у 39,1% (9/23) больных, составив 54,6% (12/23) для пациенток после передней ЭМТ и 25% (6/23) после тотальной ЭМТ. Общая 1-летняя выживаемость составила 38,7±10,9% (медиана – 8,9 мес), для передней ЭМТ – 40,9±17,7% (медиана – 9,6 мес), для тотальной ЭМТ – 33,3±13,6% (медиана – 4,1 мес). Однолетняя опухоль-специфическая выживаемость составила 60,6±14,0% (медиана – 14,1 мес), для передней ЭМТ – 50,0±20,4% (медиана – 9,8 мес), для тотальной ЭМТ – 70,0±18,2% (медиана – 14,1 мес);  $p=0,421$  (рис. 1, а). Однолетняя и 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составили 63,0±11,4 и 49,0±12,4% (медиана – 13,4 мес) соответственно. Для пациенток после передней и тотальной экзентрации органов малого таза 1-летняя ВБП составила 51,9±17,6 и 72,9±13,5%; 3-летняя – 25,9±15,7 и 72,9±13,5% ( $p=0,178$ ) соответственно (рис. 1, б).

Выполнение ЭМТ при запущенных рецидивных опухолях РШМ позволяет рассчитывать на радикальное удаление опухоли и, как следствие, на длительное излечение этой крайне тяжелой группы больных.

Рис. 1. Показатели выживаемости больных РШМ: а – опухоль-специфическая выживаемость; б – ВБП.

Fig. 1. Survival rates in cervical cancer patients: а – tumor-specific survival; б – regression-free survival.



## Результаты и обсуждение

В последние годы ЭМТ является развивающимся направлением и прочно вошла в арсенал многих онкологических учреждений во всем мире, но до сих пор сохраняется мнение об ЭМТ как о калечащей операции с потенциально низкой выживаемостью [13].

В 3 случаях во время тотальной ЭМТ при местно-распространенных, осложненных и рецидивных формах РШМ, когда перифокальная опухолевая инфильтрация оказалась интимно спаяна с тазовой брюшиной, в проекции крестца во время мобилизации и удаления органокомплекса отмечено профузное кровотечение из венозного сплетения таза. Объем кровопотери составил до 2500 мл. Кровотечение остановлено путем ушивания кровоточащих участков сплетения атравматическими сосудистыми швами. При невозможности остановки кровотечения путем ушивания окончательная остановка кровотечения достигнута клипированием с помощью танталовых кровоостанавливающих кнопок. С целью профилактики гнойно-септических осложнений всем пациенткам взят бактериальный посев из отделяемого свищевых ходов для рациональной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде. Всем больным с целью профилактики аррозивного кровотечения из оголенных подвздошных сосудов после диссекции выполнено их укрытие мобилизованным большим сальником на всем протяжении. С целью профилактики кишечной непроходимости петли тонкой кишки к концу операции укладывали согласно анатомической локализации и окутывали мобилизованным большим сальником с сохранением сосудов. Край большого сальника фиксировали атравматическими швами на уровне пограничной линии таза, а по бокам большой сальник фиксировали к париетальной

брюшине боковых каналов брюшной полости. Необходимо отметить, что существенно уменьшить объем интраоперационной кровопотери удавалось благодаря двусторонней перевязке внутренних подвздошных артерий у места развилки подвздошных сосудов, производимой перед удалением комплекса тазовых органов. При невозможности этого технического приема из-за массивного опухолевого процесса на абдоминальный сегмент брюшной аорты накладывали большой аортальный сосудистый зажим. Послеоперационный период у 5 пациенток после тотальной ЭМТ осложнился развитием апостематозного пиелонефрита. Среднее время пребывания больных в стационаре составило 21 день (от 17 до 30 дней). Статистика выживаемости больных после ЭМТ, безусловно, является одним из важнейших критериев эффективности данного вида лечения, однако ее показатели, приводимые в различных обзорах, достаточно вариabельны. В 1965 г. А. Brunschwig [14] опубликовал результаты ЭМТ у 430 пациентов. Это до сих пор остается самым большим опытом одного специалиста. Общая 5-летняя выживаемость составила 21%. В последние десятилетия, несмотря на тенденцию концентрации онкологических больных в специализированных центрах, никто из авторов не может поделить результаты сопоставимыми результатами, как у М. Fleisch и соавт. [15]. Ими представлены результаты 203 ЭМТ, выполненных по поводу различных онкологических заболеваний за более чем 20-летний период (1983–2002 гг.). В зависимости от вида ЭМТ передняя выполнена у 91 больной, задняя – у 45 больных и тотальная – у 67 больных; 53% пациентов проведена предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ), 11,8% – неoadъювантная химиотерапия. Средняя продолжительность операции составила 8,1 ч. Микроскопически полная резекция достигнута у 69 пациентов. Периоперационная смертность составила 1% (n=2). Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) с R0 и R1 резекцией составила 21 и 32% соответственно. При этом 42% пациентов с R0 резекцией без поражения лимфатических узлов в возрасте 30–50 лет с отсутствием инфильтрации боковой стенки таза прожили 5 лет и дольше. В исследовании V. Lago и соавт. за 6 лет выполнено 23 ЭМТ (тотальная – 15, передняя и задняя ЭМТ – по 9 пациентов соответственно). ОВ и безрецидивная выживаемость через 48 мес после ЭМТ составила 41,6 и 30,8% соответственно [16]. Среди публикаций в постсоветских странах по проведению ЭМТ одна из первых работ опубликована в 2014 г. в Баку. За период с 2005 по 2009 г. 33 пациенткам с местнораспространенным РШМ выполнены комбинированные операции в радикальном (24,2%) или условно радикальном (75,8%) объеме. Медиана времени жизни в группах R0 и R1 составила 33,9 и 12,5 мес соответственно. Одногодичная, 3- и 5-летняя ОВ у радикально прооперированных пациенток составили соответственно 79,2±8,3, 41,7±10,1 и 20,8±8,3%. В группе женщин с R1 резекцией 1-летняя выживаемость составила 55,6±16,7%, 24 мес пережила лишь одна пациентка [17]. В недавнем белорусском исследовании у 22 пациенток с рецидивирующим РШМ медиана выживаемости составила 17 мес с 5-летней выживаемостью 31,8% (SE 9,9%) [18]. Таким образом, частичная экзентерация оказалась безопасным и осуществимым вариантом для пациентов с персистирующим или рецидивирующим РШМ, у которых нет других потенциально излечивающих вариантов лечения.

Данные показатели, на наш взгляд, могут быть названы вполне удовлетворительными, особенно учитывая тот факт, что большинство пациенток оперированы по поводу рецидива опухолевого процесса, что изначально является неблагоприятным прогностическим фактором.

**Показания** к проведению ЭМТ до сих пор дискуссионны в практической онкологии. Основным показанием к ЭМТ является местно-распространенный процесс в малом тазу, как первичный, так и рецидивирующий. Эти поражения затрагивают прилегающие органы таза или соседние анатомические структуры, включая боковую стенку таза, сосудисто-нервные структуры или костные компоненты таза: крестец или лобок. Цель ЭМТ состоит в том, чтобы достичь полной

резектабельности (R0), на что указывает отсутствие атипических клеток в краях резекции и которая предполагает до 63% излечения [19]. Таким образом, можно перечислить следующие показания к проведению ЭМТ, которые наиболее приемлемо и обоснованно изложил Х. А. Хирш [20]:

- рецидивирующий РШМ, рак влагалища и запущенные стадии рака вульвы;
- рецидивы других злокачественных новообразований в малом тазу;
- свищи и/или обширный постлучевой фиброз в малом тазу после лучевой терапии с признаками рецидива или продолженного роста опухоли.

**Противопоказания.** Основным противопоказанием к ЭМТ является невозможность достижения чистых хирургических краев (R0). Паллиативный подход не продемонстрировал улучшения качества жизни, но несколько увеличил ОВ [21]. Исторически сложилось так, что триада одностороннего гидронефроза, лимфедемы нижних конечностей и боли в ноге вследствие седалищной невралгии раньше указывала на нерезектабельное заболевание боковых стенок таза. Экстраанатомические резекции в настоящее время выполняются с расширенным предоперационным планированием с использованием МРТ таза и/или компьютерных томограмм-ангиограмм или венограмм с частотой R0 66,5% [22].

Таким образом, абсолютным противопоказанием по Х. А. Хиршу [20] являются внетазовые метастазы.

Помимо этого ЭМТ не следует предлагать пациентам, которые не являются кандидатами на адъювантную химиотерапию в обычные сроки после операции из-за ожидаемого длительного периода восстановления [22].

**Клиническое значение.** С середины 1900-х годов, когда смертность от ЭМТ составляла около 23%, в специализированных центрах результаты улучшились до 1–2% [22]. Наиболее важным фактором для определения долгосрочной выживаемости после ЭМТ является R0-резекция [21]. Для пациентов с запущенными первичными или рецидивирующими злокачественными новообразованиями малого таза хирургическое лечение является единственным вмешательством с возможностью излечения. У правильно отобранных пациентов резекция R0 может быть достигнута примерно в 70% операций [23]. В 30-летнем обзоре от 2019 г. ЭМТ чаще выполнялись при рецидиве заболевания, чем при первичной резекции опухоли [24]. В заключение хотелось бы отметить, что, несмотря на определенные успехи в лучевой и химиотерапии онкологических больных, ЭМТ остается единственным эффективным методом лечения пациентов с местнораспространенными опухолями органов малого таза, включая местнораспространенный, осложненный и рецидивирующий РШМ. Несмотря на имеющиеся достижения при выполнении ЭМТ в мировой онкологической практике, она до сих пор остается объектом значительной критики и споров практикующих онкологов. Однако у больных с рецидивным местнораспространенным РШМ, когда все остальные методы лечения исчерпаны, ЭМТ является единственным способом лечения и в ряде случаев оправдана. Следует отметить, что для улучшения качества жизни столь сложной категории больных необходимо совершенствовать существующие и отработать новые пластические методы отведения мочи и кала, разработать новые методики пластических реконструкций тазового дна после ЭМТ [12].

## Заключение

Таким образом, у пациенток с местнораспространенным рецидивирующим РШМ, когда возможности химиотерапии и лучевой терапии исчерпаны, несмотря на высокую летальность и низкое качество жизни больных, ЭМТ является оправданной. Выполнение этой операции квалифицированными бригадами хирургов в условиях специализированных центров с учетом мультидисциплинарного подхода является залогом реализации ее положительного потенциала и значительно расширяет возможности хирургического лечения.

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

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

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

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of

the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентки 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

- New global cancer data. Available at: [www.globocan.com](http://www.globocan.com). Accessed: 15.12.2022.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М., 2022 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2021 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow, 2022 (in Russian)].
- Петровский Б. В. Большая медицинская энциклопедия. М., 1986. Т. 27; с. 562-3 [Petrovskii BV. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. Moscow, 1986. T. 27; p. 562-3 (in Russian)].
- Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma. *Cancer*. 1948;1:177-83.
- Brunschwig A. Pelvic exenteration combined with resection of segments of bony pelvis. *Surgery*. 1969;65(3):417-420.
- Hugh RK. Treatment and results of recurrent cancer of corpus uteri in patients resecting anterior and posterior total pelvic exenteration 1947-1963. *Cancer*. 1968;22(5):949-55.
- Лихтер М. С., Шелыгин Ю. А., Ачкасов С. И. Мультидисциплинарный подход к лечению больных колоректальным раком с вовлечением органов мочевыделительной системы. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2012;12:34-9 [Likhter MS, Shelygin YuA, Achkasov SI. Multidisciplinary approach to the treatment of colorectal cancer, complicated by urinary tract invasion. *Piragov Russian Journal of Surgery*. 2012;12:34-9 (in Russian)].
- Одарюк Т. С. Эвисцерация таза при местнораспространенном раке прямой кишки и с прорастанием в мочевои пузырь. *Хирургия*. 1999;7:58-63 [Odaryuk TS. Eviscersatsiia taza pri mestnorasprostranennom rake priamoi kishki i s prorstaniem v mochevoi puzry'. *Khirurgiia*. 1999;7:58-63 (in Russian)].
- Симонов Н. Н., Гуляев А. В., Максимов С. Я., и др. Эффективность комбинированных резекций и экзентераций органов малого таза как этапа комплексного лечения распространенных злокачественных опухолей прямой кишки и женских гениталий. *Вопросы онкологии*. 2000;46(2):224-8 [Simonov NN, Guliaev AV, Maksimov SIA, et al. Effektivnost' kombinirovannykh rezektsii i ekzenteratsii organov malogo taza kak etapa kompleksnogo lecheniia rasprostranennykh zlokachestvennykh opukholei pryamoi kishki i zhenskikh genitalii. *Voprosy onkologii*. 2000;46(2):224-8 (in Russian)].
- Тимофеев Ю. М. Тотальные эвисцерации малого таза при местнораспространенном раке прямой кишки. *Российский онкологический журнал*. 2004(5):25-7 [Timofeev Yu M. Total'nyie eviscersatsii malogo taza pri mestnorasprostranennom rake pryamoi kishki. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. 2004(5):25-7 (in Russian)].
- Ильин К. А., Замятин А. В. Роль эвисцерации в лечении постлучевых рецидивов рака шейки матки на современном этапе. *Онкогинекология*. 2013(1):43-53 [Iliin KA, Zamiatin AV. The role of pelvic evisceration in the treatment of post-radiation cervical cancer recurrences at the present stage. *Onkoginekologiya*. 2013(1):43-53 (in Russian)].
- Майстренко Н. А., Хватов А. А., Учваткин Г. В., Сазонов А. А. Экзентерация малого таза в лечении местно-распространенных опухолей. *Вестник хирургии*. 2014;37-42 [Maistrenko NA, Khvatov AA, Uchvatkin GV, Sazonov AA. Exenteration of the small pelvis in treatment of local tumors. *Bulletin of Surgery*. 2014;173(6):37-42 (in Russian)].
- Grimes WR, Stratton M. Pelvic Exenteration. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563269/> Accessed: 15.12.2022.
- Brunschwig A. What are the indications and results of pelvic exenteration?. *JAMA*. 1965;194:274-81.
- Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW, et al. Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *J Surg Oncol*. 2007;95(6):476-84. DOI:10.1002/jso.20686
- Lago V, Poveda I, Padilla-Iserte P, et al. Pelvic exenteration in gynecologic cancer: complications and oncological outcome. *Gynecol Surg*. 2019;16(1). DOI:10.1186/s10397-019-1055-y
- Алиева Г. А. Результаты экзентераций органов малого таза у больных раком шейки матки. *Медицинские новости*. 2014;10:66-9 [Aliyeva GA. Result exenteration pelvic organs in patients of servix cance. *Meditsinskie novosti*. 2014;10:66-9 (in Russian)].
- Matylevich OP, Schmelzer KM, Polyakov SL, et al. Pelvic Exenteration in Patients with Persistent and Recurrent Cervical Cancer: A Case Series from Belarus. *US Oncology*. 2021;6(1):1-9. DOI:10.29337/ijsonco.24
- Brown KGM, Solomon MJ, Koh CE. Pelvic Exenteration Surgery: The Evolution of Radical Surgical Techniques for Advanced and Recurrent Pelvic Malignancy. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(7):745-54.
- Хирш Х. А. Оперативная гинекология. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999; с. 656 [Khirsh Kh A. Operativnaia ginekologiya. Moscow: GEOTAR Meditsina, 1999; p. 656 (in Russian)].
- Quyn AJ, Solomon MJ, Lee PM, et al. Palliative Pelvic Exenteration: Clinical Outcomes and Quality of Life. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(11):1005-10.
- Koh CE, Solomon MJ, Brown KG, et al. The Evolution of Pelvic Exenteration Practice at a Single Center: Lessons Learned from over 500 Cases. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(6):627-35.
- PelvExCollaborative. Pelvic Exenteration for Advanced Nonrectal Pelvic Malignancy. *Ann Surg*. 2019;270(5):899-905.
- Waters PS, Peacock O, Warriar SK, et al. Evolution of pelvic exenteration surgery-resectional trends and survival outcomes over three decades. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(12):2325-33.

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 23.02.2023

Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 06.12.2023

# Коморбидная патология у инфицированных SARS-CoV-2 в онкологической практике – предиктор тяжелых исходов при COVID-19. Прогностический онлайн-инструмент оценки риска COVID-19 в онкологии

М. И. Секачева, А. С. Русанов<sup>✉</sup>, Я. Ю. Кохановская

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

## Аннотация

**Цель.** Оценить коморбидную патологию у инфицированных вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2), являющимся возбудителем коронавирусной болезни (COVID-19), в онкологической практике как предиктор тяжелых исходов, апробировать в онкологии инструмент оценки риска COVID-19 CORONET в целях прогноза вероятной тяжести течения заболевания у онкологических пациентов (ОП), находящихся на стационарном лечении.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 173 историй болезни ОП. Исследование осуществлено в рамках программы Научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с участием в проекте ESMO-CoCARE (European Society for Medical Oncology COVID-19 and CancerREgistry). На основе реестра ESMO-CoCARE, с учетом внесенной выборки пациентов (n=173), разработан CORONET – инструмент оценки риска COVID-19 в онкологии.

**Результаты.** Показано, что ОП с коморбидной патологией имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19. Прогноз вероятной тяжести исходов у ОП, инфицированных SARS-CoV-2, зависит от сопутствующих заболеваний. Наличие в анамнезе ≥3 коморбидных патологий выявлено у 106 (61,27%) больных COVID-19. В группу риска тяжелого течения заболевания из данной выборки по CORONET включены 15 больных (средний балл заключения CORONET – 2,44). При ретроспективном анализе получено фактическое подтверждение прогноза тяжелого течения заболевания пациентов исследуемой группы с последующим их смертельным исходом (71,42% всех умерших). Выявлено, что такие показатели, как низкий уровень альбумина, высокий уровень С-реактивного белка и нейтрофилов, обладают высокой прогностической значимостью в оценке вероятной тяжести течения COVID-19 у ОП, находящихся на стационарном лечении по поводу указанного заболевания. Уровень смертности пациентов, поступивших с COVID-19 и онкозаболеванием, составил 12,14%.

**Заключение.** Наиболее информативными предикторами тяжелых исходов при COVID-19 у ОП, находящихся на стационарном лечении, позволяющими прогнозировать тяжесть течения заболевания, являются число сопутствующих болезней, возраст, оценка по шкале NEWS2, оценка статуса активности пациента по шкале ECOG, уровень альбумина и С-реактивного белка, абсолютный уровень нейтрофилов. Выявленные преимущества использования онлайн-инструмента поддержки принятия решений CORONET признаны убедительными не только на этапе принятия решения о госпитализации, но и уже во время нахождения ОП на стационарном лечении.

**Ключевые слова:** COVID-19, онкологические заболевания, коморбидная патология, факторы риска тяжелого течения, CORONET

**Для цитирования:** Секачева М. И., Русанов А. С., Кохановская Я. Ю. Коморбидная патология у инфицированных SARS-CoV-2 в онкологической практике – предиктор тяжелых исходов при COVID-19. Прогностический онлайн-инструмент оценки риска COVID-19 в онкологии. Современная Онкология. 2023;25(4):490–496. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202371

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Выявление онкологических пациентов (ОП) с риском ухудшения состояния здоровья, требующего особого контроля, представляет определенную проблему для медицинских работников вследствие неоднородности клинических проявлений коронавирусной болезни (COVID-19) и возникновения трудностей в различении их от осложнений онкологического заболевания (ОЗ) [1].

Вариативность клинической картины заболевания – от бессимптомных до крайне тяжелых форм – затрудняет прогноз течения заболевания и выбор лечебной тактики [2, 3].

Пандемия COVID-19 существенно повлияла на онкологическую практику во всем мире. Существует неопределенность в отношении вклада демографических и онкологических особенностей пациентов в тяжесть и смертность от COVID-19 в популяции. Вопросы, связанные с диагностикой и терапией коморбидных состояний при COVID-19, приобретают чрезвычайную актуальность. Наиболее частыми коморбидными патологиями у пациентов с COVID-19 являются гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, заболевания почек, ОЗ, реже – гастроэнтерологические и ревматические заболевания [4–6].

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **Русанов Александр Сергеевич** – аспирант Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: rusanov\_a\_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-0658-9130; SPIN-код: 4785-2353; Scopus ID: 57244423900

<sup>✉</sup> **Alexander S. Rusanov** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: rusanov\_a\_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-0658-9130; SPIN code: 4785-2353; Scopus ID: 57244423900

**Секачева Марина Игоревна** – д-р мед. наук, проф., дир. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: sekacheva\_m\_i@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-0015-7094; SPIN-код: 4801-3742; Scopus ID: 24342526600

**Marina I. Sekacheva** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sekacheva\_m\_i@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-0015-7094; SPIN code: 4801-3742; Scopus ID: 24342526600

# Comorbid pathology in SARS-CoV-2 infected in cancer practice as a predictor of severe outcomes in COVID-19. COVID-19 prognostic online risk assessment tool in oncology: A retrospective study

Marina I. Sekacheva, Alexander S. Rusanov✉, Iana I. Kokhanovskaia  
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** Evaluation of comorbid pathology in SARS-CoV-2 infected in cancer practice as a predictor of severe outcomes. Testing the COVID-19 risk assessment tool in oncology (CORONET), to predict the likely severity of COVID-19 course in cancer patients on inpatient treatment.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 173 cancer patient disease stories was conducted. The study was conducted as part of the program of the World-Class Research Center "Digital Biodesine and Personalized Health Care" of the University of Sechenov, with participation in the ESMO-CoCARE Register project. Based on the ESMO COVID-19 and CAnCERRegistry (ESMO-CoCARE) registry, taking into account the entered our patient sample (n=173), a COVID-19 risk assessment tool in oncology (CORONET) was developed.

**Results.** Cancer patients with comorbid pathology have been shown to have an increased risk of COVID-19 course of the disease from this sample by CORONET (mean conclusion score CORONET 2.44 points/severity). Prognosis of probable severity of outcomes in cancer patients infected with SARS-CoV-2 depends on associated diseases. The presence of a history of  $\geq 3$  comorbid pathologies in COVID-19 patients was detected in 106 people (61.27%). 15 patients were included in the risk of severe course. Retrospective analysis obtained actual confirmation of the prognosis of severe course of the disease in this group followed by death in all these patients (71.42% of all deaths). Indicators such as low albumin levels, high levels of C-reactive protein and neutrophils showed high prognostic significance of the likely severity of coronavirus infection in cancer patients on inpatient treatment for COVID-19. The mortality rate of patients admitted with COVID-19 and cancer was 12.14%.

**Conclusion.** The most informative predictors of severe outcomes in COVID-19 in inpatient cancer patients to assess the prognosis of disease severity are: number of comorbidities, age, NEWS2 scale, ECOG patient activity status, albumin level, C-reactive protein level and absolute neutrophil level. The benefits gained in the use of the online decision support tool CORONET are considered convincing not only during the decision-making phase of hospitalization, but also in cancer patients on inpatient treatment.

**Keywords:** COVID-19, cancer, comorbid pathology, severe flow risk factors, CORONET

**For citation:** Sekacheva MI, Rusanov AS, Kokhanovskaia II. Comorbid pathology in SARS-CoV-2 infected in cancer practice as a predictor of severe outcomes in COVID-19. COVID-19 prognostic online risk assessment tool in oncology: A retrospective study. Journal of Modern Oncology. 2023;25(4):490–496. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202371

Анализ клинико-эпидемиологических данных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 выявил, что наличие сопутствующих заболеваний увеличивает риск инфицирования и ухудшает прогноз [7–9].

По наблюдениям специалистов, тяжелое течение COVID-19 возникает преимущественно у лиц с сопутствующими заболеваниями [10, 11].

В 2020 г. Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) анонсировало международный регистр ESMO-CoCARE (European Society for Medical Oncology COVID-19 and CAnCERRegistry). Для реализации сотрудничества между Институтом персонализированной онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) и ESMO подписано соглашение об участии в международном проекте ESMO Cooperative CARE. Суть совместного проекта заключается во взаимном обмене медицинской информацией о лечении ОП от COVID-19. Для сбора и структуризации данных использовали опросник ESMO-CoCARE, разработанный на платформе RED-CAP. С июня 2020 г. и по настоящее время ведется активная работа с регистром ESMO-CoCARE в рамках программы Научного центра мирового уровня (НЦМУ) «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет). В апреле 2022 г. с учетом информационных данных о 173 ОП с подтвержденным диагнозом COVID-19, внесенных Институтом персонализированной онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в регистр

ESMO-CoCARE, разработан CORONET – инструмент оценки риска COVID-19 у ОП, основанный на сборе, обработке и интерпретации легко доступных анамнестических, клинических и лабораторных данных о пациентах [12–14].

Известно, что риск смерти от COVID-19 выше у пожилых людей и пациентов, имеющих другие заболевания, включая злокачественные солидные опухоли и злокачественные опухоли системы крови [15].

Продолжающаяся пандемия COVID-19 привела к тому, что пациенты с текущим или прошлым ОЗ в анамнезе столкнулись с различными последствиями, что происходит на каждом из этапов развития онкологического процесса. Установлено, что на ранних стадиях пандемии пациенты с определенными факторами риска или сопутствующими заболеваниями, включая онкологические, подвергаются повышенному риску тяжелых исходов [16–18].

## Материалы и методы

В статье представлены промежуточные результаты комбинированного наблюдательного (обсервационного) клинического исследования по созданию алгоритма прогноза выживаемости ОП на фоне и после перенесенной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2).

Мы исследовали анамнестические, клинические, гематологические и биохимические особенности пациентов с ОЗ, поступивших на стационарное лечение с диагнозом COVID-19. В ретроспективный анализ включены 173 истории болезни ОП,

## Информация об авторах / Information about the authors

**Кохановская Яна Юрьевна** – стажер-исследователь Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
E-mail: kokhanovskaya\_ya\_yu@staff.sechenov.ru;  
ORCID: 0000-0003-0716-0923; SPIN-код: 1346-6767

**Iana I. Kokhanovskaia** – Trainee Researcher, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
E-mail: kokhanovskaya\_ya\_yu@staff.sechenov.ru;  
ORCID: 0000-0003-0716-0923; SPIN code: 1346-6767

находившихся с апреля 2020 по май 2022 г. на стационарном лечении по поводу COVID-19 в ковидных отделениях университетских клинических больниц ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Диагноз COVID-19 подтверждался путем забора мазка из ротоглотки с последующим анализом методом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2. Возраст пациентов составил  $\geq 25$  лет, в среднем – 67,1 года. По половому признаку соотношение представлено следующим образом: мужчины – 48,6%, женщины – 51,4%.

Исследование проводилось в рамках программы НЦМУ «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с участием в проекте ESMO-CoCARE. В регистр внесена информация по 244 показателям исследуемых пациентов, включающая демографические данные, сопутствующие заболевания, лабораторные измерения, характеристики ОЗ, клинические особенности COVID-19, ведение, лечение и результаты исходов. На основе реестра ESMO-CoCARE, с учетом внесенной нами выборки пациентов ( $n=173$ ), специалистами международного совместного когортного исследования разработан онлайн-инструмент оценки риска COVID-19 в онкологии CORONET. Наше исследование проводилось с использованием CORONET на основе легко доступных анамнестических, клинических и лабораторных данных, которые могут быть использованы в повседневной клинической практике: возраст, число сопутствующих заболеваний, уровень альбумина, С-реактивного белка и абсолютных показателей нейтрофилов, тромбоцитов, лимфоцитов. Для объективизации тяжести клинического состояния и адекватной оценки прогноза вероятной тяжести течения COVID-19 у ОП, уже находящихся на стационарном лечении, мы использовали две шкалы, интегрированные в CORONET: шкалу тяжести дистресс-синдрома NEWS-2 [19], модернизированную для пациентов с COVID-19 [20], и оригинальную шкалу оценки статуса активности пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [21].

Инструмент оценки риска COVID-19 в онкологии (CORONET) апробирован нами для прогноза вероятной тяжести течения COVID-19 у ОП, находящихся на стационарном лечении, в том числе имеющих коморбидную патологию. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет); № 20–21 от 09.12.2021.

## Результаты

Согласно результатам исследования, прогноз вероятной тяжести исходов у ОП, инфицированных SARS-CoV-2, зависит от ранее существовавших не онкологических сопутствующих заболеваний. Наличие в анамнезе  $\geq 3$  коморбидных патологий среди больных COVID-19 выявлено у 106 (61,27%) человек. В риск тяжелого течения заболевания из данной выборки по CORONET включены 15 больных (средний балл заключения CORONET – 2,44). При ретроспективном анализе получено

фактическое подтверждение прогноза тяжелого течения заболевания пациентов исследуемой группы с последующим их смертельным исходом (71,42% всех умерших). Кроме того, еще у 4 пациентов с коморбидным статусом  $\geq 3$  констатировался смертельный исход. Соответственно, фактический уровень смертности у ОП, инфицированных SARS-CoV-2 с коморбидным статусом  $\geq 3$ , составил 78,94% (19 человек из 21), что на 7,52% больше зафиксированных смертельных исходов при прогнозируемом тяжелом течении по CORONET. Установлено, что наличие в анамнезе коморбидной патологии у ОП, находящихся на стационарном лечении с COVID-19, является весомым фактором при прогнозе тяжести исходов (табл. 1).

Из 106 больных с коморбидным статусом  $\geq 3$  показатель состояния работоспособности (оценка статуса активности пациента по шкале ECOG) у 43,39% ( $n=46$ ) составил 2 балла, у 52,83% ( $n=56$ ) – 3. Полученные данные при прогнозе степени риска тяжелого течения COVID-19 следует принимать во внимание в интеграции с другими параметрами.

Наличие в крови повышенного показателя С-реактивного белка (СРБ) выявлено у 157 ОП с COVID-19 (90,75%). В риск тяжелого течения заболевания из данной выборки по CORONET включены 19 больных с повышенным показателем в крови СРБ ( $\geq 3,0$  мг/л; средний балл заключения CORONET – 2,51). При ретроспективном анализе получено фактическое подтверждение прогноза тяжелого течения заболевания у пациентов исследуемой группы с последующим их смертельным исходом (90,47% всех умерших). Кроме того, еще у 2 пациентов с повышенным показателем в крови СРБ ( $\geq 3,0$  мг/л) констатировался смертельный исход. Таким образом, фактический уровень смертности у ОП, инфицированных SARS-CoV-2, имеющих повышенный показатель в крови СРБ ( $\geq 3,0$  мг/л), составил 100%, что на 9,53% больше зафиксированных смертельных исходов при прогнозируемом тяжелом течении по CORONET (табл. 2).

Наличие пониженного показателя в крови сывороточного альбумина выявлено у 61 (35,26%) ОП с COVID-19. В риск тяжелого течения заболевания из этой выборки по CORONET включены 12 больных с пониженным показателем в крови сывороточного альбумина ( $\leq 35$  г/л; средний балл заключения CORONET – 2,55). При последующем анализе получено фактическое подтверждение прогноза тяжелого течения заболевания у пациентов данной группы с последующим их смертельным исходом. Уровень смертности составил 61,90% – 13 человек из 21 смертельного исхода в исследуемой популяции, в том числе 12 – из прогнозируемых с тяжелым течением, что составляет 92,30% от числа умерших с пониженным показателем альбумина в крови (табл. 3).

Наличие повышенного показателя в крови нейтрофилов выявлено у 53 (30,63%) ОП с COVID-19. В риск тяжелого течения заболевания из данной выборки по CORONET включены 16 больных с повышенным показателем в крови нейтрофилов ( $\geq 6,3$ ; средний балл заключения CORONET – 2,52). При последующем анализе получено фактическое подтверждение прогноза тяжелого течения заболевания у исследуемой группы

Таблица 1. Прогноз риска тяжелого течения COVID-19 по CORONET при наличии в анамнезе коморбидной патологии у онкологических больных  
Table 1. Prognosis of COVID-19 severe course risk by CORONET if there is a history of comorbid pathology in cancer patients

Число сопутствующих заболеваний	Число больных	CORONET (средний балл заключения)	Фактический исход		Фактический исход		Фактический исход		Риск тяжелого течения	
			выписка	CORONET (средний балл заключения)	смерть	CORONET (средний балл заключения)	иное*	CORONET (средний балл заключения)	число	CORONET (средний балл заключения)
0	8	1,18	8	1,18	0	–	0	–	0	–
1	29	1,58	23	1,53	1	1,81	5	1,78	2	2,53
2	30	1,44	26	1,35	1	2,83	3	1,80	2	2,65
3	31	1,71	24	1,64	3	1,85	4	2,02	5	2,52
4	19	1,68	15	1,76	2	2,20	2	0,51	1	2,31
>4	56	2,08	36	2,07	14	2,16	6	1,94	9	2,48

\*Здесь и далее в табл. 2–5: перевод в другие медицинские организации; перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); отказ от лечения.

Таблица 2. Прогноз риска тяжелого течения COVID-19 по CORONET в зависимости от уровня показателя в крови СРБ у онкологических больных  
Table 2. Prediction of the risk of COVID-19 severe course by CORONET depending on the blood index level of C-reactive protein in cancer patients

СРБ, мг/л	Число больных	CORONET (средний балл заключения)	Фактический исход		Фактический исход		Фактический исход		Риск тяжелого течения	
			выписка	CORONET (средний балл заключения)	смерть	CORONET (средний балл заключения)	иное*	CORONET (средний балл заключения)	число	CORONET (средний балл заключения)
≤0,8	5	1,05	3	1,10	0	–	2	0,98	0	–
0,8–3,0	11	1,48	11	1,48	0	–	0	–	0	–
≥3,0	157	1,77	118	1,70	21	2,14	18	1,84	19	2,51

Таблица 3. Прогноз риска тяжелого течения COVID-19 по CORONET в зависимости от уровня показателя в крови альбумина у онкологических больных  
Table 3. Prognosis of COVID-19 severe course risk by CORONET depending on albumin blood score level in cancer patients

Альбумин, г/л	Число больных	CORONET (средний балл заключения)	Фактический исход		Фактический исход		Фактический исход		Риск тяжелого течения	
			выписка	CORONET (средний балл заключения)	смерть	CORONET (средний балл заключения)	иное*	CORONET (средний балл заключения)	число	CORONET (средний балл заключения)
≤35	61	1,95	40	1,90	13	2,10	8	1,96	12	2,55
35–50	109	1,62	90	1,58	7	2,16	12	1,61	6	2,44
≥50	3	1,41	2	0,90	1	2,42	0	–	1	2,42

Таблица 4. Прогноз риска тяжелого течения COVID-19 по CORONET в зависимости от уровня показателя в крови нейтрофилов у онкологических больных  
Table 4. Prognosis of COVID-19 severe course risk by CORONET depending on neutrophil blood score level in cancer patients

Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	Число больных	CORONET (средний балл заключения)	Фактический исход		Фактический исход		Фактический исход		Риск тяжелого течения	
			выписка	CORONET (средний балл заключения)	смерть	CORONET (средний балл заключения)	иное*	CORONET (средний балл заключения)	число	CORONET (средний балл заключения)
≤4,05	78	1,66	67	1,64	4	1,92	7	1,67	2	2,40
4,05–6,3	42	1,60	29	1,54	6	1,97	7	1,55	1	2,45
≥6,3	53	1,95	36	1,82	11	2,30	6	2,09	16	2,52

Таблица 5. Прогноз риска тяжелого течения COVID-19 по CORONET в зависимости от показателей шкал NEWS2 у онкологических больных  
Table 5. Prognosis of risk of severe COVID-19 by CORONET according to the NEWS2 scales in cancer patients

NEWS2, баллы	Число больных	CORONET (средний балл заключения)	Фактический исход		Фактический исход		Фактический исход		Риск тяжелого течения	
			выписка	CORONET (средний балл заключения)	смерть	CORONET (средний балл заключения)	иное*	CORONET (средний балл заключения)	число	CORONET (средний балл заключения)
0–1	26	1,04	22	0,99	2	1,70	2	0,90	0	–
2–3	45	1,53	38	1,50	3	1,90	4	1,63	0	–
4–5	50	1,94	37	1,93	7	2,06	6	1,86	4	2,43
≥6	52	2,06	35	2,00	9	2,37	8	1,95	15	2,53

с последующим смертельным исходом. Приведем данные относительно исхода заболевания: 11 (68,75% прогнозируемой когорты пациентов) случаев – смертельный исход; 5 (31,25% прогнозируемой когорты пациентов) – затяжное тяжелое течение заболевания без смертельного исхода. Уровень смертности больных с повышенным показателем в крови нейтрофилов в группе с высоким риском тяжелого течения COVID-19 по CORONET составил 52,38% (11 человек из 21 смертельно исхода в исследуемой популяции); табл. 4.

Мы считаем, что не следует принимать во внимание повышенный уровень нейтрофилов как изолированный показатель высокой степени риска тяжелого течения COVID-19, но в интеграции с другими параметрами его можно учитывать в целях градации оценки риска тяжелого течения.

В наших исследованиях показатели шкал NEWS2, интегрированные в CORONET, показали прогностическую способность. Риск тяжелого течения по этим шкалам ≥4 баллов

спрогнозирован у 19 пациентов (средний балл заключения CORONET – 2,48). Из них в 84,21% случаев заболевание завершилось смертельным исходом (табл. 5).

Приведенные прогностические данные нашли подтверждение в историях болезней пациентов по динамике развития заболевания, изменению лабораторных данных, особенностям клинической картины и фактическим исходам.

Согласно анализу всей выборки пациентов (n=173), поступивших на лечение с COVID-19 и ОЗ, уровень смертности составил 12,14%. Отмечено, что пожилые пациенты значительно чаще имели тяжелые исходы. Приведем число умерших от COVID-19 в зависимости от возраста: 4–60–69 лет, 8–70–79 лет, 7–старше 80 лет, что составило 90,47% общего количества смертельных исходов. Среди пациентов, которые умерли от COVID-19, показатель состояния работоспособности (оценка статуса активности пациента по шкале ECOG) в 38,09% (n=8) случаев составил 2 балла, в 61,90% (n=13) – 3.

## Обсуждение

Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении ОП с COVID-19, по-прежнему остаются актуальными вопросы идентификации больных по степени тяжести, ранней оценки риска тяжелого течения, прогнозирования исходов заболевания.

Нами подтверждены результаты ранее проведенных исследований ОП, в анамнезе имеющих коморбидную патологию и находящихся на стационарном лечении с COVID-19. Так, исследователями определены следующие факторы высоко-го риска тяжелого течения и смерти от заболевания: возраст  $\geq 65$  лет, ожирение (индекс массы тела  $\geq 35$ ), наличие коморбидных состояний – сахарного диабета, хронических заболеваний сердца, почек или печени [22–25]. В данную группу вошли и пациенты с ОЗ, особенно те из них, кто получает противоопухолевое лечение. ОП наиболее восприимчивы к инфекционным болезням из-за системной иммуносупрессии, вызванной злокачественными новообразованиями (ЗНО) и противоопухолевой терапией [26].

Смертность от SARS-CoV-2 повышается с различными сопутствующими заболеваниями, в том числе онкологическими, входящими в группу разнообразных патологий, характеризующихся неконтролируемой клеточной пролиферацией и диссеминацией [27]. Заболевание COVID-19 у пациентов приведенной группы протекает в более тяжелой форме, а также связано с более неблагоприятным прогнозом.

В начале пандемии по результатам эпидемиологических исследований выявлены факторы риска, связанные с тяжелым течением заболевания, в частности пожилой возраст и мужской пол [28]. В более поздних исследованиях установлены дополнительные характеристики пациента или сопутствующие заболевания, которые тоже связаны с ухудшением прогноза, включая расовую и этническую принадлежность, ожирение и активные ЗНО [29–35].

Проведенные многочисленные исследования аргументированно доказывают важность и необходимость на индивидуальном и популяционном уровне учитывать коморбидность у пациентов с COVID-19 для прогнозирования выживаемости и максимальной эффективности терапии [36–42]. Так, Y. Zhou и соавт. (2020 г.) систематизировали и оценили связь между хроническими сопутствующими заболеваниями и неблагоприятными клиническими исходами, связанными с COVID-19, на выборке, включающей 16 110 пациентов из 9 разных стран (Китай, США, Великобритания, Италия, Франция, Испания, Австралия, Сингапур и Корея). Полученные данные показали, что у пациентов с COVID-19, имеющих тяжелый или смертельный исход, наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являлись: ожирение (42%, 95% доверительный интервал – ДИ 34–49), гипертония (40%, 95% ДИ 35–45), сахарный диабет (17%, 95% ДИ 15–20), сердечно-сосудистые (13%, 95% ДИ 11–15), респираторные (8%, 95% ДИ 6–10), цереброваскулярные заболевания (6%, 95% ДИ 4–8), ЗНО (4%, 95% ДИ 3–6), хроническая болезнь почек (3%, 95% ДИ 2–4). Наименее распространенная сопутствующая патология – заболевание печени (2%, 95% ДИ 1–3) [43].

Метаанализ 110 исследований из 10 стран показал, что общий уровень госпитальной смертности среди пациентов с ОЗ и COVID-19 составляет 14,1%. Сравнения проведены с использованием данных 360 больниц в США [44]. Получены следующие данные по количеству смертельных исходов в зависимости от имеющих заболевание: пациенты с ОЗ, у которых развился COVID-19, госпитализированные в 47,5% случаев, – 14,9%; пациенты с COVID-19 без онкологии, госпитализированные в 24,3% случаев, – 5,3%; пациенты с онкологией, но без COVID-19, госпитализированные в 12,4% случаев, – 4,0% [45].

В качестве примера сообщается, что лабораторные показатели у пациентов с ОЗ, инфицированных SARS-CoV-2, чаще проявлялись как низкое или высокое абсолютное число лимфоцитов, высокое абсолютное число нейтрофилов, низкое количество тромбоцитов и аномальные уровни креатинина, тропонина, лактатдегидрогеназы, СРБ, связанные

с более высокой степенью тяжести COVID-19 среди госпитализированных пациентов, о которых сообщалось в Реестр Консорциума COVID-19 и рака (CCC19) [46].

В литературе обращается внимание на то, что исследование уровня СРБ в период пандемии COVID-19 не только не потеряло своей актуальности, но и приобрело дополнительную значимость. Мониторинг маркеров воспаления, в том числе СРБ, в рамках биохимического анализа крови при подтвержденном COVID-19 включен в национальные рекомендации многих стран, в том числе и России [47–50].

Многие исследователи оценили динамические изменения альбумина и лимфоцитов (показатель воспаления), показав, что они связаны с тяжелой формой COVID-19 у ОП [51, 52].

В.И. Вечорко и соавт. (2022 г.), с учетом разделения пациентов на возрастные подгруппы с сопутствующей патологией (болезни печени, почек, сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и эндокринной систем, а также системные, инфекционные заболевания, ОЗ), получили оптимальный предиктивный инструмент оценки исходов тяжелой формы COVID-19 в подгруппах 75–90 лет и >90 лет – шкалу NEWS2 – AUC=0,958, 95% ДИ 0,807–1,0 ( $p=0,002$ ) и AUC=0,818, 95% ДИ 0,713–0,996 ( $p=0,006$ ) соответственно [53].

Несмотря на различные подходы к прогнозу вероятной тяжести течения COVID-19 у ОП, находящихся на стационарном лечении, мы считаем оценку на основе легко доступных анамнестических, клинических и лабораторных данных, используемых в повседневной клинической практике, важным прогностическим инструментом в деятельности клинического онколога.

По мере накопления результатов исследований и выработки единого взгляда на рассматриваемую проблему онкологическим сообществом применение таких оптимальных предиктивных инструментов оценки прогноза вероятной тяжести течения COVID-19 у ОП, как возраст, число сопутствующих заболеваний, шкалы NEWS2 и ECOG, клинические, лабораторные данные, будет становиться все более распространенным.

## Заключение

Коморбидная патология, в том числе в виде ОЗ у инфицированных SARS-CoV-2, представляет большую проблему, требующую более глубокого изучения и принятия консенсусных рекомендаций по ведению данных больных. Исследование показало, что особенности, которые ранее связывались с тяжестью COVID-19 у ОП, такие как сопутствующие заболевания, возраст, низкий уровень альбумина, более высокий уровень СРБ и нейтрофилов, остаются актуальными у пациентов с различными вариантами течения заболеваний. Признаны убедительными полученные преимущества в использовании онлайн-инструмента CORONET для ОП, уже находящихся на стационарном лечении и имеющих коморбидную патологию, в целях прогноза вероятной тяжести течения COVID-19 и тактики их ведения. На момент публикации промежуточного анализа исследование продолжается. Окончательные выводы по созданию алгоритма прогноза выживаемости ОП на фоне и после перенесенного заболевания COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, будут сделаны по завершении исследования.

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

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

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

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Статья подготовлена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития Научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» №075-15-2022-304.

**Funding source.** This work was financed by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of World-Class Research Center “Digital biodesign and personalized healthcare” №075-15-2022-304.

**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 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (протокол №20–21 от 09.12.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (protocol №20–21 dated 09.12.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bhogal T, Khan UT, Lee R, et al. Haematological malignancy and nosocomial transmission are associated with an increased risk of death from COVID-19: results of a multi-center UK cohort. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(7):1682-91. DOI:10.1080/10428194.2021.1876865
- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-46. Available at: <http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed: 26.10.2021.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Абдурахманов И.У., Умурзаков Ш.Э., Жамилова Г.К., и др. COVID-19 и коморбидная патология. *The Scientific Heritage*. 2021;68:56-64 [Abdurakhmanov I, Umurzakov Sh, Zhamilova G, et al. COVID-19 and comorbid pathology (literature review). *The Scientific Heritage*. 2021;68:56-64 (in Russian)].
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. DOI:10.1136/bmj.m1091
- Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2:1069-76. DOI:10.1007/s42399-020-00363-4
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. DOI:10.1001/jama.2020.6775
- Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(4):441-7. DOI:10.1002/jmv.25689
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html>. Accessed: 06.10.2020.
- Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA*. 2020;323(21):2195-8. DOI:10.1001/jama.2020.7202
- Castelo-Branco L, Tsourtis Z, Gennatas S, et al. COVID-19 in patients with cancer: first report of the ESMO international, registry-based, cohort study (ESMO-CoCARE). *ESMO Open*. 2022;7(3):100499. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100499
- Lee RJ, Wysocki O, Zhou C, et al. Establishment of CORONET, COVID-19 Risk in Oncology Evaluation Tool, to Identify Patients With Cancer at Low Versus High Risk of Severe Complications of COVID-19 Disease On Presentation to Hospital. *JCO Clin Cancer Inform*. 2022;6:e2100177. DOI:10.1200/CCI.21.00177
- COVID-19 Risk in Oncology Evaluation Tool. Available at: <https://coronet.manchester.ac.uk>. Accessed: 21.01.2023.
- Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Фалалеева Н.А. COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(2):220-4 [Danilenko AA, Shakhatarina SV, Falaleeva NA. COVID-19 in Patients with Oncohematological Diseases. *Clinical Oncohematology*. 2021;14(2):220-4 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2021-14-2-220-224
- 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
- Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10(6):783-91. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-0422
- Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1907-18. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31187-9
- Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardizing the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017.
- Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units – the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(2):357-60. DOI:10.1007/s00134-020-05954-2
- Бузиашвили Ю.И., Стилиди И.С., Асымбекова Э.У., и др. Комплексная оценка качества жизни у пациентов во время проведения неoadъювантной химиотерапии. *Медицинский алфавит*. 2022;(13):26-31 [Buziashvili JI, Stilidi IS, Asymbekova EU, et al. Comprehensive assessment of quality of life in patients during neoadjuvant chemotherapy. *Medical Alphabet*. 2022;(13):26-31 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2022-13-26-31
- Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):893-903. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30309-0
- Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428-55. DOI:10.1111/all.14657
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666-87. DOI:10.1093/cvr/cvaa106
- Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, et al. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med*. 2020;17(3):519-27. DOI:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289
- Chavez-MacGregor M, Lei X, Zhao H, et al. Evaluation of COVID-19 Mortality and Adverse Outcomes in US Patients With or Without Cancer. *JAMA Oncol*. 2022;8(1):69-78. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.5148
- O'Driscoll M, Dos Santos GR, Wang L, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;590(7844):140-5. DOI:10.1038/s41586-020-2918-0
- Jin J-M, Bai P, He W, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020;29(8):152. DOI:10.3389/fpubh.2020.00152
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207. DOI:10.1056/NEJMoa2001316
- Buikema AR, Buzinec P, Paudel ML, et al. Racial and ethnic disparity in clinical outcomes among patients with confirmed COVID-19 infection in a large US electronic health record database. *EClinicalMedicine*. 2021;39:101075. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101075
- Bowen A, Miller AD, Zambrano LD, et al. Demographic and Clinical Factors Associated With Death Among Persons <21 Years Old With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, February 2020 – March 2021. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(8):ofab388. DOI:10.1093/ofid/ofab388
- Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020;21(11):e13128. DOI:10.1111/obr.13128

34. Elkrief A, Desilets A, Papneja N, et al. High mortality among hospital-acquired COVID-19 infection in patients with cancer: A multicentre observational cohort study. *Eur J Cancer*. 2020;139:181-7. DOI:10.1016/j.ejca.2020.08.017
35. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-64. DOI:10.15585/mmwr.mm6915e3
36. Айтбаев К.А., Муркмилов И.Т., Фомин В.В., и др. Легочный фиброз как последствие пандемии COVID-19. *Бюллетень науки и практики*. 2021;7(5):204-15 [Aitbaev K, Murkamilov I, Fomin V, et al. Fibrosis as a consequence of COVID-19 pandemic. *Bulletin of Science and Practice*. 2021;7(5):204-15 (in Russian)]. DOI:10.33619/2414-2948/66
37. Чазова И.Е., Миронова О.Ю. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):4-7 [Chazova IE, Mironova OI. COVID-19 and cardiovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(9):4-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.09.000742
38. Шепелькевич А.П., Дыдышко Ю.В. Ожирение и сахарный диабет как предикторы неблагоприятных исходов COVID-19. *Мед. журн*. 2021;1:36-48 [Shepelkevich AP, Dydysko Yu V. Obesity and diabetes mellitus predictors of poor COVID-19 outcomes. *Med. zhurn*. 2021;1(75):36-48 (in Russian)].
39. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(1):35-46 [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35-46 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12458
40. Arefin S, Hernandez L, Ward LJ, et al. M0069 SARS-CoV-2 receptor ACE-2, TMPRSS2 and soluble ACE-2 in patients with end stage kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021;36(Suppl. 1). DOI:10.1093/ndt/gfab078.005
41. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-21. DOI:10.1177/1932296820924469
42. Chen Y, Yang D, Cheng B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucoselowering Medication. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1399-407. DOI:10.2337/dc20-0660
43. Zhou Y, Yang Q, Chi J, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;99:47-56. DOI:10.1016/j.ijid.2020.07.029
44. Zarifkar P, Kamath A, Robinson C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients with COVID-19 and Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021;33(3):e180-91. DOI:10.1016/j.clon.2020.11.006
45. Wang Q, Berger NA, Xu R. Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection. *JAMA Oncol*. 2021;7(2):220-7. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.6178
46. Grivas P, Khaki AR, Wise-Draper TM, et al. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol*. 2021;32(6):787-800. DOI:10.1016/j.annonc.2021.02.024
47. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut (STAKOB). Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Available at: <https://www.rki.de/covid-19-therapie>. Accessed: 24.01.2023.
48. Chinese COVID Management Guidelines-19, Version 7; published on 3/3/2020 by R.P.C. National Health Commission and the National Administration of Traditional Medicine of R.P.C. Available at: <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1. Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf>. Accessed: 24.01.2023.
49. The Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). COVID-19 First Line Report PS/DEA management organizational structure as part of an epidemic or pre-epidemic outbreak. Available at: <https://www.simeu.it/w/articoli/leggi/Articolo/334/dir>. Accessed: 24.01.2023.
50. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 17 (14.12.2022) Минздрава России. Режим доступа: [https://nmrc.ru/wp-content/uploads/2022/12/BMP\\_COVID-19\\_V17.pdf](https://nmrc.ru/wp-content/uploads/2022/12/BMP_COVID-19_V17.pdf). Ссылка активна на 25.01.2023 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniiu novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) Versia 17 (14.12.2022) Minzdrava Rossii. Available at: [https://nmrc.ru/wp-content/uploads/2022/12/BMP\\_COVID-19\\_V17.pdf](https://nmrc.ru/wp-content/uploads/2022/12/BMP_COVID-19_V17.pdf). Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].
51. Dettorre GM, Dolly S, Loizidou A, et al. Systemic pro-inflammatory response identifies patients with cancer with adverse outcomes from SARS-CoV-2 infection: the OnCovid Inflammatory Score. *J Immunother Cancer*. 2021;9(3):e002277. DOI:10.1136/jitc-2020-002277
52. Dettorre GM, Patel M, Gennari A, et al. The systemic pro-inflammatory response: targeting the dangerous liaison between COVID-19 and cancer. *ESMO Open*. 2021; 6(3):100-23. DOI:10.1016/j.esmoop.2021.100123
53. Вечорко В.И., Аверков О.В., Гришин Д.В., Зимин А.А. Шкалы NEWS2, 4С Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick как инструменты оценки исходов тяжелой формы COVID-19 (пилотное ретроспективное когортное исследование). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3):3103 [Vechorko VI, Averkov OV, Grishin DV, Zimin AA. NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick scales as outcomes assessment tools for severe COVID-19 (pilot retrospective cohort study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3103 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3103

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Профилактика алопеции в процессе химиотерапии: от теории к реальной клинической практике

М. А. Лядова<sup>✉1,2</sup>, Т. А. Нерсесова<sup>1</sup>, А. А. Журавлева<sup>1</sup>, Д. С. Федоринов<sup>1,3</sup>, А. А. Дудник<sup>1</sup>, Е. А. Денисова<sup>1</sup>, М. В. Носова<sup>1</sup>, О. А. Пардабекова<sup>1</sup>, К. Н. Лисицына<sup>1</sup>, В. М. Тулейко<sup>1</sup>, О. А. Бикмурзина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская

медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Алопеция является одним из основных побочных эффектов противоопухолевой лекарственной терапии, способствующим изменению внешности, качества жизни, влияющим на социальную адаптацию и психологическое здоровье онкологических пациентов. Количество новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) ежегодно растет, а вместе с ним и доля пациентов, получающих химиотерапию, что означает ежегодное увеличение глобального бремени химио-индуцированной алопеции и связанных с ней негативных последствий. На протяжении десятилетий продолжается разработка различных методов профилактики алопеции у онкологических пациентов, однако убедительные данные получены только для метода гипотермии кожи головы (ГКГ). В данной области наиболее широко изучены охлаждающие системы компании Рахман (Великобритания) – аппараты Orbis и Orbis II. Несмотря на то что в России аппараты Orbis зарегистрированы более 10 лет назад, за это время накоплен небольшой объем данных реальной клинической практики в российской популяции пациентов и по-прежнему остаются открытыми вопросы эффективности ГКГ у пациентов с ЗНО различных локализаций.

**Цель.** Рассмотреть локальный опыт применения ГКГ с помощью аппарата Orbis II для профилактики алопеции у пациентов, получающих различные режимы химиотерапии.

**Материалы и методы.** В открытое проспективное одноцентровое исследование включены пациенты с различными ЗНО, которым показано проведение химиотерапии. Для профилактической ГКГ применяли аппарат Orbis II. Оценка степени тяжести алопеции проведена согласно критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) версии 5.0 до начала и в процессе противоопухолевой терапии.

**Результаты.** С июня 2022 по май 2023 г. процедуры ГКГ проведены 51 пациенту, из которых 78% – у пациенток с ЗНО женской репродуктивной системы: опухоли молочной железы – 109 (52,2%) сеансов, яичников – 33 (15,8%), шейки матки – 22 (10,5%). Эффективность ГКГ в отношении профилактики тяжелой алопеции составила 73%.

**Заключение.** ГКГ может рассматриваться как эффективный метод профилактики алопеции на фоне химиотерапии. Необходимы дальнейшие исследования более широких групп пациентов для выявления благоприятных и негативных факторов, оказывающих влияние на эффективность холододового шлема.

**Ключевые слова:** алопеция, выпадение волос, химиотерапия, злокачественные новообразования, гипотермия, охлаждение кожи головы

**Для цитирования:** Лядова М. А., Нерсесова Т. А., Журавлева А. А., Федоринов Д. С., Дудник А. А., Денисова Е. А., Носова М. В., Пардабекова О. А., Лисицына К. Н., Тулейко В. М., Бикмурзина О. А. Профилактика алопеции в процессе химиотерапии: от теории к реальной клинической практике. Современная Онкология. 2023;25(4):498–503. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202454

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Ежегодно число пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) неумолимо растет. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) – подразделения Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. в мире зарегистрировано 19,3 млн новых случаев ЗНО (без учета немеланомного рака кожи) [1]. В 2018 г. 9,8 (57,7%) из 17 млн всех новых случаев ЗНО требовали проведения противоопухолевой лекарственной терапии (ПЛТ). Ожидается, что к 2040 г. количество новых случаев ЗНО увеличится до 26 млн, из которых

15 млн (53%) потребуют проведения ПЛТ [2]. В России в 2021 г. выявлено 580 415 новых случаев ЗНО, из которых 10 961 (3%) пациенту проводилась ПЛТ в качестве самостоятельного метода лечения, 107 057 (29,3%) человек получали комбинированное или комплексное лечение (без учета химиолучевого метода), а 7637 (2,1%) – химиолучевой метод лечения [3]. Таким образом, как минимум 1/3 пациентов с впервые выявленными ЗНО получают ПЛТ.

Одним из основных осложнений ПЛТ, наряду с гематологическими, кожными и другими видами нежелательных явлений (НЯ), является алопеция. Согласно литературным источникам,

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>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

Нерсесова Татьяна Александровна – врач-онколог химиотерапевтического отд-ния ГБУЗ ГКОБ №1. ORCID: 0000-0002-7853-0349

Журавлева Анастасия Андреевна – мед. сестра процедурной химиотерапевтического отд-ния ГБУЗ ГКОБ №1. ORCID: 0009-0009-8951-9792

Федоринов Денис Сергеевич – врач-онколог химиотерапевтического отд-ния ГБУЗ ГКОБ №1, каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5516-7367; SPIN code: 1079-8460

<sup>✉</sup>Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital No.1, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – 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

Tatiana A. Nersesova – oncologist, Moscow City Oncological Hospital No.1. E-mail: dr.nersesova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7853-0349

Anastasia A. Zhuravleva – Treatment Nurse, Moscow City Oncological Hospital No.1. ORCID: 0009-0009-8951-9792

Denis S. Fedorinov – oncologist, Moscow City Oncological Hospital No.1; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-5516-7367; SPIN code: 1079-8460

# Alopecia prevention during chemotherapy: from the benchmark to real clinical practice. A prospective study

Marina A. Lyadova<sup>✉1,2</sup>, Tatiana A. Nersesova<sup>1</sup>, Anastasia A. Zhuravleva<sup>1</sup>, Denis S. Fedorinov<sup>1,3</sup>, Anna A. Dudnik<sup>1</sup>, Elena A. Denisova<sup>1</sup>, Margarita V. Nosova<sup>1</sup>, Olesya A. Pardabekova<sup>1</sup>, Kristina N. Lisitsyna<sup>1</sup>, Veronika M. Tuleiko<sup>1</sup>, Olesya A. Bikmurzina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Healthcare”, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Alopecia is one of the main side effects of anticancer chemotherapy and has a significant impact on patients' appearance, quality of life, social adaptation and mental health of cancer patients. Estimated number of new cancer diagnosis increases annually alongside with the proportion of patients receiving chemotherapy. That means an annual increase in the global burden of chemo-induced alopecia and associated negative consequences. The development of various methods for the prevention of alopecia in cancer patients has continued for decades. However, convincing data have been obtained only for the scalp hypothermia method. In this point, the Paxman company's cooling systems (UK) – the Orbis and Orbis II devices – have been most widely studied. Despite the fact that Orbis devices were approved in Russia more than 10 years ago, since then just a small amount of real clinical practice has been accumulated and questions regarding the effectiveness of scalp hypothermia in patients with variable cancers still remain open.

**Aim.** Analysis of local clinical practice with scalp hypothermia via the Orbis II device for the prevention of alopecia in patients receiving various chemotherapy regimens.

**Materials and methods.** An open, prospective, single-center study included patients with various cancer types who were indicated for chemotherapy. Orbis II device was used for prophylactic hypothermia. The severity of alopecia was assessed according to the CTCAE version 5.0 at baseline and during anticancer therapy.

**Results.** From June 2022 to May 2023, scalp cooling procedures were performed in 51 patients, of them 78% of all procedures were performed in female cancers: breast tumors – 109 (52.2%) procedures, ovarian cancer – 33 (15.8%), and cervix cancer – 22 (10.5%). The effectiveness of scalp hypothermia in preventing of severe alopecia was 73%.

**Conclusion.** Scalp cooling can be considered as an effective method for the prevention of chemotherapy induced alopecia. Further studies are needed to assess larger patient populations to identify favorable and negative factors that affect potency of the hypothermia.

**Keywords:** hair loss, chemotherapy, malignancies, hypothermia, scalp cooling

**For citation:** Lyadova MA, Nersesova TA, Zhuravleva AA, Fedorinov DS, Dudnik AA, Denisova EA, Nosova MV, Pardabekova OA, Lisitsyna KN, Tuleiko VM, Bikmurzina OA. Alopecia prevention during chemotherapy: from the benchmark to real clinical practice. A prospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):498–503. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202454

алопеция, ассоциированная с ПЛТ, наиболее часто развивается на фоне применения циклофосфида (25–100%), доцетаксела и паклитаксела (~70%), доксорубина (80–100%), эпопозида (~55%), иринотекана (~58%) и других противоопухолевых лекарственных средств. Алопеция, нарушения пигментации и структуры волос ассоциированы с применением классических цитостатиков, а также могут развиваться на фоне таргетной и иммунной ПЛТ [4].

Частичная или тотальная алопеция негативно сказывается на эмоциональном и психологическом здоровье пациентов,

приводит к развитию депрессии, влияет на социальную адаптацию, затрагивает членов семьи, друзей и близких пациентов, а в некоторых случаях является поводом для отказа от лечения [5–7]. Широко распространено мнение о том, что сохранение привычной внешности имеет наибольшее значение для пациентов женского пола, однако исследования подтверждают, что мужчины также переживают негативные последствия алопеции – стресс, депрессию и снижение качества жизни [8, 9]. Кроме того, пациенты различных возрастных групп считают алопецию одним из наиболее значимых побочных эффектов ПЛТ [8, 9].

## Информация об авторах / Information about the authors

**Дудник Анна Анатольевна** – ст. мед. сестра химиотерапевтического отделения ГБУЗ ГКОБ №1. ORCID: 0009-0004-7006-7873

**Денисова Елена Алексеевна** – канд. мед. наук, врач-онколог химиотерапевтического отделения ГБУЗ ГКОБ №1. ORCID: 0009-0006-9776-9124

**Носова Margarita Владимировна** – врач-онколог химиотерапевтического отделения ГБУЗ ГКОБ №1. ORCID: 0009-0003-0622-2528

**Пардабекова Олеся Анатольевна** – врач-онколог химиотерапевтического отделения ГБУЗ ГКОБ №1. ORCID: 0000-0001-5610-4595

**Лисицына Кристина Николаевна** – врач-онколог химиотерапевтического отделения ГБУЗ ГКОБ №1. ORCID: 0009-0002-6817-4907

**Тудейко Вероника Вячеславовна** – врач-онколог химиотерапевтического отделения ГБУЗ ГКОБ №1. ORCID: 0009-0001-4913-7601

**Бикмурзина Олеся Алексеевна** – мед. сестра химиотерапевтического отделения ГБУЗ ГКОБ №1. ORCID: 0009-0004-6671-9234

**Anna A. Dudnik** – Senior Nurse, Moscow City Oncological Hospital No.1. ORCID: 0009-0004-7006-7873

**Elena A. Denisova** – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital No.1. ORCID: 0009-0006-9776-9124

**Margarita V. Nosova** – oncologist, Moscow City Oncological Hospital No.1. ORCID: 0009-0003-0622-2528

**Olesya A. Pardabekova** – oncologist, Moscow City Oncological Hospital No.1. ORCID: 0000-0001-5610-4595

**Kristina N. Lisitsyna** – oncologist, Moscow City Oncological Hospital No.1. ORCID: 0009-0002-6817-4907

**Veronika M. Tuleiko** – oncologist, Moscow City Oncological Hospital No.1. ORCID: 0009-0001-4913-7601

**Olesya A. Bikmurzina** – Hospital Nurse, Moscow City Oncological Hospital No.1. ORCID: 0009-0004-6671-9234

Считается, что алопеция на фоне ПЛТ носит обратимый характер. Однако, по данным литературы, значительная часть пациентов сталкиваются с необратимой или перманентной алопецией. Так, согласно D. Kang и соавт. (2019 г.), примерно у 42% пациенток с ЗНО молочной железы (МЖ) перманентная алопеция сохранялась в течение 3 лет и более после завершения лечения [10]. По данным другого исследования, проведенного в Великобритании, с участием 383 пациенток с ЗНО МЖ, получавших комбинированную химиотерапию с включением доцетаксела (n=245) или паклитаксела (n=138), перманентная алопеция зарегистрирована у 23,3 и 10,1% в группах доцетаксела и паклитаксела соответственно;  $p < 0,01$  [11].

Учитывая высокую актуальность проблемы, уже в течение нескольких десятилетий продолжается поиск эффективных средств, способствующих профилактике алопеции. В статье мы не будем останавливаться на патогенезе процесса развития химио-индуцированной алопеции, который подробно описан в литературе и преимущественно сводится к тому, что противоопухолевые лекарственные препараты оказывают негативное влияние на кератиноциты матрикса волосяных фолликулов, для которых, как и для опухолевых клеток, характерна высокая пролиферативная активность [12].

Разработка методов профилактики развития алопеции на фоне ПЛТ включает медикаментозные и немедикаментозные подходы к уменьшению повреждающего воздействия противоопухолевых препаратов на волосяные фолликулы. К методам лекарственной профилактики алопеции относят топическое нанесение миноксидила [4, 13, 14], кальцитриола – витамина D<sub>3</sub> [14–16], вазоконстрикторов (например, эпинефрина), применение фактора роста кератиноцитов 7-го типа (KGF7) [14]. За исключением миноксидила, который обладает весьма ограниченной эффективностью и выраженным профилем НЯ [13], на сегодняшний день все остальные методы являются экспериментальными.

Немедикаментозные методы профилактики алопеции на фоне химиотерапии включают доклинические исследования низкоинтенсивного ультразвука (LIUS) и гипотермию кожи головы (ГКГ) – наиболее изученный, доказательный и эффективный подход к профилактике химио-индуцированной алопеции.

ГКГ, или охлаждение кожи головы, с помощью различных устройств применяется с 1970-х годов. Механизм действия достаточно прост: понижение температуры кожи головы приводит к локальной вазоконстрикции, уменьшению интенсивности кровоснабжения и, как следствие, поступлению противоопухолевых препаратов в мягкие ткани головы, снижению скорости метаболизма в кератиноцитах. Все перечисленное приводит к кумулятивному снижению антимитотических и антиметаболических эффектов противоопухолевых химиопрепаратов в отношении волосяных фолликулов [14, 17].

Наилучший терапевтический эффект достигается при внутренней или подкожной (толщина – 1–2 мм) температуре мягких тканей головы менее 22°C, что соответствует поверхностной (надкожной) температуре кожных покровов головы ниже 18–19°C [18]. Установлено, что для достижения таких температурных значений требуется продолжительное гипотермическое воздействие до (30–45 мин), во время и после (20–90 мин) введения противоопухолевых лекарственных препаратов [18, 19].

Существует несколько современных аппаратов для охлаждения кожи головы. Наиболее широко изучены системы охлаждения кожи головы, производителем которых является компания Рахман (Великобритания), – Рахман Scalp Cooling Systems (PSCS), в ряде стран известные как аппараты Orbis и Orbis II. Охлаждающие системы компании Рахман

разрабатываются с 1997 г., с 2000-х годов зарегистрированы к применению в ряде стран Европы, Ближнего Востока и Азии, в 2017 г. одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США. В России аппараты серий Orbis и Orbis II зарегистрированы к медицинскому применению с декабря 2011 г.<sup>1</sup>

Клиническая эффективность применения аппарата Orbis для профилактики алопеции на фоне химиотерапии доказана в рандомизированных и/или многоцентровых [20–25] клинических исследованиях и составила ~50–95% в зависимости от режима ПЛТ и количества курсов химиотерапии.

Учитывая ограниченную доступность охлаждающих систем Рахман в России и во всем мире, определенный практический и научный интерес представляют данные реальной клинической практики.

**Цель исследования** – проанализировать локальный опыт применения ГКГ с помощью аппарата Orbis II для профилактики алопеции у пациентов, получающих различные режимы химиотерапии.

## Материалы и методы

С 22 июня 2022 по 31 мая 2023 г. в химиотерапевтическом отделении №1 ГБУЗ ГКОБ № 1 пациенты с различными ЗНО проходили сеансы профилактической гипотермии на аппарате Orbis II для предотвращения или снижения потери волос в процессе ПЛТ.

Все пациенты получали ПЛТ в соответствии с основным диагнозом, клиническими рекомендациями и стандартами медицинской помощи, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации. Показания к проведению профилактической гипотермии определялись индивидуальным риском развития алопеции, режимом ПЛТ и личными предпочтениями пациентов по сохранению волосяного покрова головы.

Критериями исключения являлись противопоказания к проведению ГКГ: ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей, метастазы в коже головы, планируемый курс высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга или планируемая лучевая терапия на область головы, болезнь холодовой агглютинации, криоглобулинемия, холодовая травма и аллергические реакции на холод в анамнезе.

Процедуры управляемой локальной гипотермии проводились с помощью охлаждающей системы Orbis II, в комплектацию которой входят холодильный блок с жидким хладагентом, комплект проводников для доставки хладагента к изолированной силиконовой шапочке, набор силиконовых шапочек с цветовой кодировкой размеров (S, M, L) и внешняя шапочка из неопренового материала с регулируемым ремнями для обеспечения максимального прилегания и фиксации охлаждающей шапочки к коже головы, а также для изоляции силиконовой шапочки от воздействия температуры окружающей среды.

Рекомендации по продолжительности сеансов ГКГ до, во время и после ПЛТ разработаны с учетом опубликованных результатов клинических исследований, сведений о пиковых концентрациях и периоде полувыведения противоопухолевых препаратов, а в случае применения комбинированных режимов ПЛТ – с учетом потенциала межлекарственного взаимодействия различных лекарственных средств.

Процедура ГКГ проводилась в три этапа.

1. Предварительное охлаждение в течение 30–45 мин до начала введения ПЛТ.

2. Охлаждение в течение всего времени введения ПЛТ в организм пациента.

3. Охлаждение в течение 45–120 мин после окончания введения ПЛТ.

Количество сеансов ГКГ регламентировалось количеством курсов химиотерапии, развитием НЯ и желанием пациентов

<sup>1</sup>Регистрационное удостоверение и инструкция по медицинскому применению. Аппарат ORBIS для профилактики алопеции при химиотерапии, с принадлежностями. Регистрационный номер медицинского изделия: ФСЗ 2011/09544 от 18.04.2011. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. 2011.

Рис. 1. Состояние волосяного покрова головы у пациентки до (а) и после (б) 3 курсов химиотерапии по схеме доцетаксел + карбоплатин.  
Fig. 1. The state of the scalp in the patient before (a) and after (b) three courses of chemotherapy with docetaxel + carboplatin.



получать профилактику алопеции. Однако в случае развития алопеции 2-й степени после 1–2 курсов ПЛТ профилактика алопеции с помощью холодового шлема (ХШ) считалась неэффективной, а процедуры ГКГ прекращали.

Сохранность волосяного покрова головы и степень выраженности алопеции оценивались исходно и перед каждым последующим курсом ПЛТ согласно общим терминологическим критериям оценки НЯ версии 5.0 (СТСАЕ v5.0). Результат применения ХШ считался положительным, если у пациента регистрировалась алопеция 1-й степени тяжести (потеря менее 50% волос, не требующая ношения парика). Негативным результатом считалось развитие алопеции 2-й степени (потеря ≥50% волос, требующая ношения парика).

### Результаты

За анализируемый период 50 женщин и 1 мужчина с различными типами ЗНО получили гипотермическую профилактику химио-индуцированной алопеции с помощью аппарата Orbis II. Превалирующее большинство (63%) пациентов получали ПЛТ по поводу рака МЖ – РМЖ. Распределение пациентов по нозологиям представлено в табл. 1.

За календарный год в ГКОБ №1 в общей сложности проведено 209 процедур ГКГ (табл. 2). Примерно 78% всех процедур выполнены у пациенток с ЗНО женской репродуктивной системы: опухоли МЖ – 109 (52,2%) сеансов, яичников – 33 (15,8%), шейки матки – 22 (10,5%).

У большинства (73%) пациентов зарегистрирована алопеция 1-й степени, которая расценивалась как положительный результат применения ХШ (табл. 3).

Большинство случаев алопеции 1-й степени наблюдалось у пациентов, получавших монотерапию таксанами (38%), комбинации таксанов и препаратов платины (24%) или схему доксорубин + циклофосфан (14%). Алопеция 2-й степени отмечена на фоне монотерапии таксанами (29%) и препаратами платины (14%), комбинаций с доксорубицином (29%). Распределение степени тяжести алопеции в зависимости от схемы ПЛТ представлено в табл. 4.

На рис. 1–3 наглядно продемонстрировано состояние волосяного покрова головы у пациенток, получающих ПЛТ и процедуры профилактической ГКГ на аппарате Orbis II. Отмечается незначительная потеря волос, в общем объеме составляющая менее 50%, что соответствует алопеции 1-й степени согласно критериям СТСАЕ v5.0.

За время работы с аппаратом Orbis II выявлены методические особенности. Во-первых, требуется некоторое время на ежедневную подготовку аппарата к работе и соблюдение технического регламента. Во-вторых, необходим навык работы непосредственно с шапочками: подготовка кожи головы к процедуре, подбор оптимального размера силиконовой шапочки индивидуально для каждого пациента и надлежащая фиксация внешней шапочки. Все приведенные процессы преодолимы, но требуют дополнительного обучения медицинского персонала и закрепления новых компетенций в долгосрочной перспективе.

Таблица 1. Распределение пациентов по нозологиям  
Table 1. Distribution of patients by nosology

Диагноз	Пациенты (n=51)
РМЖ	32
Рак яичников	6
Рак шейки матки	3
Рак тела матки	4
Рак поджелудочной железы	1
Рак легкого	3
Рак прямой кишки	1
Рак желудка	1

Таблица 2. Количество сеансов локальной гипотермии волосистой части головы у пациентов с различными ЗНО  
Table 2. The number of sessions of local hypothermia of the scalp in patients with various malignancies

Диагноз	Процедуры ГКГ (n=209), абс. (%)
РМЖ	109 (52,2)
Рак яичников	33 (15,8)
Рак шейки матки	22 (10,5)
Рак тела матки	5 (2,4)
Рак поджелудочной железы	12 (5,7)
Рак легкого	14 (6,7)
Рак прямой кишки	5 (2,4)
Рак желудка	9 (4,3)

Таблица 3. Степень тяжести алопеции согласно критериям СТСАЕ v5.0  
Table 3. Alopecia grades according to the CTCAE v5.0

Степень токсичности	Пациенты (n=51)
1	37
2	14

Таблица 4. Распределение степени тяжести алопеции при различных схемах ПЛТ  
Table 4. Distribution of alopecia grades in various chemotherapy schemes

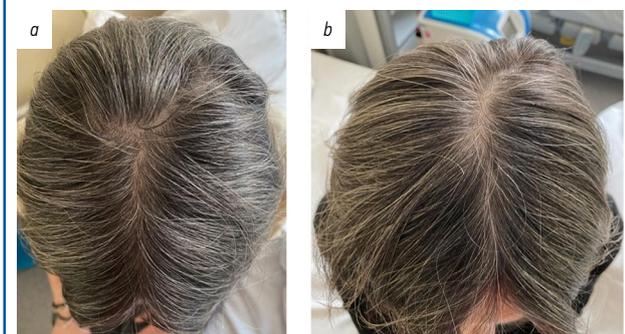
Схема лечения	Пациенты (n=51)	
	алопеция 1-й степени	алопеция 2-й степени
Доксорубин 60 мг/м <sup>2</sup> + циклофосфан 600 мг/м <sup>2</sup>	5	3
Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> + циклофосфан 600 мг/м <sup>2</sup>	1	2
Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин АUC6	3	2
Паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> еженедельно	2	2
Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup>	3	0
Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup>	1	0
Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин АUC6 + трастузумаб + пертузумаб	4	0
Доксорубин 50 мг/м <sup>2</sup> в/в + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup>	0	1
Эрибулин 1,4 мг/м <sup>2</sup>	1	1
Иринотекан 125 мг/м <sup>2</sup>	1	0
FOLFIRI	1	0
Карбоплатин АUC5	2	0
Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup>	9	2
Эпирубин 90 мг/м <sup>2</sup> + циклофосфан 600 мг/м <sup>2</sup>	1	0
FOLFIRINOX	0	1
Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин АUC5	1	0
Паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> + карбоплатин АUC2	1	0
Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> + бевацизумаб 7,5 мг/кг	1	0

Примечание. АUC – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения, FOLFIRI, FOLFIRINOX – режимы химиотерапии.

Рис. 2. Состояние волосяного покрова головы у пациентки до (а) и после (б) 12 курсов химиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин (еженедельно).  
Fig. 2. The state of the scalp in the patient before (a) and after (b) twelve courses of chemotherapy with paclitaxel + carboplatin (weekly).



Рис. 3. Состояние волосяного покрова головы у пациентки до (а) и после (б) 5 курсов химиотерапии по схеме цисплатин + гемцитабин.  
Fig. 3. The state of the scalp in the patient before (a) and after (b) five courses of chemotherapy with cisplatin + gemcitabine.



## Обсуждение

Полученные результаты согласуются с данными других российских и международных исследований. Так, в 2017 г. исследователи из г. Томска опубликовали данные локального опыта применения аппарата Orbis II для профилактики алопеции при проведении системной химиотерапии. В общей сложности 32 пациентам проведено 98 сеансов локальной гипотермии волосистой части кожи головы. Анализ результатов показал, что после проведенного лечения у 24 (80%) человек волосы сохранены в полном объеме. Большинство сеансов ГКГ проведено пациенткам с ЗНО МЖ. В 88% случаев волосы сохранены в полном объеме, алопеция 1 и 2-й степени регистрировалась у 12% человек [26].

В 2017 г. аналогичное исследование провели в г. Казани. Одиннадцать пациенток с диагнозом ЗНО получали ПЛТ и профилактическую ГКГ на аппарате Orbis II. Для оценки эффекта использовали общие терминологические критерии Национального онкологического института Канады (NCIC CTC). Среди пациенток наблюдалось следующее распределение по степени тяжести алопеции: Gr0 – 3 (27%), GrI – 5 (46%), GrII – 6 (54%) [27].

В 2017 г. в Сан-Антонио (Техас, США) на симпозиуме, посвященном вопросам лечения РМЖ (San Antonio Breast Cancer Symposium – SABCS), представлены результаты Бразильского исследования, в которое включены 330 пациенток. Полностью завершили ПЛТ с использованием ХШ 188 (57,0%) человек. Процедуры ГКГ прекращены по причине развития алопеции у 72 (28%) женщин. Среди пациенток, завершивших лечение с использованием ХШ (n=188), отмечалось следующее распределение по степени тяжести алопеции: G0 – 27, G1 – 138, G3 – 23. Общая эффективность профилактической ГКГ составила 63,5% [28].

В 2018 г. опубликованы результаты немецкого исследования с участием 79 пациенток, получавших ПЛТ по поводу первичного РМЖ [29]. В течение каждого курса химиотерапии

им проводили сеансы ГКГ. Оценку степени выраженности алопеции осуществляли по шкале Дина (DS) через 3 нед после завершения последнего курса химиотерапии. Процедуры ГКГ в полном объеме получили 55 (69,6%) женщин, при этом полное сохранение волос (DS 0) отмечено у 36 (45,6%), частичная алопеция (DS 1–2) – у 19 (22,8%). Процедуры ГКГ прекращены у 24 (30,4%) женщин, при этом развитие химиоиндуцированной алопеции стало причиной отмены ГКГ у 18 (22,8%) пациенток [29].

В 2021 г. в рамках конференции «Современное состояние диагностики и лечения ЗНО» в г. Чебоксары представлены данные о применении профилактической ГКГ на аппарате Orbis у 102 пациенток с ЗНО МЖ, получающих (нео)адьювантную химиотерапию. Среди пациенток наблюдалось следующее распределение по степени тяжести алопеции: 67 (69%) – отсутствие алопеции, 25 (26%) – сохранение более 50% волос, 5 (5%) – значительно выраженная алопеция [30].

Исследование, проведенное в ГКОБ №1, имеет ряд ограничений: узкий набор анализируемых параметров, отсутствие статистического анализа НЯ профилактической ГКГ, оценки качества жизни пациентов и анализа клинических характеристик, оказавших влияние на эффективность ХШ. Сопоставление результатов ранее проведенных исследований следует интерпретировать с осторожностью, что обусловлено их непрямым сравнением и объективными различиями в используемых системах оценки степени тяжести алопеции. Необходимо подчеркнуть, что целью данного исследования являлась оценка первого опыта применения ГКГ с помощью аппарата Orbis II в условиях городского стационара. Для более детальной оценки возможностей профилактической ГКГ требуются дальнейшие тщательно спланированные исследования.

## Заключение

ГКГ может рассматриваться как эффективный метод профилактики алопеции на фоне химиотерапии. Полученные данные по эффективности ХШ воспроизводимы в разных популяциях онкологических пациентов и сопоставимы с результатами более ранних исследований. Необходимы дальнейшие исследования с участием различных подгрупп пациентов для выявления благоприятных и негативных факторов, оказывающих влияние на эффективность ХШ.

**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

- 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
- Wilson BE, Jacob S, Yap ML, et al. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):769–80. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30163-9
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2021 g. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Станоевич И.В., Хвостовой В.В., Тишина Е.И., и др. Алопеция в онкологии: практическое значение фундаментальных исследований. *Сибирский онкологический журнал.* 2023;22(1):128–40 [Stanoevich IV, Khvostovoy VV, Tishina EI, et al. Alopecia in oncology: the practical significance of fundamental research. *Siberian Journal of Oncology.* 2023;22(1):128–40 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2023-22-1-128-140
- Choi EK, Kim I-R, Chang O, et al. Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psychooncology.* 2014;23(10):1103–10. DOI:10.1002/pon.3531
- Boland V, Brady AM, Drury A. The physical, psychological and social experiences of alopecia among women receiving chemotherapy: an integrative literature review. *Eur J Oncol Nurs.* 2020;49:101840. DOI:10.1016/j.ejon.2020.101840
- Freites-Martinez A, Chan D, Sibaud V, et al. Assessment of Quality of Life and Treatment Outcomes of Patients With Persistent Postchemotherapy Alopecia. *JAMA Dermatol.* 2019;155(6):724–8. DOI:10.1001/jamadermatol.2018.5071
- Красильникова Н.Е., Петкау В.В., Демидов С.М., и др. Наиболее значимые для пациентов побочные эффекты химиотерапии. В: Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VII Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. Екатеринбург: ФГБОУ ВО «УГМУ» МЗ РФ, 2022; с. 2631–6 [Krasil'nikova NE, Petkau VV, Demidov SM, et al. Naibolee znachimye dlia patsientov pobochnye efekty khimioterapii. In: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoi nauki i zdravookhraneniia: materialy VII Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. molodykh uchenykh i studentov. Ekaterinburg: FGBOU VO «UGMU» MZ RF, 2022; s. 2631–6 (in Russian)].
- Paterson C, Kozlovskaya M, Turner M, et al. Identifying the supportive care needs of men and women affected by chemotherapy-induced alopecia? A systematic review. *J Cancer Surviv.* 2021;15(1):14–28. DOI:10.1007/s11764-020-00907-6
- Kang D, Kim IR, Choi EK, et al. Permanent Chemotherapy-Induced Alopecia in Patients with Breast Cancer: A 3-Year Prospective Cohort Study. *Oncologist.* 2019;24(3):414–20. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0184
- Chan J, Adderley H, Alameddine M, et al. Permanent hair loss associated with taxane chemotherapy use in breast cancer: A retrospective survey at two tertiary UK cancer centres. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2021;30(3):e13395. DOI:10.1111/ecc.13395
- Paus R, Haslam IS, Sharov AA, Botchkarev VA. Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):e50–9. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70553-3
- Rodriguez R, Machiavelli M, Leone B, et al. Minoxidil (Mx) as a prophylaxis of doxorubicin – induced alopecia. *Annals Oncol.* 1994;5(8):769–70. DOI:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058986
- Wikramanayake TC, Haberland NI, Akhundlu A, et al. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Alopecia: What Is Available and What Is Coming? *Curr Oncol.* 2023;30(4):3609–26. DOI:10.3390/curroncol30040275
- Wang J, Lu Z, Au JL-S. Protection against chemotherapy-induced alopecia. *Pharm Res.* 2006;23(11):2505–14. DOI:10.1007/s11095-006-9105-3
- Hidalgo M, Rinaldi D, Medina G, et al. A phase I trial of topical topitriol (calcitriol, 1,25-dihydroxyvitamin D3) to prevent chemotherapy-induced alopecia. *Anticancer Drugs.* 1999;10(4):393–5. DOI:10.1097/00001813-199904000-00007
- Dunnill CJ, Al-Tameemi W, Collett A, et al. A Clinical and Biological Guide for Understanding Chemotherapy-Induced Alopecia and Its Prevention. *Oncologist.* 2018;23(1):84–96. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0263
- Komen MMC, Smorenburg CH, Nortier JWR, et al. Results of scalp cooling during anthracycline containing chemotherapy depend on scalp skin temperature. *Breast.* 2016;30:105–10. DOI:10.1016/j.breast.2016.09.007
- Komen MMC, van den Hurk CJG, Nortier JWR, et al. Prolonging the duration of post-infusion scalp cooling in the prevention of anthracycline-induced alopecia: a randomised trial in patients with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Supportive Care Cancer.* 2019;27(5):1919–25. DOI:10.1007/s00520-018-4432-6
- Massey CS. A multicentre study to determine the efficacy and patient acceptability of the Paxman Scalp Cooler to prevent hair loss in patients receiving chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs.* 2004;8(2):121–30. DOI:10.1016/j.ejon.2003.10.006
- Vasconcelos I, Wiesske A, Schoenegg W. Scalp cooling successfully prevents alopecia in breast cancer patients undergoing anthracycline/taxane-based chemotherapy. *Breast.* 2018;40:1–3. DOI:10.1016/j.breast.2018.04.012
- Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer. *JAMA.* 2017;317(6):596–605. DOI:10.1001/jama.2016.20939
- van den Hurk CJ, Peerbooms M, van de Poll-Franse LV, et al. Scalp cooling for hair preservation and associated characteristics in 1411 chemotherapy patients – results of the Dutch Scalp Cooling Registry. *Acta Oncol.* 2012;51(4):497–504. DOI:10.3109/0284186X.2012.658966
- Gianotti E, Razzini G, Bini M, et al. Scalp Cooling in Daily Clinical Practice for Breast Cancer Patients Undergoing Curative Chemotherapy: A Multicenter Interventional Study. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2019;6(3):277–82. DOI:10.4103/apjon.apjon\_4\_19
- Bajpai J, Kagwade S, Chandrasekharan A, et al. Randomised controlled trial of scalp cooling for the prevention of chemotherapy induced alopecia. *Breast.* 2020;49:187–93. DOI:10.1016/j.breast.2019.12.004
- Полежаева И.С., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. Опыт применения гипотермии волосистой части кожи головы для профилактики алопеции при проведении химиотерапии. *Сибирский онкологический журнал.* 2017;16(2):66–70 [Polezhaeva IS, Starceva Zha, Goldberg VE, Popova NO. Experience of scalp cooling for prevention of chemotherapy-induced hair loss. *Siberian Journal of Oncology.* 2017;16(2):66–70 (in Russian)]. DOI:10.21294/18144861-2017-16-2-66-70
- Сафина С.З., Мухамедьярова Г.К., Хайруллин И.И. Опыт применения системы глубокой управляемой гипотермии волосистой части головы для профилактики алопеции в процессе химиотерапии. *Поволжский онкологический вестник.* 2018;1(33):42–4 [Safina SZ, Mukhamediarova GK, Khayrullin II. Chemotherapy-induced hair loss preventing system approbation results. *Oncology Bulletin of the Volga Region.* 2018;1(33):42–4 (in Russian)].
- Silva G, Moreira R, Gimenes D, et al. Abstract P6-11-06: Efficacy of Scalp Cooling in Preventing Chemotherapy-Induced Alopecia in Breast Cancer Patients: A Retrospective, Comprehensive Review of 330 Cases of Brazil. *Cancer Res.* 2018;78(Suppl. 4):P6-11-06-P6-11-06. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS17-P6-11-06
- Kurbacher CM, Kurbacher A, Herz S, et al. Abstract P6-11-14: Safety and effectiveness of sensor-controlled scalp cooling to prevent alopecia in primary breast cancer patients receiving neoadjuvant or adjuvant epirubicin, taxanes, or both. *Cancer Res.* 2018;78(Suppl. 4):P6-11-14-P6-11-4. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS17-P6-11-14
- Кузьмина Н.В., Павлова Е.А., Шаржанова Н.А. Опыт применения охлаждения волосистой части головы аппаратом Орбис в период химиотерапии с целью профилактики алопеции. В: Современное состояние диагностики и лечения злокачественных новообразований: материалы Межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию АУ «РКОД» Минздрава Чувашии. Чебоксары: ЧГУ им. И.Н. Ульянова: РКОД МЗ Чувашской Республики, 2021; с. 296–301 [Kuz'mina NV, Pavlova EA, Sharzhanova NA. Opyt primeneniia okhlazhdeniia volosistoi chasti golovy apparatom Orbis v period khimioterapii s tsel'iu profilaktiki alopetsii. In: Sovremennoe sostoianie diagnostiki i lecheniia zlokachestvennykh novoobrazovaniia: materialy Mezhtregion. nauch.-prakt. konf., posviashch. 75-letiiu AU «RKOD» Minzdrava Chuvashii. Cheboksary: ChGU im. I.N. Ul'ianova: RKOD MZ Chuvashskoi Respubliki, 2021; s. 296–301 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Лучевые повреждения органов и тканей: механизмы возникновения, методы их профилактики и лечения

Д. А. Балаева<sup>1,2</sup>, Д. С. Романов<sup>1-3</sup>, О. П. Трофимова<sup>4,5</sup>, З. З. Гаджибабаева<sup>1</sup>, Ю. Ю. Горчак<sup>1</sup>, Г. А. Гаряев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница “РЖД-Медицина” ОАО “РЖД”, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В современной медицине метод лучевой терапии (ЛТ) представляет собой один из основных способов лечения онкологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 70% пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями нуждаются в проведении ЛТ на том или ином этапе лечения. Разработка и совершенствование методов ранней диагностики злокачественных опухолей, развитие мультимодальной терапии онкологических больных, включающей хирургическое вмешательство, новые схемы лекарственного лечения, современные методики конформной 3D-ЛТ и протонной терапии позволили достоверно улучшить результаты лечения больных, повысить продолжительность их жизни. Современная ЛТ – высокотехнологичная цепь последовательного использования сложных технических приборов, математических расчетов для разрушения опухоли без оказания негативного влияния на окружающие нормальные ткани. У некоторых больных развиваются лучевые повреждения нормальных органов и тканей, которые снижают качество их жизни. Профилактика их возникновения и лечение являются актуальными проблемами современной онкологии. В статье рассматриваются патогенез и механизм развития общих и местных лучевых реакций, а также методы лечения и профилактики некоторых из них. Для систематического обзора в процессе поиска информации использованы три электронные базы данных, включая PubMed, Cochrane и Embase, а также работы российских радиотерапевтов.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, побочные эффекты лучевой терапии, лучевой ректит, лучевой миелит, лучевой цистит, лучевая алопеция, пневмофиброз, лучевой пневмонит, лучевой эзофагит, лучевой гепатит, лучевой дерматит

**Для цитирования:** Балаева Д. А., Романов Д. С., Трофимова О. П., Гаджибабаева З. З., Горчак Ю. Ю., Гаряев Г. А. Лучевые повреждения органов и тканей: механизмы возникновения, методы их профилактики и лечения. Современная Онкология. 2023;25(4):504–512.

DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202572

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Лучевая терапия (ЛТ) – это метод лечения ионизирующим излучением (ИИ), в результате чего происходит передача его энергии в ткани человека, которая длится доли секунды и приводит к цепи биофизических, морфологических и функциональных изменений в клетках и тканях. ЛТ применяются в лечении больных онкологическими заболеваниями уже более 125 лет.

ЛТ больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) можно использовать как этап комплексного или комбинированного лечения с радикальной или паллиативной целью. В зависимости от целей лечения, локализации опухоли, стадии заболевания применяют различные способы ЛТ: дистанционную ЛТ, брахитерапию (внутриканевую, внутрисполостную, аппликационную), внутреннее облучение (<sup>131</sup>I, <sup>89</sup>Sr, <sup>153</sup>Sa) или их комбинацию [1].

Несмотря на то что совершенствование техники проведения ЛТ способствовало резкому сокращению общего числа выраженных побочных эффектов последней, большинство

пациентов по-прежнему сталкиваются с токсичностью различной степени в результате ее проведения. Изменения органов и тканей в ходе проведения ЛТ или после нее обычно носят локальный – проявляющийся в зоне облучения – характер. Могут иметь место и симптомы, связанные с интоксикацией организма продуктами распада опухоли.

Лучевые повреждения (ЛП) подразделяют на *ранние*, развивающиеся в процессе ЛТ или в ближайшие 3 мес после нее, и *поздние*, наблюдающиеся в зоне полей облучения спустя 3 мес и более после ЛТ или комбинированного лечения. Данное ограничение установлено в соответствии с результатами радиобиологического исследования, показавшего, что 90 дней – это крайний срок восстановления сублетально поврежденных клеток [2].

Для определения степени выраженности ЛП применяют классификацию радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению онкологических заболеваний (RTOG/EORTC) и критерии токсичности NCI CTCAE V5.0 [3].

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Балаева Даяна Арсеновна** – ассистент каф. онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения ЧУЗ «ЦКБ “РЖД-Медицина” ОАО “РЖД”. E-mail: daianakhlant@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9106-5277

**Романов Денис Сергеевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», зав. радиотерапевтическим отделением ЧУЗ «ЦКБ “РЖД-Медицина” ОАО “РЖД”, зам. ген. дир. по научной деятельности ООО «Центр инновационных медицинских технологий». E-mail: romanovronc@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3942-4102

**Трофимова Оксана Петровна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-7204-370X

✉ **Daiana A. Balaeva** – Assistant, Russian University of Medicine, Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine”. E-mail: daianakhlant@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9106-5277

**Denis S. Romanov** – Cand. Sci. (Med.), Russian University of Medicine, Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine”, Center for Innovative Medical Technologies. E-mail: romanovronc@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3942-4102

**Oxana P. Trofimova** – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7204-370X

# Radiation injuries of organs and tissues: mechanisms of occurrence, methods of prevention and treatment: A review

**Daiana A. Balaeva**<sup>1,2</sup>, **Denis S. Romanov**<sup>1-3</sup>, **Oxana P. Trofimova**<sup>4,5</sup>,  
**Zarina Z. Gadzhibabaeva**<sup>1</sup>, **Yury Yu. Gorchak**<sup>1</sup>, **Garia A. Gariaev**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Center for Innovative Medical Technologies, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

## Abstract

In modern medicine, radiation therapy (RT) is one of the main therapies for cancer. According to the World Health Organization, about 70% of patients diagnosed with cancer require RT at some stage of treatment. Development and improvement of methods for early diagnosis of cancers, multimodal therapy for cancer patients, including surgical intervention, new drug treatment regimens, modern methods of conformal 3D-RT and proton therapy significantly improved the treatment outcomes of patients and increased their life expectancy. Modern RT is a high-tech chain of sequential use of complex technical devices and mathematical calculations to destroy the tumor without adversely affecting the surrounding normal tissues. Some patients develop radiation injuries to normal organs and tissues that reduce their quality of life. Prevention and treatment of such injuries are urgent problems of modern oncology. The article addresses the pathogenesis and mechanism of the development of systemic and local radiation responses, as well as methods of treatment and prevention of some of them. Three electronic databases, including PubMed, Cochrane and EMBASE, and Russian radiotherapists' publications, were used for systematic review in the information retrieval process.

**Keywords:** radiation therapy, side effects of radiation therapy, radiation proctitis, radiation myelitis, radiation cystitis, radiation alopecia, pneumofibrosis, radiation pneumonitis, radiation esophagitis, radiation hepatitis, radiation dermatitis

**For citation:** Balaeva DA, Romanov DS, Trofimova OP, Gadzhibabaeva ZZ, Gorchak YuYu, Gariaev GA. Radiation injuries of organs and tissues: mechanisms of occurrence, methods of prevention and treatment: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):504–512. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202572

В настоящее время радиотерапевты при планировании программ лучевого воздействия ориентируются на данные QUANTEC для минимизации дозы на органы риска [4]. Помимо них в лечении пациентов с ЛП принимают участие врачи других профильных специальностей, в частности терапевты, гастроэнтерологи, дерматологи, урологи, колопроктологи, пульмонологи и др. Повреждающее действие ЛТ на каждый конкретный орган и организм в целом определено в ходе освоения различных методов ЛТ, которые ценны для предупреждения ЛП во время проведения лечения, а также для выбора тактики их лечения.

## Влияние ИИ на органы и ткани

Применение ИИ в терапии онкологических заболеваний стало революционным прорывом в конце XIX – начале XX в., а в настоящее время ЛТ остается эффективным средством борьбы с ЗНО. Однако развитие ЛП здоровых органов и тканей может снизить эффективность ЛТ.

Одной из проблем в ЛТ является гетерогенность опухолей, что проявляется различиями в их чувствительности к ИИ, хотя приведенный фактор нивелирует возможности локального подведения высокой дозы к опухоли с помощью методик стереотаксической ЛТ. Необходимо учитывать фактор индивидуальной чувствительности организма к действию ИИ, а также общие закономерности биологического ответа на него.

Развитие современной ЛТ идет в двух основных направлениях: оптимизация инструментально-аппаратной части, что способствует повышению качества распределения дозы и точности ее подведения к опухоли, и совершенствование

лекарственной радиомодификации, что позволяет повысить чувствительность клеток опухоли к ЛТ и минимизировать риск развития ЛП. Основной мишенью ИИ является ДНК, обеспечивающая хранение, передачу и реализацию генетической программы развития и функционирования живых организмов. След заряженной частицы, например электрона, может проходить через ДНК и ионизировать ее напрямую (прямое действие) или ионизировать близлежащие молекулы воды, тем самым создавая высоко реактивные гидроксильные радикалы, которые могут диффундировать к ДНК и вступать в реакцию с мишенью. Другие водные свободные радикалы и активные формы кислорода менее важны для создания летальных повреждений ДНК [5]. Химические реакции в ДНК, вызванные либо прямой ионизацией, либо косвенно радикалами, могут повредить основание, разорвать сахарофосфатный остов, что приведет к одно- или двухцепочечному разрыву ДНК. При дозе рентгеновского излучения 1 Грей (Гр) в клетке индуцируется около 3000 поврежденных оснований, 1000 одно- и 40 двухцепочечных разрывов [6]. Тем не менее повреждение оснований и одноцепочечные разрывы не столь значимы для выживания клеток, поскольку все они восстанавливаются с помощью высокоэффективного механизма репарации оснований [7]. Даже подавляющее большинство двухцепочечных разрывов, вызванных излучением с низкой линейной передачей энергии, также восстанавливается. Только небольшая часть (<5%) подобных разрывов не может быть восстановлена из-за их более высокой сложности и представляет собой наиболее серьезное повреждение ДНК после облучения, приводящее к гибели клеток, старению,

## Информация об авторах / Information about the authors

**Гаджибаева Зарина Замировна** – ординатор каф. онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0009-0006-5243-7142

**Горчак Юрий Юльевич** – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-4818-0093

**Гаряев Гаря Анатольевич** – врач-радиотерапевт радиотерапевтического отд-ния ЧУЗ «ЦКБ "РЖД-Медицина" ОАО "РЖД". ORCID: 0009-0004-7743-7355

**Zarina Z. Gadzhibabaeva** – Resident, Russian University of Medicine. ORCID: 0009-0006-5243-7142

**Yury Yu. Gorchak** – Cand. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0002-4818-0093

**Garia A. Gariaev** – radiotherapist, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine". ORCID: 0009-0004-7743-7355

мутациям или нестабильности генома. За последние 20 лет знания о клеточных путях, которые активируются в ответ на ИИ, расширились, однако полное понимание всей сети взаимодействий и регуляторных механизмов, которые определяют выживаемость клетки и ее гибель, все еще отсутствует.

На основе современных знаний можно разработать новые терапевтические подходы с использованием весьма перспективных препаратов для радиосенсибилизации опухолевых клеток, а также методы защиты клеток нормальных тканей от повреждения ИИ, чего можно достичь путем индукции выживания, пролиферации, самообновления и дифференцировки, остановки клеточного цикла или подавления апоптоза [8]. Объединение обоих подходов должно создать еще больше возможностей для расширения терапевтических стратегий ЛТ как части успешного мультимодального лечения рака.

### Общая лучевая реакция

Общая лучевая реакция (ОЛР) организма связана не только с прямым действием излучения, но и с интоксикацией продуктами распада опухоли, неизбежно попадающими в общий кровоток, а также с непосредственным повреждением клеточных структур органов. Выраженность ОЛР зависит от области и ритма облучения, интегральной поглощенной дозы. Клиническое проявление ОЛР характеризуется нарушением функции центральной нервной системы (эмоциональная лабильность, головная боль, головокружение, депривация сна) [9].

ОЛР нередко клинически не ярко выражены, соответственно, большое значение для их оценки имеют изменения со стороны показателей крови. При небольших интегральных поглощенных дозах в организме определяется снижение числа нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов, моноцитов, иногда небольшая эозинофилия, тромбоцитопения. Для контроля показателей крови во время проведения ЛТ рекомендуется производить клинический анализ крови 1 раз в 5–7 дней.

После проведения ЛТ полного восстановления организма следует ожидать через 3–8 мес. Для предупреждения и лечения ОЛР рекомендуют сбалансированный рацион с достаточным содержанием белков, жиров, углеводов и витаминов, насыщенный питьевой режим, в некоторых случаях применяют стимуляторы лейкопоза, антигистаминные, противовоспалительные препараты.

### ЛЭ и энтерит

Радиоиндуцированный эзофагит обычно является побочным эффектом ЛТ, проводимой пациентам со злокачественными заболеваниями пищевода, легких, опухолями средостения, опухолями головы и шеи, раком молочной железы (РМЖ) и мн. др. Свой вклад в развитие эзофагита вносит и химиотерапия (ХТ), т.к. в лечении многих ЗНО проводится одновременное химиолучевое лечение или этап ЛТ осуществляется после нескольких циклов индукционной лекарственной терапии. Симптомы лучевого эзофагита (ЛЭ) могут появиться через 2–3 нед после начала ЛТ, наиболее частые из которых – боль в горле или за грудиной, дисфагия, затруднения при глотании, боли при прохождении пищи [10]. На фоне повреждения слизистой оболочки пищевода нередко возникают бактериальные и грибковые поражения. Возникновение инфекции связано с иммунным статусом организма и наличием у пациента сопутствующих заболеваний [11]. Сообщается о связи между дозой, подведенной к пищеводу ( $\geq 35$  Гр), и клинически значимым острым ЛЭ [12]. В некоторых клиниках до начала одновременной химиолучевой терапии больных с опухолями пищевода накладывается превентивная гастростома для исключения прохождения пищи по пищеводу. ЛЭ нередко может сопровождаться такими осложнениями, как изъязвление слизистой, перфорация и образование трахеопищеводного свища, что наблюдается у существенно ослабленных пациентов и при одновременном химиолучевом лечении или

последовательной ХТ и ЛТ с такими препаратами, как доксорубицин, блеомицин, циклофосфамид, винкристин, актиномицин [13–15]. Профилактику развития ЛЭ обеспечивают коррекция диеты пациента (механически и химически щадящая диета), прием ингибиторов протонной помпы. Для лечения острого ЛЭ используют препараты для восстановления слизистой, анальгетики [16].

По данным Л. И. Коротковой и соавт. (2011 г.), 49 больных раком легкого при проведении химиолучевой терапии для профилактики развития и лечения острого эзофагита принимали смесь масел и препарат Колетекс-гель-ДНК-Л, что позволило значительно снизить частоту ЛЭ 3-й степени [17].

В некоторых исследованиях сообщалось об осложнениях со стороны слизистой пищевода, возникающих через 10 лет после завершения ЛТ [18]. Наиболее частым поздним ЛП со стороны пищевода является фиброз тканей, приводящий к образованию стриктур пищевода, частота возникновения которых дозозависима и составляет менее 2% при дозах менее 50 Гр. По данным L. Coia и соавт. (1995 г.), медиана времени от проведенного лечения до развития стриктуры пищевода составляет 6 мес [19]. Формирование стриктур может потребовать эндоскопической дилатации.

Необходимо знать меры профилактики возникновения и методы лечения ЛЭ, т.к. клинические проявления существенно нарушают качество жизни пациента.

Радиационно-индуцированное поражение тонкой кишки, чувствительной к ЛТ, может привести к повреждению кишечной стенки с инвалидизирующими функциональными последствиями и длительным снижением качества жизни пациентов. Лучевую энтеропатию, наблюдающуюся в 60–80% случаев у пациентов при проведении радиотерапии на органы малого таза и брюшной полости, обычно классифицируют как раннюю (острую), возникающую во время ЛТ или в течение 3 мес после нее, и позднюю, проявляющуюся более чем через 3 мес после завершения ЛТ. Основными факторами риска развития лучевого энтерита являются доза облучения и режим фракционирования, объем облучаемого тонкого кишечника. Считается, что предшествующие хирургические вмешательства на органах брюшной полости повышают риск развития лучевого энтерита из-за развития спаечного процесса и возможного фиксированного положения кишечника в области облучения [20]. Согласно данным M. Hale (2020 г.), к другим факторам риска, связанным с пациентом, относятся гипертоническая болезнь и сахарный диабет, лечение которых должно быть оптимизировано до начала ЛТ [21]. Основа лечения лучевого энтерита – симптоматическая терапия, включающая прием спазмолитиков и противорвотных, противодиарейных средств, снижающих тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника, таких как лоперамид (Имодиум, Лопедиум) и другие препараты. Необходимо помнить о режиме дозирования – взрослым при острой диарее первая доза составляет 4 мг, затем – по 2 мг после каждого акта дефекации в случае наличия жидкого стула. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 12 мг<sup>1</sup>. Кроме того, нужно соблюдать питьевой режим в связи с возможным обезвоживанием.

Опиоидные анальгетики выполняют двойную функцию: снижают моторику кишечника и одновременно обеспечивают анальгезию. Пациенты, резистентные к подобной терапии, с обильной диареей или мальабсорбцией могут нуждаться в стационарном лечении для обеспечения инфузионной терапии электролитами и парентеральным питанием [21]. Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований, в ходе которых изучены пробиотики и диарея после ЛТ, показал, что пероральные пробиотики могут оказывать благоприятное воздействие с точки зрения снижения частоты возникновения диареи [22]. Однако включенные исследования являлись весьма неоднородными, а в настоящее время нет достаточных оснований рекомендовать про- или пребиотики в качестве профилактического или спасительного средства при лучевом энтерите.

<sup>1</sup> Лоперамид. Инструкция по медицинскому применению препарата. Режим доступа: [https://www.vidal.ru/drugs/loperamide\\_\\_12732](https://www.vidal.ru/drugs/loperamide__12732). Ссылка активна на 15.10.2023.

## ЛП легочной ткани

Радиационно-индуцированное поражение легких является частым осложнением ЛТ и включает в себя все проявления лучевой легочной токсичности.

*Ранние ЛП легких – пульмониты* (пневмониты) – могут быть с клиническими симптомами или без них. Пульмониты обычно проявляются в виде острого воспаления легочного сегмента или доли легкого, объем которых часто превышает размеры поля облучения.

Остаточные стабильные лучевые изменения в легких называются пневмофиброзом. *Лучевые пневмофиброзы* всегда топографически соответствуют применявшимся полям облучения и характеризуются хроническим течением [23].

Точная толерантная доза для нормальной легочной ткани окончательно не установлена, но, согласно результатам многих исследований, она составляет 20–30 Гр [24].

В настоящее время радиотерапевты при планировании программ лучевого воздействия ориентируются на данные QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic), согласно которым объем легких, получивший дозу 20 Гр (V20), не должен превышать 30%. В данном случае вероятность развития пульмонита с клиническими симптомами будет составлять менее 20% [25].

С появлением новых видов ЛТ, таких как стереотаксическая ЛТ (SBRT) и ЛТ с модулированием интенсивности (IMRT), доставка дозы к опухоли и окружающим тканям стала более точной (более конформное лечение), что позволило снизить частоту развития легочной токсичности. По данным J. Nuyman и соавт. (2016 г.), несмотря на успехи стереотаксической ЛТ, частота возникновения лучевых пневмонитов при ее использовании у больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого 1-й степени отмечена в 19% случаев [26]. При этом стоит заметить, что ЛР тяжелой степени встречаются относительно редко и отмечены лишь в некоторых исследованиях [27]. Согласно последним данным, частота клинически значимого радиационно-индуцированного поражения легких наиболее высока у больных раком легкого (5–25%), лимфомой с поражением лимфатических узлов средостения (5–10%) и РМЖ (1–5%) [28].

Наличие или отсутствие определенных факторов риска, которые разделяются на внешние и внутренние, может значительно повлиять на выраженность явлений лучевой токсичности. К внешним факторам риска относят неравномерное и критическое распределение дозы на объем легкого, локализацию опухоли в нижней доле легкого, большой объем опухоли, комбинацию ЛТ с ХТ, повторное облучение. К внутренним факторам риска, связанным с самим больным, относят возраст старше 50 лет, наличие аутоиммунных заболеваний, интерстициальную болезнь легких, а также хроническую obstructивную болезнь легких [29, 30]. Данные о влиянии курения на частоту возникновения ЛР противоречивы. Так, согласно исследованию S. Johansson и соавт. (1998 г.), лучевой пневмонит возникал чаще всего именно у некурящих пациентов, получавших ЛТ в связи с РМЖ и раком пищевода [31]. Считается, что толерантность легочной ткани к повреждающему действию ЛТ может повышаться вследствие гипоксии и иммуносупрессивного действия, вызванного курением [32].

Лечение пульмонита без клинических симптомов и выявляющегося только в виде сгущения легочного рисунка на рентгеновских снимках обычно не требуется. Возможно применение пентоксифиллина по 400 мг 2 раза в день в течение 1–2 мес. Целесообразны проведение контрольной рентгенографии легких, определение показателей крови.

Лечение симптомного пульмонита (кашель, одышка, затруднение дыхания) требует применения высоких доз преднизолона (1 мг на 1 кг веса в день с распределением дозы на 2–3 приема не менее 10 дней, но не более 6 нед, с постепенным снижением дозы препарата в зависимости от состояния больного), а при признаках присоединения инфекции целесообразно принимать антибиотики, проводить ежедневную контрольную рентгенографию легких, выполнять

общий анализ крови, тестирование DLCO – диффузионной способности легких.

При ухудшении состояния пациента необходимо рассмотреть целесообразность госпитализации, увеличить суточную дозу метилпреднизолона до 2–4 мг на 1 кг веса в день, назначить антибиотикотерапию, а при необходимости – оксигенотерапию [33]. Для пациентов с более легкой клинической симптоматикой существует возможность применения нестероидных противовоспалительных препаратов или ингаляционных стероидов [34], а также других иммуносупрессивных препаратов (азатиоприн, циклоспорин) [35]. Перспективным вариантом терапии лучевого фиброза является применение пирфенидона – пероральной синтетической молекулы, обладающей антифибротическим, антиоксидантным и противовоспалительным действиями. Пирфенидон ингибирует TGF- $\beta$ 1, и его успешно применяли в клинических исследованиях для лечения идиопатического фиброза легких [36].

## ЛЦ и ректит

Несмотря на совершенствование методов ЛТ для лечения опухолей органов малого таза (предстательной железы, прямой кишки, мочевого пузыря – МП, тела, шейки матки и др.), число зарегистрированных случаев радиоиндуцированных циститов и ректитов не снижается. Необходимо отметить, что изолированные поражения одного из приведенных органов встречаются редко и в большинстве случаев носят сочетанный характер [37]. Факторами риска развития ЛП прямой кишки и МП являются ранее перенесенные заболевания органов брюшной полости (дизентерия, брюшной тиф, хронический колит, холецистопанкреатит), мочевыводящих путей, а также хронические заболевания (сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипертоническая болезнь) [38–40]. Такие критические органы, как МП и прямая кишка, также подвергаются опосредованному воздействию ИИ.

Клинические признаки ректита и лучевого цистита (ЛЦ) могут проявиться в процессе лечения пациента и в дальнейшем беспокоить его достаточно долго (нередко на протяжении 6–24 мес) [41]. Считается, что ЛП слизистой МП и прямой кишки встречается у 15–50% пациентов при подведении дозы более 50 Гр в течение 5 нед на опухоли малого таза [42–44]. Для снижения частоты развития цистита при проведении курса ЛТ у больных раком предстательной железы важно соблюдать правило проведения предлучевой подготовки и самих сеансов ЛТ при наполненном МП, что снижает объем МП, попадающего в зону облучения.

Основные клинические проявления ЛЦ представлены частыми болезненными позывами к мочеиспусканию, тянущими болями внизу живота, при выраженном воспалительном процессе – появлениями симптомов интоксикации (повышение температуры, недомогание), а также макрогематурией. При проявлении симптомов радиационно-индуцированного цистита показано применение уросептических препаратов, спазмолитиков, проведение антибактериальной терапии. Однако современная концепция лечения больных интерстициальным циститом во главу угла ставит не эрадикацию возбудителя, а воздействие непосредственно на воспаление и, следовательно, на купирование симптомов заболевания нижних мочевыводящих путей [45, 46]. Одним из актуальных методов лечения ЛЦ является внутривезикулярное введение гидрогелевого материала в качестве сопроводительной терапии во время курса облучения. В лечении острых ЛЦ основным моментом является восстановление функции покровного эпителия (уротелия) стенки МП. Лечение ЛЦ 0,1% гиалуронатом натрия имеет ряд преимуществ, в частности оно позволяет уменьшить частоту и степень выраженности ЛП со стороны слизистой оболочки МП [47]. Применение местной терапии позволяет сохранить одно из основных свойств МП – его объем, а также улучшить качество жизни пациентов [48].

Клинические проявления лучевого ректита характеризуются наличием патологических примесей в кале: слизи, крови, нерегулярным стулом (возможны запоры и диарея), метеоризмом, болевым синдромом (периодическим или постоянным)

разной интенсивности и локализации (внизу живота, в области промежности), усиливающимся при акте дефекации. Основными методами профилактики лучевого ректита являются соблюдение механически щадящей диеты, а также местные методы терапии – суппозитории, гели. Для профилактики развития лучевых ректитов хорошие результаты демонстрирует препарат Колегель с деринатом. По данным некоторых исследований, введение 20 мл данного препарата в виде микроклизм с первого дня проведения ЛТ у 286 больных местно-распространенным раком прямой кишки позволило завершить курс химиолучевой терапии без выраженных ЛР у 73% больных, токсические реакции 1–2-й степени отмечены у 27% больных. Деринат относится к универсальным метаболическим модуляторам, который обладает универсальным общебиологическим действием, нормализует иммунный статус, усиливает регенерацию тканей [49].

Лечение лучевого ректита является комплексным и длительным, включающим прием пробиотиков, спазмолитиков, продолжение местных обработок. В единичных случаях осложнения ЛТ приводят к необходимости выполнения реконструктивных хирургических операций и инвалидизации пациентов. Показаниями к хирургическому лечению являются стенозы кишки, свищи, рецидивирующие профузные кровотечения. Альтернативой хирургическому лечению и, соответственно, сопутствующих ему осложнений у больных с эрозивно-геморрагическим и геморрагическим ректитом при неэффективности консервативной терапии может быть методика химического прижигания слизистой 1–2,5% водным раствором формальдегида [50, 51].

### Лучевой миелит

Неврологические осложнения, такие как миелит, являются очень редкими, но чрезвычайно опасными для качества жизни пациента побочными эффектами некоторых лекарственных методов лечения, таких как, например, иммунотерапия и ХТ ЗНО. ЛТ опухолей позвоночника (первичных и метастатических), опухолей мягких тканей, располагающихся вблизи позвонков, при превышении толерантной дозы на спинной мозг (50–55 Гр) также может быть причиной приведенного грозного осложнения. Многие исследования посвящены изучению возможного синергизма указанных двух методов лечения из-за их потенциальной возможности усиливать не только иммуномодулирующее действие друг друга с многообещающими результатами и безопасным профилем переносимости, но и повреждающее действие на спинной мозг [52]. По данной причине рассмотрение возможных способов профилактики и лечения миелита в настоящее время чрезвычайно актуально.

Лучевой миелит может проявляться в двух клинических вариантах – ранний, проявляющийся спустя период, составляющий от 6 нед до 6 мес после проведения ЛТ, и прогрессирующий, развивающийся более чем через 6 мес после ее завершения (чаще всего через 9–15 мес) [53, 54]. Клинически миелиты подразделяют на поперечный и продольно-распространенный. Поперечный миелит имеет место в том случае, если патологический очаг захватывал больше 1/2 поперечника спинного мозга и клинически проявляется парезом различной степени выраженности, проводниковыми чувствительными расстройствами с четкой поперечной границей, вегетативными нарушениями [55]. Продольно-распространенный миелит располагается по вертикальной оси спинного мозга на 3 сегмента и более, не имея четкой границ чувствительных нарушений [56]. Ранние миелопатии характеризуются двигательными нарушениями, атаксией и нарушением чувствительности с высокой вероятностью регрессии симптомов при правильном терапевтическом подходе. Поздние миелопатии протекают тяжелее и коррелируют с плохим прогнозом для восстановления функций, клинически проявляясь двигательными и чувствительными нарушениями различной степени выраженности, с возможным развитием синдрома Броун–Секара. Доказанного эффективного лечения миелопатии не существует, хотя некоторые стратегии могут привести к временному

и частичному улучшению, например стероидная терапия, гипербарическая оксигенация, антикоагулянты или антиангиогенные средства, нейробиотики, витамины группы В [57, 58]. Поскольку метод ЛТ в лечении онкологических заболеваний используется часто в сочетании с иммунотерапией, важно принимать во внимание потенциальный побочный эффект сочетания 2 методов лечения в виде миелопатии и активно применять возможные варианты ее устранения с обязательным привлечением специалистов-неврологов.

### Лучевой гепатит

Исследования с использованием различных видов ионизирующих излучений в широком диапазоне доз показали не только чувствительность печени к лучевому воздействию, но и значительные нарушения регенерационных процессов в органе. Ткань печени может подвергаться острому радиационному воздействию при ЛТ ЗНО гепатобилиарной системы и при облучении близкорасположенных опухолей [59, 60]. Веноокклюзионный процесс, лежащий в основе радиационно-индуцированного поражения печени, вызывает повышение давления в портальной системе, что может клинически проявляться в виде безжелтушной гепатомегалии, асцита, увеличения массы тела, утомляемости и повышения уровня щелочной фосфатазы [61]. Кроме того, может наблюдаться тромбоцитопения, вызванная секвестрацией селезенки вследствие портальной гипертензии. Приведенная совокупность клинических признаков считается классической формой радиационно-индуцированного заболевания печени [62, 63] и может проявиться уже через 2 нед и продолжаться в течение 6 мес и более после лечения [64]. В настоящее время общепринятым способом лечения радиационного поражения печени является попытка полностью избежать его путем ограничения объема здоровой печени (700 см<sup>3</sup>), подвергающейся потенциально опасным для органа дозам излучения. Также разрабатывается стратегия на основе ингибирования фиброза печени вследствие подобного воздействия [64].

Несмотря на достижения в понимании биологических механизмов, участвующих в развитии радиационно-индуцированного поражения печени, и выявлении специфических клинических синдромов, прогностических факторов и дозиметрических параметров, связанных с повышенным риском токсичности, приведенная патология остается объектом серьезного клинического исследования для онкологов. Развитие медицинских технологий позволяет планировать ЛТ с учетом локализации ЗНО, анатомии, особенностей функции печени и факторов риска пациента, что в конечном итоге обеспечивает индивидуализированное лучевое лечение.

### Лучевая алопеция и радиодерматит

Частота и тяжесть кожных реакций (КР) во время ЛТ зависят от факторов, связанных с методом лечения, таких как энергия, доза, использование тканеэквивалентного болуса во время ее проведения, продолжительность лечения, а также от применения сочетанных методик лечения, таких как ХТ, и индивидуальных факторов чувствительности. Радиационно-индуцированные повреждения кожи согласно классификации RTOG/EORTC имеют 5 степеней выраженности – от 0 до 4. Клинические проявления: *при 1-й степени* – фолликулярная, слабая или неотчетливая эритема, потеря волос, сухая десквамация кожи, сниженное потоотделение; *при 2-й степени* – яркое покраснение кожи, ее легкое травмированное, очаговый влажный эпидермит с десквамацией, умеренный отек; *при 3-й степени* – сливной влажный эпидермит за пределами кожных складок, отек кожи, оставляющий ямку после надавливания; *при 4-й степени* – изъязвление, кровотечения, некроз кожи. Кожные побочные эффекты включают острый и хронический радиодерматит и алопецию [3].

Радиационно-индуцированный дерматит (лучевой дерматит – ЛД, радиационно-индуцированные КР или радиационное поражение) также является значимым побочным эффектом воздействия ИИ на кожу в ходе лечения онкологических заболеваний. Клинически ЛД характеризуется развитием

одной из форм ЛП кожных покровов, включая эритему, сухую или влажную десквамацию [65]. Подобные КР могут стать причиной значительного снижения качества жизни онкологических пациентов, включая задержки в лечении и, что немаловажно, снижение эстетической привлекательности. В зависимости от стадии КР, вызванные облучением, часто характеризуются отеком, покраснением, пигментацией, фиброзом и изъязвлением кожи, представляя собой обратимые, излечивающиеся консервативными методами стадии, а также крайне тяжелые, поддающиеся только хирургическому лечению. Развитие кожной ЛР, как правило, происходит через 2–3 нед после начала лечения и может сохраняться до 4 нед после окончания ЛТ.

Факторы, влияющие на развитие ЛР, классифицируют на внутренние и внешние [66]. Внутренние факторы включают возраст пациента, общее состояние здоровья, этническое происхождение, сопутствующие заболевания, воздействие ультрафиолетового излучения, локализацию опухоли и генетические факторы. К внешним факторам относят дозу, объем и фракционирование облучения, применение радиосенсибилизаторов, а также комбинацию ЛТ и ХТ. Профилактические стратегии в борьбе с ЛД включают минимизацию раздражения для облучаемого участка кожных покровов, применение средств, превентивно воздействующих на кожные покровы в зоне облучения. Уменьшение раздражения обычно достигается определенными режимами гигиены, основанными на минимизации трения, уменьшении частоты мытья кожи химическими средствами, а также укорочении времени пребывания под прямыми и непрямими ультрафиолетовыми лучами [67].

Стратегии лечения КР могут включать активное лечебное воздействие на любые участки покраснения кожи (эритема), сухого или влажного шелушения (десквамация) и различных изъязвлений с использованием местных средств по уходу. Эритема определяется как покраснение кожи, вызванное расширением капилляров. Сухая десквамация представляет собой отторжение наружных слоев кожи, а влажная возникает в том случае, когда кожа истончается, а затем начинает «мокнуть» в результате нарушения целостности эпителиального барьера. Для лечения острых кожных ран легкой степени – от поверхностных до неглубоких ожогов – или хронических ран применяют гидрогелевые или гидроколлоидные повязки. При применении гидроколлоида на участки ЛП кожи, особенно на участки влажной десквамации, в области контакта образуется мягкий гель, поддерживающий влажность поверхности кожной раны [68].

В клиническом исследовании F. Farhan и соавт. (2003 г.) на 76 больных проведено сравнение бетаметазоновой мази с плацебо для предотвращения острого радиотерапевтического дерматита. Результаты показали, что бетаметазоновая мазь способствует уменьшению кожных осложнений ЛТ [69]. Тритерпены, обнаруженные во многих видах растений, обычно присутствуют в части компонентов растительных масел. Подобные соединения содержат широкий спектр молекул, которые участвуют во многих биологических реакциях. Так, тритерпены могут способствовать пролиферации и миграции клеток, а также отложению коллагена, участвуя в репарации тканей [70, 71].

Следует отметить, что одним из наиболее обогащенных по содержанию последних является масло ши (масло карите), используемое в продуктах по уходу за кожей и косметике. Масло ши входит в состав линейки средств по уходу за кожей до, во время и после ЛТ, таких как Lipikar Syndet AP+, Cicaplast Baume B5, Lipikar Baume AP+m от La Roche-Posay. Предполагается, что такое вещество, как никотинамид, может способствовать восстановлению собственного синтеза меланина в меланоцитах при его нарушении (клинически заметной пигментации зоны облучения). Никотинамид обладает свойством предотвращать чрезмерный синтез меланина, стимулируемый внешними сигналами. В системе культивирования кератиноцитов и меланоцитов никотинамид, по-видимому, постоянно снижает количество меланина, доставляемого

в кератиноциты [72]. Никотинамид входит в состав липидорастворяющего крема Lipikar Syndet AP+, а также липидовосполняющего бальзама с противозудным и увлажняющим действием Lipikar Baume AP+m, снижая вероятность развития тяжело устранимой пигментации, возникающей в ходе проведения ЛТ. Супероксиддисмутаза (СОД) является высокоактивным ферментом, играющим фундаментальную роль в защите клеток от окислительного стресса, который обильно присутствует в компонентах кожи и ее придатках. СОД Cu/Zn (медь/цинк) кожи человека находится в цитоплазме кератиноцитов, где вырабатывается значительное количество клеточных активных форм кислорода [73]. Активность СОД Cu/Zn увеличивается после облучения, представляя собой реакцию на вызванный окислительный стресс, приобретая, соответственно, антиоксидантную функцию. Учитывая доказанную антиоксидантную роль фермента, применение средств, в состав которых входят указанные микроэлементы, широко распространено в настоящее время. Так, используемое онкологическими больными средство Cicaplast Baume B5 отвечает подобным требованиям.

Профилактическое применение средств, способствующих регенерации тканей, а также применение последних во время и после проведения ЛТ способствуют более раннему и мягкому восстановлению пациентов после лечения. Поскольку ЛР встречается у множества пациентов, подвергнутых ЛТ даже по поводу ранних стадий заболевания, ежедневные обработки крайне важны для восстановления функций кожных покровов и реабилитации пациентов с дальнейшим улучшением качества их жизни.

Нередким осложнением после проведения ЛТ является алоpecia – частичная или полная потеря волос. У онкологических больных алоpecia является одним из наиболее частых осложнений лечения основного заболевания. У пациентов, получающих ЛТ на область головного мозга, костей черепа, может развиваться временная алоpecia (в течение нескольких месяцев) [74]. Клиническая картина в данном случае представляет собой участки выпадения волос, границы которых часто четко очерчены полями облучения [75]. Кожа головы человека содержит примерно 100–150 тыс. волосяных фолликулов, расположенных в среднем на глубине 4 мм, с индивидуальным циклом для каждого фолликула [76]. Изменение любой части цикла роста волос может привести к аномальному росту или его отсутствию [77]. Временная алоpecia чаще всего возникает в течение 2–3 нед после начала радиационного воздействия и обычно проходит в течение 2–3 мес после завершения ЛТ [78]. Считается, что дозы, вызывающие необратимое выпадение волос, варьируют от более 5 Гр за одну фракцию до суммарных доз более 50–60 Гр с разовой дозой 1,8 или 2 Гр [76].

Для лечения радиационно-индуцированной алопции опробовано несколько доклинических подходов, однако лишь некоторые из них продемонстрировали клиническую пользу. Одни из иммуномодулирующих соединений теллура уменьшают тяжесть заболевания, но не предотвращают выпадение волос. Раствор растительной смеси для местного применения для лечения андрогенной алопции в настоящее время исследуется в отношении нормализации процесса апоптоза в клетках волосяных фолликулов при противораковом лечении. Среди вмешательств, доступных для профилактики выпадения волос в ходе проведения ХТ, наиболее широко используется охлаждение кожи головы. С недавних пор существует несколько методик охлаждения, используемых во время проведения ХТ, в частности шлемы или шапочки, наполненные охлаждающей жидкостью, классифицируемые как неавтоматические системы (требующие предварительной подготовки и периодической замены устройства медицинским персоналом) или как автоматизированные системы (оснащенные термостатом, который удерживает жидкость) [79]. Установлено, что для получения профилактического эффекта необходимо, чтобы кожа головы достигла подкожной температуры ниже 22°C, что эквивалентно кожной температуре 19°C [80].

Принимая во внимание значительное влияние алопеции на качество жизни пациента, необходимо расширить спектр исследований в отношении профилактики ее возникновения и лечения.

## Заключение

В настоящее время ЛТ является одной из основных методик лечения многих онкологических заболеваний, увеличивая шансы больных на выздоровление, достижение ремиссии, повышение продолжительности и качества жизни. Совершенствование технологий, разработка новых методик облучения, внедрение новых режимов фракционирования дозы позволяют решить основную задачу ЛТ – разрушение опухолевой ткани с минимальным повреждающим лучевым воздействием на окружающие здоровые ткани. Проблема реабилитации пациентов, получавших ЛТ или комбинированное с ХТ лечение, сохраняет свою актуальность, несмотря на совершенствование современных методов ЛТ. Излеченных пациентов становится все больше, а восстановление качества их жизни постепенно выходит на передний план их дальнейшей курации. Учитывая характер изменений тканей в зоне облучения, а именно глубокое угнетение репаративных процессов, изучение способов профилактики и лечения ЛП представляет одну из немаловажных целей в лечении онкологических пациентов.

**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

- Трофимова О.П., Ткачев С.И., Юрьева Т.В. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии. *Клиническая онкогематология*. 2013;6(4):355–64 [Trofimova OP, Tkachev SI, Yuryeva TV. Past and present of radiotherapy in management of malignancies. *Clinical Oncohematology*. 2013;6(4):355–64 (in Russian)].
- Трофимова О.П., Ткачев С.И., Иванов С.М., и др. Радиационно-индуцированные повреждения легких у больных раком молочной железы после органосохраняющего лечения. *Современная онкология*. 2015;1:39–43 [Trofimova OP, Tkachev SI, Ivanov SM, et al. Radiation-induced lung injury in breast cancer patients after breast conservation therapy. *Journal of Modern Oncology*. 2015;1:39–43 (in Russian)].
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341–6. DOI:10.1016/0360-3016(95)00060-C
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76 (Suppl. 3):S10–9. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754
- Herskind C, Westergaard O. Inactivation of a Single Eucaryotic Gene Irradiated in Vitro in Transcriptionally Active Chromatin Form. *Radiat Res*. 1986;106(3):331–44. DOI:10.2307/3576741
- Hall EJ, Giaccia A. J. Radiobiology for the Radiologist. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA. 2012.
- Prasad R, Beard WA, Batra VK, et al. A review of recent experiments on step-to-step “hand-off” of the DNA intermediates in mammalian base excision repair pathways. *Mol Biol (Mosk)*. 2011;45(4):586–600. DOI:10.1134/S0026893311040091
- Maier P, Hartmann L, Wenz F, Herskind C. Cellular Pathways in Response to Ionizing Radiation and Their Targetability for Tumor Radiosensitization. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):102. DOI:10.3390/ijms17010102
- Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ*. 2018;361:k1415. DOI:10.1136/bmj.k1415
- Nesheiwat Z, Akbar H, Kahloon A, Mahajan K. Radiation Esophagitis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- Mohamed AA, Lu XL, Mounmin FA. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:3585136. DOI:10.1155/2019/3585136
- Palma DA, Senan S, Oberije C, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(4):690–6. DOI:10.1016/j.ijrobp.2013.07.029
- Chowhan NM. Injurious effects of radiation on the esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(2):115–20.
- Day DW, Jass JR, Price AB, et al. Inflammatory disorders of the large intestine. Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology. 4th ed. Malden, MA: Blackwell Science Ltd. 2003. No. 50; P. 519–20.
- Greco FA, Brereton HD, Kent H, et al. Adriamycin and enhanced radiation resection in normal esophagus and skin. *Ann Intern Med*. 1976;85(3):294–8. DOI:10.7326/0003-4819-85-3-294
- Chiba T, Ohashi Y, Tsunoda N, et al. Radiation Esophagitis in a Patient with Oral Carcinoma and Bone Metastasis. *Case Rep Gastroenterol*. 2020;14(3):453–57. DOI:10.1159/000508930
- Корытова Л.И., Васильев Г.Л., Мус В.Ф., и др. Профилактика и лечение острых лучевых эзофагитов при химиолучевом лечении больных местно-распространенным раком легкого. *Российский биотерапевтический журнал*. 2011;10(4):9–12 [Korytova LI, Vasiliev GL, Mus VF, et al. Preventive and treatment acute radiation-induced esophagitis in patients with lung cancer, undergo combined chemo-radiotherapy. *Russian Journal of Biotherapy*. 2011;10(4):9–12 (in Russian)].
- Mahboubi S, Silber JH. Radiation-induced esophageal strictures in children with cancer. *Eur Radiol*. 1997;7(1):119–22. DOI:10.1007/s003300050123
- Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1213–36. DOI:10.1016/0360-3016(94)00419-L
- Kasibhatla M, Clough RW, Montana GS, et al. Predictors of severe gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy and interstitial brachytherapy for advanced or recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(2):398–403. DOI:10.1016/j.ijrobp.2005.12.008
- Hale MF. Radiation enteritis: from diagnosis to management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(3):208–14. DOI:10.1097/MOG.0000000000000632
- Liu MM, Li ST, Shu Y, Zhan HQ. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0178870. DOI:10.1371/journal.pone.0178870
- Трофимова О.П. Стратегия лучевой терапии в органосберегающем лечении больных раком молочной железы: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015 [Trofimova O. P. Strategia luchovey terapii v organsberegaishchem lechenii bol'nykh rakom molochnoy zhelezy: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow. 2015 (in Russian)].
- Gokula K, Earnest A, Wong LC. Meta-analysis of incidence of early lung toxicity in 3-dimensional conformal irradiation of breast carcinomas. *Radiat Oncol*. 2013;8:268. DOI:10.1186/1748-717X-8-268
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(Suppl. 3):S10–9. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754
- Nyman J, Hallqvist A, Lund JA, et al. SPACE – A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiation Oncol*. 2016;12(1):1–8. DOI:10.1016/j.radonc.2016.08.015
- Prezzano KM, Ma SJ, Hermann GM, et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer: A review. *World J Clin Oncol*. 2019;10(1):14–27. DOI:10.5306/wjco.v10.i1.14
- Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, et al. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. *Chest*. 2019;156(1):150–62. DOI:10.1016/j.chest.2019.03.033
- Chen H, Senan S, Nossent EJ, et al. Treatment-Related Toxicity in Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer and Coexisting Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(3):622–31. DOI:10.1016/j.ijrobp.2017.03.010
- Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, et al. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1149–56. DOI:10.1016/j.ijrobp.2011.03.005
- Johansson S, Bjerner L, Franzen L, Henriksson R. Effects of ongoing smoking on the development of radiation-induced pneumonitis in breast cancer and oesophagus cancer patients. *Radiation Oncol*. 1998;49(1):41–7. DOI:10.1016/s0167-8140(98)00064-4

32. Zhang X-J, Sun J-G, Sun J, et al. Prediction of radiation pneumonitis in lung cancer patients: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(12):2103-16. DOI:10.1007/s00432-012-1284-1
33. Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, et al. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):9. DOI:10.1186/s12890-020-01376-4
34. Henkenberens C, Janssen S, Lavae-Mokhtari M, et al. Inhalative steroids as an individual treatment in symptomatic lung cancer patients with radiation pneumonitis grade II after radiotherapy – a single-centre experience. *Radiat Oncol*. 2016;11:12. DOI:10.1186/s13014-016-0580-3
35. Rahi MS, Parekh J, Pednekar P, et al. Radiation-Induced Lung Injury-Current Perspectives and Management. *Clin Pract*. 2021;11(3):410-29. DOI:10.3390/clinpract11030056
36. Wu W, Qiu L, Wu J, et al. Efficacy and safety of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021;11(12):e050004. DOI:10.1136/bmjopen-2021-050004
37. Сычева И.В., Пасов В. В. Лучевые повреждения органов малого таза после лечения ранних стадий рака предстательной железы (обзор литературы). *Радиация и риск*. 2014;23(4):99-115 [Sycheva IV, Pasov VV. Luchevye povrezhdeniya organov malogo taza posle lecheniya rannikh stadii raka predstatel'noi zhelezy (obzor literatury). *Radiatsiya i risk*. 2014;23(4):99-115 (in Russian)].
38. Johnston MJ, Robertson GM, Frizelle FA. Management of late complications of pelvic radiation in the rectum and anus: a review. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(2):247-59. DOI:10.1007/s10350-004-6530-4
39. Kennedy GD, Heise C.P. Radiation colitis and proctitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007;20(1):64-72. DOI:10.1055/s-2007-970202
40. Cotti G, Seid V, Araujo S, et al. Conservative therapies for hemorrhagic radiation proctitis: a review. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2003;58(5):284-92. DOI:10.1590/s0041-87812003000500008
41. Zwaans BMM, Lamb LE, Bartolone S, et al. Cancer survivorship issues with radiation and hemorrhagic cystitis in gynecological malignancies. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(10):1745-51. DOI:10.1007/s11255-018-1970-2
42. DeVita VT, Hellman S, Rosenber SA. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia, New York: Lippincott Williams and Wilkins Press, 2008.
43. Fuccio L, Frazzoni L, Guido A. Prevention of pelvic radiation disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6(1):1-9. DOI:10.4292/wjgpt.v6.i1.1
44. Zimmerer T, Böcker U, Wenz F, Singer MV. Medical prevention and treatment of acute and chronic radiation induced enteritis – is there any proven therapy? A short review. *Z Gastroenterol*. 2008;46(5):441-8. DOI:10.1055/s-2008-1027150
45. Lopez SR, Mangir N. Current standard of care in treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Ther Adv Urol*. 2021;13:17562872211022478. DOI:10.1177/17562872211022478
46. Colemeadow J, Sahai A, Malde S. Clinical Management of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Review on Current Recommendations and Emerging Treatment Options. *Res Rep Urol*. 2020;12:331-43. DOI:10.2147/RRU.S238746
47. Peng YC, Yueh-Hsia Chiu S, Feng M, Liang CC. The effect of intravesical hyaluronic acid therapy on urodynamic and clinical outcomes among women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(6):922-6. DOI:10.1016/j.tjog.2020.09.021
48. Кульченко Н.Г. Лечение острых лучевых циститов у женщин. *Трудный пациент*. 2017;15(8-9):22-3 [Kulchenko NG. Treatment of Acute Radiation Cystitis in Women. *Tрудnyi patsient*. 2017;15(8-9):22-3 (in Russian)].
49. Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Барсуков Ю.А., и др. Применение комплекса «Колегель» в комбинированной терапии рака прямой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;116(4):77-82 [Oltarzhenskaya ND, Korovina MA, Barsukov YA, et al. Application of „Kolegel“ complex in combined therapy of rectal cancer. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2015;116(4):77-82 (in Russian)].
50. Сычева И. В. Лечение лучевых повреждений органов малого таза после лучевой терапии рака предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17(3):64-71 [Sycheva IV. Treatment of radiation-induced pelvic damage after radiation therapy for prostate cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(3):64-71 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2018-17-3-64-71
51. Dahiya DS, Kichloo A, Tuma F, et al. Radiation Proctitis and Management Strategies. *Clin Endosc*. 2022;55(1):22-32. DOI:10.5946/ce.2020.288
52. Carausu M, Beddok A, Langer A, et al. Radiation myelitis after pembrolizumab administration, with favorable clinical evolution and safe rechallenge: a case report and review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):317. DOI:10.1186/s40425-019-0803-x
53. Schultheiss TE, Stephens LC, Maor MH. Analysis of the histopathology of radiation myelopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14(1):27-32. DOI:10.1016/0360-3016(88)90046-6
54. Okada S, Okeda R. Pathology of radiation myelopathy. *Neuropathology*. 2001;21(4):247-65. DOI:10.1046/j.1440-1789.2001.00408.x
55. Scott TF, Frohman EM, De Seze J, et al. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77(24):2128-34. DOI:10.1212/WNL.0b013e31823dc535
56. Coderre JA, Morris GM, Micca PL, et al. Late effects of radiation on the central nervous system: role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. *Radiat Res*. 2006;166(3):495-503. DOI:10.1667/RR3597.1
57. Ricard D, Durand T, Tauziède-Espariat A, et al. Neurologic complications of radiation therapy. In: Schiff D, Arillaga I, Wen PY. Cancer neurology in clinical practice: neurologic complications of Cancer and its treatment. Cham: Springer International Publishing, 2018; p. 241-73.
58. Abuzneid YS, Al-Janazreh H, Haif F, et al. Radiation induced delayed transverse myelitis and neurological deficit at tertiary care center. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;69:102728. DOI:10.1016/j.amsu.2021.102728
59. Benson R, Madan R, Kilambi R, Chander S. Radiation induced liverdisease: A clinical update. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2016;28:7-11. DOI:10.1016/j.jnci.2015.08.001
60. Li G, Wang J, Hu W, Zhang Z. Radiation-Induced Liver Injury In Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) For Postoperative or Locoregional Recurrent Gastric Cancer: Risk Factors And Dose Limitations. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0136288. DOI:10.1371/journal.pone.0136288
61. Toesca DAS, Ibragimov B, Koong AJ, et al. Strategies for prediction and mitigation of radiation-induced liver toxicity. *J Radiat Res*. 2018;59(Suppl\_1):i40-9. DOI:10.1093/jrr/rrx104
62. Ingold DK, Reed GB, Kaplan HS, et al. Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1965;93:200-8.
63. Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med*. 1980;104:584-8.
64. Guha C, Kavanagh BD. Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21(4):256-63. DOI:10.1016/j.semradonc.2011.05.003
65. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2002;11(1):33-43. DOI:10.1046/j.1365-2354.2002.00287x
66. Chan RJ, Webster J, Chung B, et al. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2014;14:53. DOI:10.1186/1471-2407-14-53
67. Chu CN, Hu KC, Wu RS, Bau DT. Radiation-irritated skin and hyperpigmentation may impact the quality of life of breast cancer patients after whole breast radiotherapy. *BMC Cancer*. 2021;21(1):330. DOI:10.1186/s12885-021-08047-5
68. Wei J, Meng L, Hou X, et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018;11:167-77. DOI:10.2147/CMAR.S188655
69. Farhan F, Kazemian A, Alagheband H. A double blind randomaized trial to evaluation of topical betamethasone for the prevention of acute dermatitis in breast cancer patients. *Iranian Journal of Radiation Research*. 2003;1(2):105-11.
70. Mior M, Milan A, Malita D, et al. Recent Advances Regarding the Molecular Mechanisms of Triterpenic Acids: A Review (Part I). *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7740. DOI:10.3390/ijms23147740
71. Ghiulai R, Roșca OJ, Antal DS, et al. Tetracyclic and Pentacyclic Triterpenes with High Therapeutic Efficiency in Wound Healing Approaches. *Molecules*. 2020;25(23):5557. DOI:10.3390/molecules25235557
72. Boo YC. Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Niacinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(8):1315. DOI:10.3390/antiox10081315
73. Nogués MR, Giral M, Cervelló I, et al. Parameters related to oxygen free radicals in human skin: a study comparing healthy epidermis and skin cancer tissue. *J Invest Dermatol*. 2002;119(3):645-52. DOI:10.1046/j.1523-1747.2002.00077.x
74. Ahmad I, Sardana K, Chufal KS, Bhatt CP. Radiation induced alopecia: an under-appreciated side effect of whole brain radiotherapy and strategies to ameliorate it. *J Nucl Med Radiat Ther*. 2018; S9:002. DOI:10.4172/2155-9619.S9-002
75. Kirkpatrick JP, Milano MT, Constine LS, et al. Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
76. Severs GA, Griffin T, Werner-Wasik M. Cicatricial alopecia secondary to radiation therapy: case report and review of the literature. *Cutis*. 2008;81(2):147-53.
77. Suchonwanit P, McMichael AJ. Alopecia in association with malignancy: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):853-65. DOI:10.1007/s40257-018-0378-1
78. Wen CS, Lin SM, Chen Y, et al. Radiation-induced temporary alopecia after embolization of cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003;105(3):215-7. DOI:10.1016/s0303-8467(03)00007-6
79. Asociación Española contra el Cáncer (AECC). Observatorio contra el cancer. 2021. Available at: <https://observatorio.contraelcancer.es>. Accessed: 29.10.2023.
80. Trujillo-Martín MM, De Armas-Castellano A, Gonzalez-Hernandez Ya, et al. Scalp cooling for the prevention of chemotherapy-induced alopecia: systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Salud Publica*. 2023;97:e202303024 (in Spanish).

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 30.10.2023

Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Гипотермия кожи головы для профилактики алопеции, индуцированной химиотерапией при раке молочной железы

Н. А. Огнерубов<sup>✉1</sup>, С. В. Барсуков<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Медицинский центр «Октябрьская, 23»», Тамбов, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Рак молочной железы (РМЖ) представляет социально значимое заболевание у женщин в мире, занимая 1-е место в структуре заболеваемости и 5-е по числу смертей. На долю полихимиотерапии среди специальных методов лечения РМЖ приходится примерно 80%. Основным побочным эффектом, значительно влияющим на качество жизни, является алопеция, которая в среднем наблюдается в 65% случаев.

**Цель.** Оценить эффективность и переносимость гипотермии кожи головы (ГТКГ) для профилактики алопеции, индуцированной химиотерапией у больных РМЖ.

**Материалы и методы.** С июня 2016 по сентябрь 2023 г. под наблюдением находились 75 больных РМЖ I–IV стадии, медиана возраста – 44,1 года. Всем пациентам проводилась цитотоксическая терапия на различных этапах лечения. Для профилактики алопеции применяли локальную ГТКГ с помощью аппарата Orbis II (Raxman Coolers, Великобритания).

**Результаты.** I стадия опухолевого процесса наблюдалась у 18 (24%) пациентов, II – у 22 (29,3%), III – у 30 (40%), IV – у 5 (6,7%). Больные получали 5 различных режимов полихимиотерапии в нео- и адьювантном вариантах. Среди них преобладали таксансодержащие комбинированные схемы. Проведено 364 сеанса ГТКГ пациентам (4–8 сеансов у каждого), в полном объеме процедуру получили 48 (64%) больных. Полное сохранение волос отмечено у 43 (57,3%) пациентов. Чаще наблюдалась алопеция 1-й степени – у 19 (25,4%), а 2-й степени – у 9 (12%) человек. Из 5 больных диссеминированным РМЖ алопеция 2-й степени констатирована у 1 пациентки, 3-й степени – у 3, а 4-й степени – у 1. Побочные эффекты наблюдались у 16% пролеченных больных. Среди них чаще всего отмечались ощущение холода и легкая головная боль. Из-за непереносимости холодного шлема 3 пациента отказались от его применения. За время наблюдения метастазов рака в кожу головы не выявлено. Во время процедуры практически все пациенты отмечали высокий уровень комфорта.

**Заключение.** Локальная ГТКГ – эффективный метод профилактики алопеции, индуцированной цитотоксической терапией у больных РМЖ. Это позволяет повысить психологическую и социальную адаптацию пациентов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, алопеция, профилактика, гипотермия

**Для цитирования:** Огнерубов Н. А., Барсуков С. В. Гипотермия кожи головы для профилактики алопеции, индуцированной химиотерапией при раке молочной железы. Современная Онкология. 2023;25(4):513–517. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202549

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Алопеция, индуцированная химиотерапией (ХТ), является одним из наиболее частых и непредсказуемых нежелательных явлений (НЯ), с которыми сталкиваются онкологические больные на всех этапах специализированного лечения [1, 2]. Частота ее весьма вариабельна, она составляет от 65 до 100% [3].

Большая часть пациентов (88%), получающих ХТ, расценивают наличие ее как тяжелое психологическое и эмоциональное состояние, значительно ухудшающее качество жизни [1, 4, 5]. Алопеция сопровождается развитием тревоги и, как следствие, депрессией, негативным восприятием образа своего тела, существенным снижением уровня самооценки и чувства благополучия. Кроме того, алопеция влияет на то, как окружающие воспринимают онкологических больных, а также социальные отношения в обществе и сексуальность [1, 5–8]. В итоге это приводит к тому, что пациенты, особенно лица молодого возраста, отказываются от проведения ХТ, несмотря на то, что этот метод мог бы значительно продлить им жизнь [1, 9]. Кроме того, необходимо учитывать и финансовые затраты, которые осуществляют пациенты для устранения последствий алопеции, включая различные

косметологические препараты, парики и другие способы восстановления волосяного покрова [10].

В настоящее время патогенез алопеции, индуцированной ХТ, практически изучен. Он обусловлен механизмом действия цитотоксических агентов, которые воздействуют на быстро пролиферирующие опухолевые и другие ткани организма, включая клетки волосяного матрикса в фазе аногена, костный мозг, эпителий желудочно-кишечного тракта, которые являются нетрадиционными мишенями ХТ.

Клетки волосяного матрикса в фазе аногена быстро размножаются и остаются в таком состоянии на протяжении от 2 до 8 лет. В этой фазе волосяные фолликулы весьма чувствительны к воздействию цитотоксических лекарственных агентов, что сопровождается их гибелью с последующим выпадением волос и развитием алопеции. Клинически алопеция наиболее заметна в области кожи головы, которая имеет самую высокую плотность волосяных фолликулов.

Тем не менее эпителий волосяных фолликулов контролирует восстановление поврежденных клеток между циклами ХТ, что приводит к неравномерному выпадению волос [11]. Их потеря начинается через несколько дней или недель после 1-го цикла лекарственной терапии (ЛТ) [11]. Интенсивность,

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии и урологии ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

**Барсуков Сергей Викторович** – врач-онколог, глав. врач ООО «МЦ, Октябрьская 23», зав. 1-м онкологическом отд-нием ГБУЗ ТООКД. ORCID: 0009-0001-2956-3005

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Penza Institute for Advanced Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

**Sergei V. Barsukov** – oncologist, Medical Center “Oktyabrskaya, 23”, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. ORCID: 0009-0001-2956-3005

# Scalp hypothermia for the prevention of chemotherapy-induced alopecia in breast cancer

Nikolai A. Ognerubov<sup>✉1</sup>, Sergei V. Barsukov<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Penza Institute for Advanced Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia;

<sup>2</sup>Medical Center “Oktyabrskaya, 23”, Tambov, Russia;

<sup>3</sup>Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia

## Abstract

**Background.** Breast cancer (BC) is a socially significant disease in women all over the world, ranking 1st in the structure and 5th in the number of deaths. Polychemotherapy in the complex treatment of BC accounts for approximately 80%. The main side effect that significantly affects the quality of life is alopecia, which occurs on average in 65% of patients.

**Aim.** To evaluate the efficacy and tolerability of scalp hypothermia (SHT) for the prevention of chemotherapy-induced alopecia in patients with BC.

**Materials and methods.** From June 2016 to September 2023, 75 patients with a median age of 44.1 years with stage I–IV BC were observed. All patients received cytotoxic therapy at various stages of treatment. To prevent alopecia, local SHT was used using an Orbis II device (Paxman Coolers, United Kingdom).

**Results.** Stage I of the disease was observed in 18 (24%) patients, stage II in 22 (29.3%), stage III in 30 (40%), and stage IV in 5 (6.7%). Patients received 5 different neo- and adjuvant regimens of polychemotherapy. Taxane-containing combined regimens prevailed. 364 SHT sessions (4–8 sessions per patient) were performed; 48 (64%) patients received the procedure in full. Complete hair preservation was achieved in 43 (57.3%) patients. Grade 1 alopecia was observed in 19 (25.4%) patients and grade 2 in 9 (12%) patients. Of the 5 patients with advanced BC, grade 2 alopecia was reported in 1 patient, grade 3 in 3, and grade 4 in 1. Side effects were reported in 16% of cases; the most common were a feeling of cold and a slight headache. Due to the intolerance of the cold helmet, 3 patients refused to use it. No scalp metastases were observed during the follow-up. During the procedure, almost all patients noted a high level of comfort.

**Conclusion.** Local SHT is an effective method of preventing cytotoxic therapy-induced alopecia in patients with BC. It improves the psychological and social adaptation of patients.

**Keywords:** breast cancer, chemotherapy, alopecia, prevention, hypothermia

**For citation:** Ognerubov NA, Barsukov SV. Scalp hypothermia for the prevention of chemotherapy-induced alopecia in breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):513–517. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202549

равно как и степень алопеции, зависит от типа цитотоксического агента. Так, при применении ингибиторов топоизомеразы (иринотекана, этопозиды) и антрациклинов (доксорубинина) частота алопеции варьирует от 60 до 100%, а при использовании таксанов (доцетаксела и паклитаксела) – свыше 80%; последние, по-видимому, более токсичны для стволовых клеток волосяных фолликулов. Алкилирующие химиопрепараты вызывают алопецию более чем в 60% случаев. Наименьший риск ее развития наблюдается при применении антиметаболитов [12, 13].

Помимо этого к другим факторам риска следует отнести дозу препарата, фармакокинетику, режимы ХТ, включая комбинацию цитотоксических агентов, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, состояние питания и гормонального фона [12].

Цитотоксическая терапия (ЦТ), как правило, временно подавляет рост волос. По окончании лечения они снова начинают расти, поскольку стволовые клетки волосяного фолликула защищены от токсического воздействия из-за их медленного роста и усиления механизмов восстановления [11]. Причем рост волос возобновляется в течение 1–3 мес после последнего введения химиопрепарата [11, 12].

В 65% случаев происходят изменения характера роста (вьющийся, прямой), текстуры и цвета. Это является результатом асимметричной пролиферации во время восстановления роста волосяного фолликула и реакции меланоцитов на препараты [11, 14, 15]. Указанные изменения хорошо прослеживаются на различных этапах трихоскопии [16].

В ряде случаев после проведения полихимиотерапии (ПХТ) алопеция может иметь стойкий характер (так называемая персистирующая алопеция). Она определяется как отсутствие или неоптимальный рост волос, сохраняющийся более 6 мес после прекращения ХТ [15]. Частота ее варьирует от 14% у детей и до 30% у пациентов, получивших комплексное лечение по поводу рака молочной железы (РМЖ) [17].

Этот вариант встречается чаще после высокодозной ХТ перед трансплантацией стволовых клеток и костного мозга и применения лучевой терапии с таксанами [18]. Кроме того,

в литературе описаны случаи этнического влияния на частоту персистирующей алопеции. Так, D. Kang и соавт. (2019 г.) выявили ее наличие у 42% азиатских пациенток при РМЖ после 3 лет с завершения ХТ с применением таксанов [12].

На протяжении длительного времени стратегия эффективных методов профилактики алопеции, индуцированной ЛТ, является неотъемлемой частью прогресса в терапии онкологических заболеваний.

Предложены лекарственные препараты, которые при локальном нанесении способствуют местному усилению роста волос, но они не предотвращают алопецию – миноксидил, кальцитриол, лиганды рецепторов паратиреоидного гормона [19, 20].

Гипотермия кожи головы (ГТКГ) на фоне проведения ХТ сегодня является эффективным методом профилактики алопеции по данным ряда хорошо спланированных клинических рандомизированных исследований [21–24]. Однако в отечественной литературе начиная с 2011 г., когда эти устройства были официально разрешены к медицинскому применению, сообщений, посвященных данной проблеме, мало. Именно поэтому любой опыт в реальной клинической практике представляет определенный профессиональный интерес.

**Цель исследования** – оценить эффективность и переносимость ГТКГ для профилактики алопеции, индуцированной ХТ, у больных РМЖ.

## Материалы и методы

С июня 2016 по сентябрь 2023 г. в ООО «МЦ, Октябрьская 23» для профилактики алопеции при проведении ХТ 75 больным РМЖ различных стадий применяли локальную ГТКГ посредством охлаждающей системы Orbis II (Paxman Coolers, Великобритания).

Процедура ГТКГ состояла из трех последовательных этапов: предварительное охлаждение до начала инфузии цитотоксического агента; охлаждение в период инфузии лекарственных препаратов и охлаждение по окончании сеанса ХТ. Длительность режимов охлаждения использовалась согласно рекомендациям ESMO Clinical Practice Guidelines (2021) [25].

Количество сеансов ГТКГ обусловлено не только количеством курсов, но и развитием НЯ, а также приверженностью пациентов лечению.

Для оценки тяжести алопеции, индуцированной ХТ, применялась модифицированная шкала выпадения волос Дина (Dean) [26], согласно которой различают:

- 0-ю степень – отсутствие выпадения волос;
- 1-ю степень – от 0 до 25% выпадения волос;
- 2-ю степень – выпадение волос >25% до ≤50%;
- 3-ю степень – выпадение волос >50% до ≤75%;
- 4-ю степень – >75% выпадения волос.

Согласно данным литературы охлаждение кожи головы считается эффективным, если частота алопеции составляет менее 50% (1 или 2-я степень модифицированной шкалы Дина) [21, 26].

## Результаты

За анализируемый период с целью профилактики алопеции ГТКГ получили 75 пациентов. Средний возраст больных составил 44,1 года, а возрастной диапазон – 35–52 года. I стадия опухолевого процесса наблюдалась у 18 (24%) пациентов, II – у 22 (29,3%), III – у 30 (40%), IV – у 5 (6,7%) больных.

Всем больным проводили ЦТ с применением различных режимов лекарственных препаратов в зависимости от молекулярно-биологического варианта опухоли.

Неoadъювантную ПХТ получили 7 (9,3%) пациентов. В подавляющем большинстве случаев – у 63 (84%) больных – ее проводили в адъювантном режиме; 5 (6,7%) пациентов с диссеминированным опухолевым процессом получали лечебную ЦТ. Режимы ХТ носили комбинированный характер, из них 4 схемы содержали таксаны: доцетаксел (3) и паклитаксел (1), а 3 – антрациклины (табл. 1).

Диапазон циклов ПХТ колебался от 4 до 8. Всего проведено 364 сеанса ГТКГ на фоне ЦТ. Диапазон сеансов ГТКГ на 1 больного составил от 4 до 8, в среднем – 5 сеансов. Процедуру ГТКГ в полном объеме получили 48/64% больных (см. табл. 1).

Эффективность ГТКГ оценивали по степени тяжести алопеции по шкале Дина (табл. 2).

После применения ГТКГ алопеция отсутствовала у 43/57,3% больных, в то время как различная степень ее была констатирована у 42,7% больных РМЖ. Причем в большинстве случаев (25,4%) алопеция расценивалась как 1-й степени; 2-я степень ее наблюдалась в 2 раза меньше, составляя 12%. У 3 больных с диссеминированным опухолевым процессом наблюдалась алопеция 3-й степени, у 1 пациента она была представлена алопецией 2-й степени, а у 1 больной – 4-й степени. В подавляющем большинстве наблюдений алопеция 1-й степени отмечена на фоне применения комбинированной ХТ: таксаны + антрациклины.

Комфорт проведения процедуры пациенты оценивали с помощью анкетирования по 10-балльной шкале. Он оценен в среднем как 8,2 балла.

Побочные эффекты наблюдались у 12 (16%) пациенток. Ощущение холода в коже головы отмечали 5 (6,7%) больных, головную боль легкой степени констатировали 4 (5,3%) пациентов, 3 испытуемых отказались от использования холодного шлема из-за непереносимости (табл. 3).

## Обсуждение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2018 г. из вновь выявленных больных злокачественными новообразованиями 57,7% нуждались в проведении ЛТ [27].

Одним из наиболее тягостных осложнений при применении ПХТ является алопеция. Это проходящее и, как правило, обратимое последствие системной терапии злокачественных опухолей [2]. Обратимость алопеции связана со степенью повреждения стволовых клеток волосяных фолликулов [11]. Ее относят к одному из наиболее негативных последствий для качества жизни онкологических пациентов [28]. Психологическая и эмоциональная травма, которую получают больные, может быть весьма серьезной. Это приводит к тому, что они отказываются от лечения или отсрочки

Таблица 1. Режимы ХТ и количество сеансов ГТКГ у больных РМЖ, абс. (%), n=75  
Table 1. Chemotherapy regimens and number of scalp hypothermia (SHT) sessions in patients with breast cancer (BC), abs. (%), n=75

Режимы	Число	
	больных	сеансов гипотермии
4 доцетаксел + циклофосфан	35 (46,7)	140
4 АС+4 паклитаксел	25 (33,3)	130
4 АС+4 доцетаксел	8 (10,7)	64
4 АС	5 (6,7)	20
Доцетаксел + карбоплатин АУС6	2 (2,7)	10
Итого	75	364

Таблица 2. Частота алопеции у больных РМЖ после ХТ с использованием ГТКГ аппаратом Orbis II, n=75  
Table 2. Incidence of alopecia in patients with BC after chemotherapy with SHT using the Orbis II device, n=75

Степень алопеции (по Дину)	Число пациентов	
	абс.	%
0 – отсутствие потери волос	43	57,3
1	19	25,4
2	9	12
3	3	4,0
4	1	1,3
Итого	32	42,7

Таблица 3. Побочные эффекты при ГТКГ аппаратом Orbis II у больных РМЖ, n=75  
Table 3. Side effects of SHT with Orbis II in patients with BC, n=75

НЯ	Число пациентов	
	абс.	%
Отказ от использования холодного шлема	3	4
Ощущение холода	5	6,7
Головная боль легкой степени	4	5,3
Итого	12	16

его проведения, снижая тем самым эффективность ЦТ, причиняя непоправимый вред своему здоровью [5, 7–9].

Алопеция, индуцированная ХТ, наиболее выражена на коже головы с преобладанием ее на макушке и лобных участках, где восстановление происходит наиболее медленно [15].

Степень проявления ее зависит от ряда факторов, включая тип препарата, дозовый режим, фармакокинетику, возраст и наличие сопутствующей патологии. При этом больные разного возраста считают алопецию наиболее значимым побочным эффектом [29].

Согласно данным литературы алопеция наиболее часто развивается при применении доксорубина – 80–100%, циклофосфана, составляя 25–100%, и таксанов – примерно 70%. В настоящее время применение таргетной и иммунотерапии также может сопровождаться развитием алопеции [30].

Еженедельный режим ХТ обычно приводит к более медленной и неполной алопеции. При продолжительном лечении может возобновиться рост волос. В то же время высокодозная ХТ, предшествующая трансплантации гемопоэтических клеток, приводит к быстрой и полной алопеции [31].

Доцетаксел и несколько реже – паклитаксел могут вызывать длительную или постоянную алопецию [32, 33].

Наряду с ЦТ алопеция как НЯ встречается при гормонотерапии ингибиторами эстрогенов (25%) и ароматазы (до 34%), она усиливается в комбинации с ингибиторами циклинзависимой киназы 4/6 [34, 35].

Одним из способов профилактики алопеции является ГТКГ у пациентов с различными солидными злокачественными

опухолью при проведении ЦТ. Имеющиеся в литературе доказательства пользы представлены прежде всего у больных РМЖ [36]. Кроме того, пациентам с диссеминированным опухолевым процессом, получающим паллиативную ХТ, при развитии алопеции можно предложить вариант ГТКГ [36].

Нами проведена ГТКГ 5 пациентам с диссеминированным РМЖ. Алопеция 2-й степени получена у 1 больной, 3-й степени – у 3. В 1 наблюдении констатирована алопеция 4-й степени. Тем не менее, несмотря на такой результат, мы поддерживаем необходимость и возможность применения ГТКГ у больных с распространенным РМЖ.

Доказано, что применение локальной аппаратной ГТКГ хорошо переносится [36, 37]. Побочные эффекты при этом носят легкий характер, включая дискомфорт от ощущения холода, головную боль (28%), тошноту, сухость кожи головы и клаустрофобию, возможны термические повреждения кожи головы [21, 38].

Тем не менее имеются и другие мнения. Так, К. Smetanay и соавт. (2019 г.) описывают 163 НЯ после ГТКГ, среди них озноб (81,6%), головная боль (76,3%), ощущение тяжести в голове (68,4%), боль в коже головы (63, 2%) и боль в шее (52,6%). Причем чаще всего они описывают озноб и головную боль [39].

Мы наблюдали побочные эффекты у 12 (16%) больных РМЖ, которым проводили ГТКГ. Среди них чаще всего отмечалась головная боль легкой степени и ощущение холода в области кожи во время процедуры, а также отказ от использования шлема для охлаждения.

В литературе имеются указания на вероятность увеличения риска метастазирования в кожу волосистой части головы. Однако большинство авторов отрицают существование такой возможности. Так, J. Vajrai и соавт. (2020 г.) при применении ГТКГ ни разу не наблюдали развитие метастазов в кожу головы на протяжении медианы наблюдения 17,1 мес [40].

Нами за время длительного наблюдения за пациентами, которым проведена ГТКГ, ни разу не наблюдалось метастатическое поражение кожи головы.

Каких-либо неудобств при проведении процедуры пациенты не испытывают. Так, J. Nangia и соавт. (2017 г.) указывают, что практически все больные во время проведения сеансов ГТКГ чувствовали себя комфортно [22].

Согласно полученным данным все пациенты отмечали высокий уровень комфорта, который составил 8,2 балла.

Охлаждение кожи головы с применением различных аппаратов как вариант профилактики алопеции при ЦТ является доказанным фактом в ряде рандомизированных клинических исследований.

В 2023 г. М. Trujillo-Martin и соавт. опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа литературы до ноября 2021 г. по профилактике алопеции, индуцированной ПХТ. В это исследование включены 832 участника, из них женщин было 97,7%. При проведении ЛТ применяли основные препараты – антрациклины или комбинацию антрациклинов с таксанами. Согласно результатам исследований применение ГТКГ снижает проявление алопеции на 43% относительно контрольной группы. Авторы приходят к выводу

об эффективности и безопасности проведения локальной ГТКГ на основании результатов, полученных в 13 рандомизированных клинических исследованиях [23].

В настоящее время этот метод включен в рекомендации по клинической практике NCCN и Европейского общества медицинской онкологии ESMO [41, 25].

Согласно полученным данным алопеция различной степени наблюдалась нами у 42,7% пациентов на фоне применения аппаратного охлаждения кожи головы. Причем следует отметить, что алопеция 3 и 4-й степени констатирована в 3 и 1 случаях соответственно у больных диссеминированным РМЖ. Отсутствие алопеции и эстетическая удовлетворенность при этом составила 57,3%.

## Заключение

ГТКГ является альтернативным вариантом профилактики алопеции у пациентов с солидными опухолями, получающих ХТ-лечение в различных режимах. Доказательство ее пользы наиболее убедительно у больных РМЖ, особенно при лечении таксанами. Использование этого метода позволяет сохранить полностью или большую часть волос.

Согласно полученным данным применение локальной ГТКГ позволило предупредить алопецию и сохранить эстетическую удовлетворенность у 57,3% больных РМЖ с минимальной (16%) частотой побочных эффектов. Кроме того, пациентам с диссеминированным опухолевым процессом при проведении паллиативной ЦТ может быть предложен вариант ГТКГ для профилактики алопеции.

**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

- Kiebert GM, Hanneke J, de Haes CJ, et al. Effect of peri-operative chemotherapy on the quality of life of patients with early breast cancer. *Eur J Cancer*. 1990;26(10):1038-42. DOI:10.1016/0277-5379(90)90046-v
- Lemieux J, Maunsell E, Provencher L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: A literature review. *Psychooncology*. 2008;17(4):317-28. DOI:10.1002/pon.1245
- Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2010;4(4):281-4. DOI:10.1097/SPC.0b013e3283409280
- Choi EK, Kim IR, Chang O, et al. Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psychooncology*. 2014;23(10):1103-10. DOI:10.1002/pon.3531
- Dorr VJ. A practitioner's guide to cancer-related alopecia. *Semin Oncol*. 1998;25(5):562-70. PMID:9783595
- Auvinen PK, Mähönen UA, Soininen KM, et al. The effectiveness of a scalp cooling cap in preventing chemotherapy-induced alopecia. *Tumori*. 2010;96(2):271-5. DOI:10.1177/030089161009600214
- Hussein AM. Chemotherapy-induced alopecia: new developments. *South Med J*. 1993;86(5):489-96. DOI:10.1097/00007611-199305000-00001
- McGarvey EL, Baum LD, Pinkerton RC, Rogers LM. Psychological sequelae and alopecia among women with cancer. *Cancer Pract*. 2001;9(6):283-9. DOI:10.1046/j.1523-5394.2001.96007.x
- Trüeb RM. Chemotherapy-induced hair loss. *Skin Therapy Lett*. 2010;15(7):5-7. PMID: 20700552

10. Mols F, van den Hurk CJ, Vingerhoets AJ, Breed WP. Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced hair loss: Practical and clinical considerations. *Support Care Cancer*. 2009;17(2):181-9. DOI:10.1007/s00520-008-0475-4
11. Paus R, Haslam IS, Sharov AA, Botchkarev VA. Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):e50-9. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70553-3
12. Kang D, Kim IR, Choi EK, et al. Permanent chemotherapy-induced alopecia in patients with breast cancer: A 3-year prospective cohort study. *Oncologist*. 2019;24(3):414-20. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0184
13. Dunnill CJ, Al-Tameemi W, Collett A, et al. A clinical and biological guide for understanding chemotherapy-induced alopecia and its prevention. *Oncologist*. 2018;23(1):84-96. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0263
14. Shin H, Jo SJ, Kim DH, et al. Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E442-54. DOI:10.1002/ijc.29115
15. Chon SY, Champion RW, Geddes ER, Rashid RM. Chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(1):e37-47. DOI:10.1016/j.jaad.2011.02.026
16. Rossi A, Caterina Fortuna M, Caro G, et al. Monitoring chemotherapy-induced alopecia with trichoscopy. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(2):575-80. DOI:10.1111/jocd.12687
17. Freitas-Martinez A, Shapiro J, Goldfarb S, et al. Hair disorders in patients with cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(5):1179-96. DOI:10.1016/j.jaad.2018.03.055
18. Haider M, Hamadah I, Almutawa A. Radiation- and chemotherapy-induced permanent alopecia: Case series. *J Cutan Med Surg*. 2013;17(1):55-61. DOI:10.2310/7750.2012.12033
19. Skrok A, Bednarczuk T, Skwarek A, et al. The effect of parathyroid hormones on hair follicle physiology: Implications for treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Skin Pharmacol Physiol*. 2015;28(4):213-25. DOI:10.1159/000375319
20. Katikaneni R, Ponnappakkam T, Matsushita O, et al. Treatment and prevention of chemotherapy-induced alopecia with PTH-CBD, a collagen-targeted parathyroid hormone analog, in a non-depilated mouse model. *Anticancer Drugs*. 2014;25(1):30-8. DOI:10.1097/CAD.0b013e3283650bff
21. Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. Association between use of a scalp cooling device and alopecia after chemotherapy for breast cancer. *JAMA*. 2017;317(6):606-14. DOI:10.1001/jama.2016.21038
22. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer: The SCALP randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(6):596-605. DOI:10.1001/jama.2016.20939
23. Trujillo-Martin MM, de Armas-Castellano A, González-Hernández Y, et al. Enfriamiento del cuero cabelludo para la prevención de la alopecia secundaria a quimioterapia: Revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Salud Publica*. 2023;97:e202303024 (in Spanish). PMID:36999663
24. Rugo HS, Voigt J. Scalp hypothermia for preventing alopecia during chemotherapy. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):19-28. DOI:10.1016/j.clbc.2017.07.012
25. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al., ESMO Guidelines Committee. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021;32(2):157-70. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.005
26. Cho J, Choi EK, Kim IR, et al. Development and validation of Chemotherapy-induced Alopecia Distress Scale (CADS) for breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2014;25(2):346-51. DOI:10.1093/annonc/mdt476
27. Wilson BE, Jacob S, Yap ML, et al. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):769-80. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30163-9
28. Gandhi M, Oishi K, Zupal B, Lacouture ME. Unanticipated toxicities from anticancer therapies: Survivors' perspectives. *Support Care Cancer*. 2010;18(11):1461-8. DOI:10.1007/s00520-009-0769-1
29. Paterson C, Kozlovskaia M, Turner M, et al. Identifying the supportive care needs of men and women affected by chemotherapy-induced alopecia? A systematic review. *J Cancer Surviv*. 2021;15(1):14-28. DOI:10.1007/s11764-020-00907-6
30. Станоевич И.В., Хвостовой В.В., Тишина Е.И., и др. Алопеция в онкологии: практическое значение фундаментальных исследований. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(1):128-40 [Stanoevich IV, Khvostovoy VV, Tishina EI, et al. Alopecia in oncology: The practical significance of fundamental research. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(1):128-40 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2023-22-1-128-140
31. Kanti V, Nuwayhid R, Lindner J, et al. Analysis of quantitative changes in hair growth during treatment with chemotherapy or tamoxifen in patients with breast cancer: A cohort study. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):643-50. DOI:10.1111/bjd.12716
32. Chan J, Adderley H, Alameddine M, et al. Permanent hair loss associated with taxane chemotherapy use in breast cancer: A retrospective survey at two tertiary UK cancer centres. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2021;30(3):e13395. DOI:10.1111/ecc.13395
33. Bhojru L, Asfour L, Lutz G, et al. Clinicopathologic characteristics and response to treatment of persistent chemotherapy-induced alopecia in breast cancer survivors. *JAMA Dermatol*. 2021;157(11):1335-42. DOI:10.1001/jamadermatol.2021.3676
34. Freitas-Martinez A, Shapiro J, Chan D, et al. Endocrine therapy-induced alopecia in patients with breast cancer. *JAMA Dermatol*. 2018;154(6):670-5. DOI:10.1001/jamadermatol.2018.0454
35. Gallicchio L, Calhoun C, Helzlsouer KJ. Aromatase inhibitor therapy and hair loss among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(2):435-43. DOI:10.1007/s10549-013-2744-2
36. Rugo HS, van den Hurk C. Alopecia related to systemic cancer therapy. 2023. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/alopecia-related-to-systemic-cancer-therapy/print>. Accessed: 05.09.2023.
37. Shah VV, Wikramanayake TC, DelCanto GM, et al. Scalp hypothermia as a preventative measure for chemotherapy-induced alopecia: A review of controlled clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):720-34. DOI:10.1111/jdv.14612
38. Belum VR, de Barros Silva G, Laloni MT, et al. Cold thermal injury from cold caps used for the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(2):395-400. DOI:10.1007/s10549-016-3799-7
39. Smetanay K, Junio P, FeiBt M, et al. COOLHAIR: A prospective randomized trial to investigate the efficacy and tolerability of scalp cooling in patients undergoing (neo)adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(1):135-43. DOI:10.1007/s10549-018-4983-8
40. Bajpai J, Kagwade S, Chandrasekharan A, et al. Randomised controlled trial of scalp cooling for the prevention of chemotherapy induced alopecia. *Breast*. 2020;49:187-93. DOI:10.1016/j.breast.2019.12.004
41. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site). Accessed: 04.11.2019.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Дерматологическая токсичность при лечении злокачественных опухолей у детей

Т. С. Бельшева<sup>✉1</sup>, Е. А. Шатохина<sup>2,3</sup>, А. Д. Комарова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

## Аннотация

Современные противоопухолевые лекарственные препараты обладают высокой противоопухолевой активностью, однако лишь некоторые из них реализуют свой противоопухолевый эффект таргетно с минимальными проявлениями сопутствующей токсичности. Поражение кожи и слизистых в рамках токсических эффектов химиопрепаратов не только снижает качество жизни больных, но и может привести к нарушению нутритивного статуса пациента, присоединению инфекции, генерализации инфекционного процесса с развитием сепсиса. В статье приведены основные лекарственные препараты, которые обладают дерматологической токсичностью, а также клинические варианты дерматологической токсичности, способы их профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** дерматологическая токсичность, химиотерапия, таргетная терапия, злокачественные опухоли, дети

**Для цитирования:** Бельшева Т. С., Шатохина Е. А., Комарова А. Д. Дерматологическая токсичность при лечении злокачественных опухолей у детей. Современная Онкология. 2023;25(4):518–524. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202513

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Dermatological toxicity in the treatment of malignant tumors in children: A review

Tatiana S. Belysheva<sup>✉1</sup>, Evgeniya A. Shatokhina<sup>2,3</sup>, Anastasia D. Komarova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation;

<sup>3</sup>Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## Abstract

Modern antitumor drugs have high antitumor activity. But only a number of them realize their antitumor effect in a targeted manner with minimal manifestations of concomitant toxicity. Damage to the skin and mucous membranes as part of the toxic effects of chemotherapy not only reduces the quality of life of patients, but can lead to disruption of the patient's nutritional status, infection, and generalization of the infectious process with the development of sepsis. This review describes the major drugs that have dermatological toxicity, the main clinical variants of dermatological toxicity, methods for their prevention and treatment.

**Keywords:** dermatological toxicity, chemotherapy, targeted therapy, malignant tumors, children

**For citation:** Belysheva TS, Shatokhina EA, Komarova AD. Dermatological toxicity in the treatment of malignant tumors in children: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(4):518–524. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202513

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Бельшева Татьяна Сергеевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. поликлинического отд-ния Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина». E-mail: klinderma@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5911-553X

**Шатохина Евгения Афанасьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ, вед. науч. сотр. отд. внутренних болезней ФГБУ «МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова». E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0238-6563

**Комарова Анастасия Дмитриевна** – клин. ординатор каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0009-0004-9146-6523

<sup>✉</sup>**Tatiana S. Belysheva** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: klinderma@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5911-553X

**Evgeniya A. Shatokhina** – D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0238-6563

**Anastasia D. Komarova** – Clinical Resident, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation. ORCID: 0009-0004-9146-6523

Лекарственное лечение злокачественных опухолей, или злокачественных новообразований (ЗНО), у детей уже давно не ограничивается химиотерапией, а использует достижения молекулярной биологии, иммунологии опухолевой клетки и включает таргетные, иммунные препараты. Использование всего арсенала средств для лечения ЗНО у детей позволило повысить показатели многолетней общей выживаемости. Так, даже при распространенных (III–IV) стадиях лимфомы Беркитта с использованием химиоиммунотерапии удается достичь 8-летней бессобытийной выживаемости у 96,5% детей [1], а при лимфоме Ходжкина современная риск-адаптированная терапия приводит к 14-летней бессобытийной выживаемости у 90,7% больных [2]. Принципы интенсивной риск-адаптированной химиотерапии, заложенные в детской онкогематологии, успешно адаптированы для лечения взрослых пациентов [3, 4].

Кроме непосредственного цитостатического влияния на опухоль противоопухолевые лекарственные средства (ЛС) обладают широким спектром токсических эффектов на многие органы и системы организма, среди которых одно из важных мест занимает кожа. Противоопухолевые ЛС подавляют процессы пролиферации, дифференцировки и миграции клеток либо опосредуют дерматотоксические эффекты иммунными механизмами [5]. Следует отметить, что кожа, ее придатки (волосы, ногти) и слизистые оболочки характеризуются быстрым жизненным циклом клеток.

Выраженные проявления дерматологической токсичности оказывают значимое отрицательное влияние на качество жизни пациента и его близких, способны приводить к функциональным нарушениям, а в тяжелых случаях представляют угрозу для жизни больного.

Принципиально важно понимать, что признаки дерматологической токсичности не являются лекарственной аллергической реакцией, имеют неинфекционную природу и представляют собой нежелательное явление (НЯ), ожидаемо ассоциированное с противоопухолевым лекарственным лечением.

Применение современных противоопухолевых ЛС в детской онкологии позволяет значительно повысить эффективность лечения, но при этом все более актуальными становятся вопросы безопасности проводимой терапии, так как появляются новые задачи по коррекции специфических НЯ. При этом следует помнить о том, что кожа является крупнейшим специализированным органом, который выполняет ряд важных функций, среди которых барьерная, иммунная, терморегуляторная. Кожа – это один из органов периферической иммунной системы, поскольку в ней присутствуют иммунные клетки (Skin-Associated Lymphoid Tissue – SALT). Клетками иммунной системы кожи являются лимфоциты, нейтрофилы, тучные клетки и эозинофилы, клетки Лангерганса и кератиноциты.

К лекарственным препаратам, применяемым в детской онкологии и наиболее часто ассоциированным с проявлениями кожной токсичности, относятся те из них, которые приведены в табл. 1.

Тяжесть дерматологической токсичности как частного проявления НЯ ранжируется по степеням (1–5). В настоящее время используется 5-я версия **общих терминологических критериев НЯ** (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v.5.0), разработанная Национальным институтом рака США (National Cancer Institute) [6], включающая описание всех видов токсического поражения кожи, ее придатков и слизистых оболочек полости рта, ассоциированных с противоопухолевым медикаментозным лечением.

Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) предложены виды дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, которые приведены в табл. 2 [7].

Следует отметить, что наиболее выраженные кожные токсические реакции вызывают препараты группы ингибиторов эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR), а также липосомальный доксорубин, редко применяемые в детской онкологии.

Таблица 1. Лекарственные препараты, ассоциированные с проявлениями кожной токсичности  
Table 1. Drugs associated with skin toxicity

Класс препаратов	Препараты	Симптомы со стороны кожных покровов, слизистых оболочек, придатков кожи
Цитостатики	Паклитаксел	Сыпь
	Доцетаксел	ЛПС
	Блеомицин	Ксероз
	Дактиномицин	Зуд
	5-Фторурацил	Нарушение пигментации
	Доксорубин	Фоточувствительность
	Цитозин-арабинозид	Синдром Стивенса–Джонсона
	Доцетаксел	Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз)
	Паклитаксел	Поражение ногтей (онихолизис)
	Метотрексат	Поражение слизистых оболочек (мукозит)
	Циклофосфамид	Поражение волос (алопеция) и др.
Ингибиторы тирозинкиназы или мультиткиназные ингибиторы	Сорафениб	Сыпь
	Ленватиниб	ЛПКР
	Регорафениб	Ксероз
	Лапатиниб	Зуд
	Эрлотиниб	Нарушение пигментации (гипер-/гипо-/депигментация)
	Траметиниб	Фоточувствительность
	Кризотиниб	Синдром Стивенса–Джонсона
	Лорлатиниб	Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз)
	Ларотрентиниб	Поражение ногтей (паронихия)
	Энтректиниб	Поражение слизистых оболочек (мукозит)
Моноклональные и биклональные антитела	Пембролизумаб	Сыпь
	Ипилимумаб	Ксероз
	Ниволумаб	Зуд
	Ритуксимаб	ЛПКР
	Бевацизумаб	Поражение ногтей (паронихия и др.)
	Динутуксимаб	Поражение слизистых оболочек
	Блинатумомаб	Поражение волос (витилигоподобная депигментация волос, очаговая алопеция и др.)
	Гемтузумаб	Нарушение пигментации (витилигоподобная депигментация и др.)
	Озогамин	Фотосенсибилизация
	Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) [1]	

**Таблица 2. Виды дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию**  
**Table 2. Types of dermatological reactions in patients receiving antitumor drug therapy**

Дерматологическая реакция	Группа препаратов или препарат	Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии	Профилактика и лечение
Акнеподобная сыпь	Ингибиторы EGFR	2–3 нед	Да
Ксероз/ трещины кожи	Ингибиторы EGFR	5 нед и более	Да
Изменения ногтей: паронихия	Ингибиторы EGFR	5 нед и более	Да
Изменения ногтей: онихолизис	Химиопрепараты: доцетаксел	6 нед и более	Нет
Изменения волос: трихомагалия, гипертрихоз	Ингибиторы EGFR	5 нед и более	Тримминг, химическая или лазерная эпиляция
Алопеция	Цитарабин	2–4 нед	Нет
	Метотрексат	2–4 нед	Нет
	Циклофосфамид (как правило, в высоких дозах)	2–4 нед	Нет
ЛПС	Ингибиторы EGFR	Любые	Да
	Химиопрепараты: капецитабин, липосомальный доксорубицин и др.	Любые	Да

**Таблица 3. Степени тяжести ЛПС по NCI–CTCAE v.5.0 [6]. Адаптировано [11]**  
**Table 3. The severity of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome according to NCI–CTCAE v.5.0 [6]. Adapted from [11]**

Степень	Описание
I	Минимальные изменения кожи или дерматит (например, эритема, отек или гиперкератоз), без боли
II	Изменения кожи (например, шелушение, пузыри, кровотечение, трещины, отек или гиперкератоз), сопровождающиеся болью и ограничивающие повседневную деятельность (при приготовлении пищи, покупке продуктов, одежды, использовании телефона и др.)
III	Выраженные изменения кожи (например, шелушение, пузыри, кровотечение, трещины, отек или гиперкератоз), сопровождающиеся болью и ограничивающие способность к самообслуживанию (при купании, одевании, принятии пищи и др.)

Акнеподобная сыпь – поражение кожи, наиболее часто ассоциированное с лечением ингибиторами EGFR. Клиническая картина характеризуется асептическими фолликулярными папулами и пустулами. Возможны зуд, болезненность в области высыпаний [8], которые локализуются в зонах с большим количеством сальных желез: лоб, щеки, нос, носогубные складки, подбородок (периорбитальная область чаще остается интактной), верхняя часть туловища. В процессе лечения ингибиторами EGFR высыпания могут распространяться на кожу головы, шеи, верхнего плечевого пояса, крайне редко приобретать генерализованный характер. Нарушение гидролипидного барьера приводит к развитию ксероза.

Дифференциальной диагностике с истинной угревой болезнью (акне), характерной для пациентов подросткового возраста, способствуют монотипность высыпаний и отсутствие в клинической картине себореи [9].

Следует отметить, что степень выраженности акнеподобной сыпи является дозозависимой при терапии ингибиторами EGFR. Течение акнеподобной сыпи может усложнить импетигнизация – вторичное инфицирование *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus* spp. с появлением желтоватых корочек, пустул. Значимо ухудшают состояние пациентов инсоляция и лучевая терапия [10].

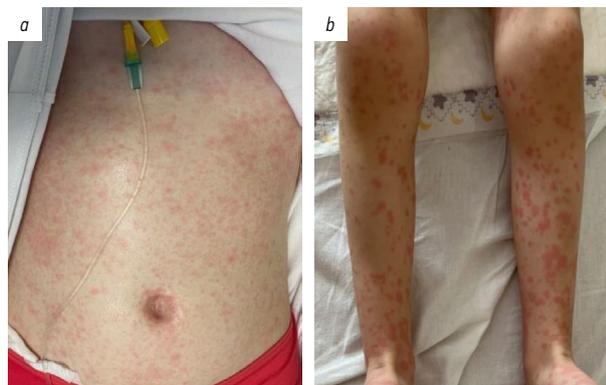
**Рис. 1. ЛПС на фоне лечения адриамицином (a–d). На коже ладоней и стоп визуализируются выраженная эритема (a–d), отек (a–d), пузыри (b–d).**  
**Fig. 1. Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome during treatment with adriamycin (a–d). Severe erythema (a–d), edema (a–d), blisters (b–d) on the skin of the palms and feet.**



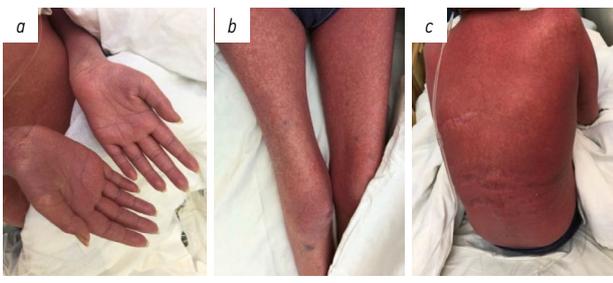
Токсическое поражение кожи ладонно-подошвенной локализации на фоне противоопухолевого лечения обозначается термином «ладонно-подошвенный синдром» – ЛПС (hand-foot syndrome), или «ладонно-подошвенная эритродизестезия», – состояние, связанное с терапией цитостатическими химиотерапевтическими препаратами (5-фторурацил, доксорубицин и др.); рис. 1. ЛПС следует отличать от клинически схожего варианта дерматологической токсичности – ладонно-подошвенной кожной реакции – ЛПКР (hand-foot skin reaction), развитие которой обусловлено лечением мультикиназными ингибиторами и ингибиторами b-raf серин-треонинкиназы (BRAF). ЛПС и ЛПКР во многом имеют схожие клинические проявления (локализация, симметричность, болезненность), но в первом случае поражение кожи носит диффузный характер, а во втором визуализируются отдельные очаги в точках давления (табл. 3).

Следует назвать целый спектр других поражений кожи, ее придатков и слизистых оболочек, которые могут появиться после применения ЛС. Практически у всех пациентов отмечаются разной степени выраженности ксероз, часто беспокоящий зуд (иногда при отсутствии высыпаний на коже). Могут возникнуть следующие НЯ: различные виды сыпи – эритематозная, макуло-папулезная (рис. 2), папулезная, пустулезная,

**Рис. 2.** Макуло-папулезная сыпь на коже туловища (а), конечностей (b). Состояние на фоне терапии нейробластомы динутуксимабом.  
**Fig. 2.** Maculo-papular rash on the skin of the trunk (a) and extremities (b) during neuroblastoma therapy with dinutuximab.



**Рис. 3.** Генерализованная эритродермия после высокодозной химиотерапии (треосульфана, флударабина, Атгам) на фоне реакции «трансплантат против хозяина» (а-с).  
**Fig. 3.** Generalized erythrodermia after high-dose chemotherapy (treosulfan, fludarabine, Atgam) in a patient with graft-versus-host disease (a-c).

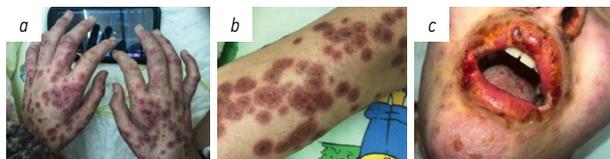


уртикарная, везикулезная; дерматиты – буллезный, эксфолиативный, себорейный и псориазиформный; экзематизация, трофические язвы, фолликулит, фурункулез. Достаточно часто развивается поражение слизистых оболочек полости рта – мукозит, нарушаются пигментация (гипо-, гипер- и депигментация), фотосенсибилизация, возможно развитие реакции на лекарственные препараты с эозинофилией и системными симптомами – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), эритродермии (рис. 3), а также проявлений крайних степеней дерматологической токсичности в виде синдрома Стивенса–Джонсона (рис. 4), синдрома Лайелла (токсический-эпидермальный некролиз) и др. (рис. 5).

Основным механизмом развития дерматологических реакций при лекарственном лечении ЗНО является, вероятно, токсическое повреждение клеток протока эккринных (потовых) желез и эпидермиса. Характерные локализации токсических поражений, ассоциированных с медикаментозной терапией, могут быть частично объяснены высокой плотностью эккринных желез на ладонях, подошвах, в естественных складках кожи.

Дерматологическая токсичность может приводить к редуции дозы ЛС или его отмене, что ухудшает результаты лечения ЗНО. Как уже отмечено ранее, помимо функциональных ограничений, поражения кожи, ее придатков и слизистых оболочек негативно отражаются на качестве жизни пациентов и их близких, включая психологическое состояние, эмоциональную и социальную адаптацию, приводя к разочарованию в эффективности проводимого лечения, развитию тревожных состояний, депрессии [12]. Соответственно, главная задача детского онколога/гематолога, дерматолога, дерматоонколога – обеспечение эффективности терапии препаратами, ассоциированными с проявлениями дерматологической токсичности, с целью улучшения результатов лечения и повышения продолжительности жизни пациентов.

**Рис. 4.** Синдром Стивенса–Джонсона. Мишеневидные элементы на коже конечностей (а, b), поражение слизистой полости рта (с), развитие клинической картины многоформной экссудативной эритемы после высокодозной химиотерапии (треосульфана, флударабина, Атгам) на фоне реакции «трансплантат против хозяина».  
**Fig. 4.** Stevens-Johnson syndrome. Target-like rash on the skin of the extremities (a, b), oral mucosa lesions (c); clinical pattern of erythema multiforme after high-dose chemotherapy (treosulfan, fludarabine, Atgam) in a patient with graft-versus-host disease.



**Рис. 5.** Синдром Лайелла у пациентки после высокодозной химиотерапии (треосульфана, флударабина, Атгам) на фоне реакции «трансплантат против хозяина». Отслойка кожных покровов свыше 30% площади поверхности тела. Симптом Никольского – положительный (десквамация верхних слоев эпидермиса при потягивании за обрывок покрывки пузыря или небольшом трении кожи, гистологически обусловленная эпидермоллизом) (а, b).  
**Fig. 5.** Lyell's syndrome after high-dose chemotherapy (treosulfan, fludarabine, Atgam) in a patient with graft-versus-host disease. Skin peeling over 30% of the body surface area. Positive Nikolsky's sign (desquamation of the upper layers of the epidermis when pulling on a fragment of the blister or slight skin friction, histologically caused by epidermolysis) (a, b).



Профильным специалистам следует предупредить и подготовить к ожидаемым токсическим дерматологическим реакциям самого пациента либо, если им является ребенок, – его родителей. Необходимо убедить ребенка и близких ему людей в том, что ожидаемые или уже развившиеся симптомы со стороны кожных покровов не являются признаком неудачно проведенного лечения. Требуется провести дерматологическую сопроводительную терапию пациенту, получающему противоопухолевое лечение, а также рассказать членам его семьи об основных принципах профилактики и коррекции проявлений кожной токсичности.

**Принципы профилактики и лечения поражений кожи, обусловленных медикаментозной токсичностью, у детей, получающих противоопухолевую лекарственную терапию**

При ожидаемой акнеподобной реакции, развивающейся в ответ на применение преимущественно ингибиторов EGFR, профилактически может быть рекомендовано применение увлажняющего крема, кортикостероидов (КС) I класса для местного применения, солнцезащитного крема, предпочтительно содержащего минеральные экраны в качестве фотопротекторных компонентов (например, кремы и лосьоны SPF 50+ Avene Белая линия), системных антибиотиков (детям от 12 лет – доксициклин 100 мг 1 раз в сутки). В зависимости от степени выраженности акнеподобной сыпи в качестве терапии могут быть показаны: дерматотропные средства, антагонисты кальциневрина; топические КС + антибактериальные

средства; КС для системного применения; местные и системные антибактериальные препараты.

В качестве профилактики ЛПС необходимо придерживаться следующих рекомендаций: ежедневно осматривать кожу ладоней и подошв ребенка; ежедневно утром и вечером мыть руки и ноги ребенка теплой водой; использовать теплую воду (следует избегать приема горячих ванн), мягкое жидкое мыло, после чего промокать (не растирать!) кожу мягким полотенцем; после ванны наносить на кожу ладоней и подошв ребенка увлажняющие, смягчающие кремы (минимум 2 раза в день, за 3–5 дней до начала и во время противоопухолевой терапии); применять мягкие пилинги для обработки кожи стоп, делать ванночки с морской солью, используя натуральную необразивную мочалку, но не чаще 1 раза в неделю; носить только хлопчатобумажное белье (толстые носки, перчатки) и комфортную обувь из натуральных материалов, хорошо вентилируемую, с мягкими (ортопедическими) стельками, исключающую чрезмерное сжатие стопы. Регулярный уход за ногтевыми пластинами ребенка позволяет предупредить появление расчесов и вторичного инфицирования. Необходимо также профилактическое использование липидоуплотняющих увлажняющих средств без содержания спирта и ароматизаторов.

Перспективно применение средств «стерильной косметики», которые минимизируют риск инфицирования, связанный с нанесением дерматокосметического продукта на кожу.

Благодаря уникальной запатентованной конструкции тубы форматы средств Aveve Ксеракалм АД не содержат консервантов, консервантоподобных веществ, отдушек, красителей. Состав минимизирован по количеству ингредиентов – в него входят только нейтральные компоненты текстуры и активные вещества. В частности, к подобным средствам относят крем и бальзам Aveve Ксеракалм АД. Применение данных средств в качестве основного ухода за кожей онкологических больных, склонной к ксерозу, ставит целью профилактику и частичную коррекцию проявлений кожной токсичности при проведении медикаментозного лечения.

Клинические исследования показали, что благодаря активному компоненту-иммуномодулятору I-Modulia снижается выработка ряда провоспалительных интерлейкинов, блокируется передача ощущения зуда посредством конкурентного ингибирования рецепторов PAR-2 (дозозависимый эффект), увеличивается синтез антимикробных пептидов кожи, таких как дефансин, каталицидин, повышается количество колоний эпидермального стафилококка, рост которого подавляется при лекарственном лечении, приближая видовое разнообразие микробиома к показателям кожи здорового человека [13].

При проведении противоопухолевого лекарственного лечения питание ребенка должно быть полноценным и микробиологически безопасным (особенно важны продукты, богатые кальцием, железом, цинком, витаминами А, Е и омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами). Необходимо обеспечить адекватную гидратацию для предотвращения сухости кожи. Выявление первых симптомов ЛПС требует активного вмешательства. Однако терапевтические подходы при токсических поражениях, ассоциированных с лекарственным лечением, остаются неспецифическими и, в первую очередь, симптоматическими. К ним относятся: местные антисептические средства; увлажняющие, репаративные покрытия; КС, применяемые в дерматологии; топические анестетики; комбинированные составы (КС + антибактериальный и/или антимикотический компонент); прием анальгетиков внутрь. При нарушении целостности кожи рекомендовано применять эпителизирующие мази и гели, например А-Derma Дермалибур-Барьер крем, А-Derma Дермалибур + Цика восстанавливающий крем, Aveve Сикальфат + восстанавливающий заживляющий крем. Помимо активных компонентов, стимулирующих заживление, наличие в составе соединений меди и цинка позволяет снизить риск вторичного инфицирования [14].

При гиперкератозе могут быть рекомендованы местные кератолитические средства, косметические препараты для

чувствительной и раздраженной кожи, оказывающие смягчающее, успокаивающее и заживляющее действие, эмульты, увлажняющие кремы без фталатов, парабенов, красителей и ароматизаторов.

Рассмотрим **общие подходы к терапии иммуноопосредованных НЯ со стороны кожи**. В зависимости от степени выраженности может быть рекомендована симптоматическая терапия: топические КС III–IV класса; при зуде – антигистаминные препараты внутрь; антибиотики широкого спектра, инфузионная терапия – при необходимости. По показаниям применяются иммуносупрессивные средства, например КС (преднизолон – 1–2 мг/кг/сут) и др.

Пациентам с проявлениями любой дерматологической токсичности следует ограничить пребывание на солнце, максимально закрывать кожу одеждой из хлопковой ткани, носить головные уборы, поскольку солнечный свет может усилить любые кожные реакции. Детям следует наносить на открытые участки кожи (лицо, шею, руки) солнцезащитные средства с максимальным фактором защиты, предпочтительно содержащие минеральные экраны в качестве фотопротекторных компонентов. Примером такого средства могут служить фотозащитные крем и лосьон Aveve Белая линия SPF 50+. При этом средство рекомендовано наносить за 20 мин до выхода на солнце и обновлять его 1 раз каждые 2 ч или сразу после смывания.

Общие принципы профилактики и лечения дерматологической токсичности при проведении цитотоксической химиотерапии включают ряд мероприятий, к которым относятся:

- ежедневная смена постельного и нательного белья;
- ежедневная обработка кожных покровов (наиболее эффективными для обработки кожи с профилактической и лечебной целью являются растворы антисептиков, мази и гели, способствующие быстрой регенерации кожи, очищающие гипоаллергенные гели);
- противопролежневые мероприятия, которые требуются, если ребенок находится в вынужденном лежачем положении (ограничен в вертикализации). К данным мероприятиям относятся применение противопролежневых матрасов, частая смена положения тела, обработка выступающих участков тела, находящихся в длительном сдавлении (затылок, лопатки, крестец, пятки). Используются противопролежневые прокладки, валики, круги, позволяющие уменьшить давление и предотвратить появление пролежня. Обязательными являются гимнастика, занятия лечебной физкультурой. При развитии пролежня на ранних стадиях эффективно применение современных бактерицидных, гидрогелевых и адсорбирующих повязок;
- ежедневная, после каждого приема пищи, обработка слизистых полости рта растворами Мирамистина, хлоргексидина, Гексорала.

**Мукозиты.** Химиотерапия метотрексатом в высоких дозах (1000–12000 мг/м<sup>2</sup>), цисплатином или паклитакселом ассоциируется с развитием дерматологической токсичности и мукозита. Дополнительным фактором риска развития мукозита является проведение химиотерапии в сочетании с лучевой терапией.

Вероятность развития мукозита слизистой оболочки полости рта зависит от стадии опухолевого процесса, наличия признаков прогрессирования опухоли, функционального состояния пациента (индекс массы тела, количество лейкоцитов), отягощенного анамнеза по тяжелому мукозиту слизистой оболочки полости рта, наличия сопутствующих заболеваний [15].

Симптомы мукозита полости рта широко варьируются – от умеренной гиперемии, отека, появления эрозий до массивных язв. Умеренные проявления мукозита требуют тщательной гигиены полости рта, обработки растворами антисептиков, местного обезболивания. Мукозиты тяжелой степени существенно затрудняют потребление пищи (могут возникнуть показания для постановки назогастрального зонда), сопровождаются интенсивным болевым синдромом (с целью

обезболивания используются анальгетики, вплоть до наркотических).

Особое внимание следует уделять регулярному осмотру полости рта в целях определения показаний для микробиологического исследования мазков со слизистых, поскольку бактериальная (часто грамотрицательная), вирусная (часто вирус простого герпеса) и грибковая инфекции (часто кандидоз) могут осложнять течение мукозита слизистой оболочки полости рта. У иммунокомпрометированных пациентов локальный инфекционный процесс в полости рта может генерализоваться до септического состояния.

**Профилактика.** Поддержание надлежащей гигиены полости рта имеет решающее значение для профилактики мукозита. В рамках этого комплекса мероприятий необходимо:

- проходить стоматологический скрининг за 2–3 нед до начала химиотерапии. Санация полости рта – важное условие профилактики мукозита и жизнеугрожающих системных инфекционных осложнений при проведении химиотерапии;
- после каждого приема пищи и перед сном с помощью мягкой зубной щетки чистить зубы пастой с мягким вкусом или солевым раствором при непереносимости зубной пасты;
- полоскать полость рта 2–4 (по показаниям – до 10) раз в день. Рекомендуются средства для полоскания рта: водные солевые растворы для орошения, антисептические растворы. Следует избегать средств на основе спирта;
- в случае развития хейлита, шелушения кожи в области носогубного треугольника одновременно с мукозитом желателен применять бальзамы/косметические стики/кремы с заживляющим действием, обладающие «мягкой», легко распределяющейся по слизистой губ и поверхности кожи текстурой. Может быть рекомендован бальзам для губ Avene Сикальфат, восстанавливающий крем Avene Сикальфат+, восстанавливающий заживляющий крем и/или стик линии средств A-Derma Дермалибур+;
- выпивать соответствующее возрасту количество жидкости;
- исключить жидкости и продукты с высоким содержанием сахара, кислот (с витамином С), чипсы, а также содержащие специи, твердую фракцию (например, кости). Пища должна быть мягкой, теплой (не горячей);
- принимать препараты цинка. Данный микроэлемент участвует в таких важнейших процессах организма, как пролиферация клеток, заживление ран, а также он способствует защите от свободных радикалов и обладает противовоспалительным действием. Пероральный прием сульфата цинка может предотвратить и задержать развитие мукозита слизистой оболочки полости рта.

## Заключение

Таким образом, современный арсенал противоопухолевых ЛС обеспечивает цитотоксическое действие не только на опухолевые клетки, но и на кожные покровы, слизистые оболочки. Дистрофически, токсически и воспалительно измененные барьерные ткани позволяют инфекционным агентам транслоцироваться в системный кровоток и стать причиной жизнеугрожающих осложнений. Понимание факторов риска, своевременная профилактика и лечение дерматологических проявлений токсичности позволят сохранить качество жизни пациента, избежать тяжелых инфекционных осложнений и своевременно провести химиотерапию.

**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.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2014 [Valiev TT. *Sovremennaiia strategiiia diagnostiki i lecheniia nekhodzhkinskikh limfom u detei: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow. 2014 (in Russian)*].
2. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(2):149-53 [Belyaeva ES, Susuleva NA, Valiev TT. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(2):149-53 (in Russian). DOI:10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-153
3. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И., и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. *Терапевтический архив*. 2015;87(7):4-14 [Baryakh EA, Tyurina NG, Vorobyev VI. Therapy for Burkitt's lymphoma according to the BL-M-04 protocol: 12-year experience. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(7):4-14 (in Russian). DOI:10.1716/terarkh20158774-14
4. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б., и др. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных Т-крупноклеточных лимфом. *Терапевтический архив*. 2008;80(7):33-7 [Vinogradova IuE, Lutsenko IN, Kaplanskaia IB, et al. Efficacy of therapy of different variants of anaplastic large T-cell lymphomas. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2008;80(7):33-7 (in Russian)].
5. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Бельшева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкогематология*. 2022;17(3):137-59 [Valiev TT, Shervashidze MA, Belysheva TS. Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002. *Oncohematology*. 2022;17(3):137-59 (in Russian). DOI:10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159
6. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf). Accessed: 22.11.2023.
7. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2021;11:99-113 [Koroleva IA, Bolotina LV, Gladkov OA, et al. Practical recommendations for drug treatment of dermatological reactions in patients receiving anticancer drug therapy. *Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO*. 2021;11:99-113 (in Russian). DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-42
8. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. 2005;16(9):1425-33. DOI:10.1093/annonc/mdt279
9. Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A, et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist*. 2005;10(5):345-56. DOI:10.1634/theoncologist.10-5-345
10. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2008;19(1):142-9. DOI:10.1093/annonc/mdm400
11. Шатохина Е.А., Поткин С.Б., Мальков П.Г., и др. Специфика ладонно-подошвенной кожной реакции, индуцированной мультикиназными ингибиторами: клинические, гистологические и ультразвуковые характеристики. *Опухоли головы и шеи*. 2020;10(2):30-7 [Shatkhina EA, Potkin SB, Malkov PG, et al. Specificity of hand-foot skin reaction induced by multikinase inhibitors: clinical, histological and ultrasound characteristics. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2020;10(2):30-7 (in Russian). DOI:10.17650/2222-1468-2020-10-2-30-37
12. Сачук О.В., Валиев Т.Т., Кравченко Н.Е., Суетина О.А. Вопросы качества жизни при лимфомах у детей. *MD-Onco*. 2022;2(1):65-73 [Sachuk OV, Valiev TT, Kravchenko NE, Suetina OA. Aspects of quality of life in pediatric lymphoma patients. *MD-Onco*. 2022;2(1):65-73 (in Russian). DOI:10.17650/2782-3202-2022-2-1-65-73
13. Noizet M, Bianchi P, Galliano M, et al. Broad spectrum repairing properties of an extract of *Aquaphilus dolomiae* on in vitro and ex vivo models of injured skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(Suppl. 5):37-42. DOI:10.1111/jdv.16477
14. Nguyen T, Chol B, Maitre M, et al. Additional pharmacological activity of *I-modulia* and generation of two newly designed extracts of *Aquaphilus dolomiae* culture for dermocosmetic actives. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(Suppl. 5):27-9. DOI:10.1111/jdv.16546
15. Miyamoto M. Reducing the incidence and severity of oral mucositis – can it be done? *US Oncological Disease*. 2007;1(2):18-21.

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU



# Место и роль микрофлоры полости рта в патогенезе орального мукозита при злокачественных новообразованиях (обзор литературы)

А. А. Завьялов<sup>✉1</sup>, А. И. Тырышкин<sup>1</sup>, В. Н. Олесова<sup>1</sup>, Н. А. Пашченко<sup>1</sup>, М. М. Гуркова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>Научно-производственный центр «Микромир», Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Оральный мукозит (ОМ) является одним из наиболее частых осложнений системной лекарственной терапии онкологических заболеваний. Клинически заболевание проявляется в виде эритемы и изъязвления неороговевающей слизистой оболочки. Хотя это состояние является самоизлечивающимся, оно может повлиять на проведение комплексного противоопухолевого лечения. В настоящее время патофизиологическая модель развития ОМ дополняется новыми данными, полученными в ходе исследований микрофлоры полости рта. Противоопухолевое лечение может приводить к изменениям в составе резидентной оральной микрофлоры, и вполне возможно, что происходящие изменения влияют на развитие повреждений слизистой оболочки полости рта. Расширение знаний в данной сфере позволяет исследователям искать новые способы включения оральной микробиоты в стратегии менеджмента ОМ.

**Цель.** Обобщить и актуализировать накопленные данные относительно роли микробиоты полости рта в патогенезе ОМ у пациентов со злокачественными новообразованиями.

**Материалы и методы.** Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary и Pubmed, включались публикации, демонстрирующие современные возможности оценки влияния орального микробиома на развитие ОМ, а также разработки в данной сфере, касающиеся менеджмента ОМ.

**Результаты.** В обзоре освещены современные представления о положении орального микробиома в патогенезе ОМ, акцентируется внимание на перспективных направлениях использования средств, влияющих на состояние микробиоты полости рта, в различных стратегиях контроля данного заболевания.

**Заключение.** Более глубокое понимание патогенеза ОМ с учетом новых факторов, таких как оральный микробиом, вероятно, позволит в будущем сформировать более эффективные стратегии менеджмента этого заболевания. Данное направление представляется весьма перспективным, а разработки в этой области демонстрируют многообещающие результаты.

**Ключевые слова:** патогенез, оральный мукозит, злокачественные новообразования, микробиота полости рта, пробиотики

**Для цитирования:** Завьялов А. А., Тырышкин А. И., Олесова В. Н., Пашченко Н. А., Гуркова М. М. Место и роль микрофлоры полости рта в патогенезе орального мукозита при злокачественных новообразованиях (обзор литературы). Современная Онкология. 2023;25(4):525–530. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202544

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Завьялов Александр Александрович** – д-р мед. наук, проф., рук. Онкологического центра ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна». E-mail: azav06@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1825-1871

**Тырышкин Александр Игоревич** – ординатор каф. онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна».

**Олесова Валентина Николаевна** – д-р мед. наук, проф., первый проректор Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна». ORCID: 0000-0002-3461-9317

**Пашченко Наталья Александровна** – аспирант каф. восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, сестринского дела с курсом спортивной медицины Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна».

**Гуркова Марина Михайловна** – магистрант Института лидерства и управления здравоохранением ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зам. ген. дир. НПЦ «Микромир». ORCID: 0000-0001-6473-9566

<sup>✉</sup>**Aleksander A. Zavyalov** – D. Sci. (Med.), Prof., State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: azav06@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1825-1871

**Aleksandr I. Tyryshkin** – Clinical Resident, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

**Valentina N. Olesova** – D. Sci. (Med.), Prof., State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. ORCID: 0000-0002-3461-9317

**Nataliya A. Pashchenko** – Graduate Student, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

**Marina M. Gurkova** – Master's student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Deputy General Director, Research and Production Center «Micromir». ORCID: 0000-0001-6473-9566

# The place and role of oral microflora in the pathogenesis of oral mucositis in malignant neoplasms (literature review)

Aleksander A. Zavyalov<sup>✉1</sup>, Aleksandr I. Tyryshkin<sup>1</sup>, Valentina N. Olesova<sup>1</sup>, Nataliya A. Pashchenko<sup>1</sup>, Marina M. Gurkova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Research and Production Center «Micromir», Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Oral mucositis (OM) is one of the most frequent complications of systemic drug therapy of oncological diseases. Clinically, the disease manifests itself in the form of erythema and ulceration of the non-corneating mucous membrane. Although this condition is self-healing, it can affect the conduct of comprehensive antitumor treatment. Currently, the pathophysiological model of the development of OM is supplemented with new data obtained during studies of the oral microflora. Antitumor treatment can lead to changes in the composition of the resident oral microflora and it is quite possible that the changes that occur may affect the development of damage to the oral mucosa. The expansion of knowledge in this area allows researchers to look for new ways to include oral microbiota in OM management strategies.

**Aim.** To summarize and update the accumulated data regarding the role of the oral microbiota in the pathogenesis of OM in patients with malignant neoplasms.

**Materials and methods.** Literature search was performed in Medline, Cochrane Library, Elibrary and Pubmed, including publications demonstrating the current ability to assess the impact of the oral microbiome on OM, as well as developments in this area relating to OM management.

**Results.** In the review the current views on the position of the oral microbiome in the pathogenesis of OM were highlighted and the promising directions for the use of agents influencing the state of the oral microbiota in various strategies to control this disease were emphasised.

**Conclusion.** A better understanding of the pathogenesis of OM and the inclusion of new factors, such as the oral microbiome, into the picture of pathogenesis is likely to enable the formation of more effective management strategies for this disease in the future. This direction seems very promising, and developments in this area show promising results.

**Keywords:** pathogenesis, oral mucositis, malignant tumors, oral microbiota, probiotics

**For citation:** Zavyalov AA, Tyryshkin AI, Olesova VN, Pashchenko NA, Gurkova MM. The place and role of oral microflora in the pathogenesis of oral mucositis in malignant neoplasms (literature review). *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):525–530. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202544

## Введение

Оральный мукозит (ОМ) является одним из наиболее частых осложнений системной лекарственной терапии онкологических заболеваний. Сообщается, что он поражает около 75% пациентов, получающих высокодозную химиотерапию (ХТ) перед трансплантацией гемопоэтических клеток, и от 20 до 60% пациентов, получающих лечение по поводу солидных опухолей [1]. Клинически заболевание проявляется в виде эритемы и изъязвления неороговевающей слизистой оболочки. Хотя это состояние является самоизлечивающимся, оно может повлиять на проведение комплексного противоопухолевого лечения, поскольку связано с клинически значимой болью, нарушением питания, длительной госпитализацией, генерализованными инфекциями. Соответственно, при значительной выраженности клинических проявлений могут потребоваться редукция дозы лекарственных препаратов, изменение графика их введения, смена используемых в терапии препаратов или полная отмена терапии [2].

Различные подходы к профилактике или лечению ОМ оказались в значительной степени неэффективными из-за недостаточности знаний о его патогенезе [3]. В настоящее время патофизиологическая модель развития ОМ дополняется новыми данными, полученными в ходе исследований микрофлоры полости рта. Противоопухолевое лечение может приводить к изменениям в составе резидентной оральной микрофлоры [4], и вполне возможно, что происходящие изменения могут влиять на развитие повреждений слизистой оболочки полости рта (СОПР).

Расширение знаний в данной сфере позволяет исследователям искать новые способы включения оральной микробиоты в стратегии менеджмента ОМ.

В настоящее время микрофлора полости рта рассматривается в качестве одной из мишеней терапевтического воздействия при ОМ у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Также перспективным направлением является возможность оценки оральной микробиоты в качестве самостоятельного предиктивного фактора развития тяжелых форм ОМ у пациентов с ЗНО.

## Место микробиоты полости рта в патогенезе ОМ

На данный момент в качестве основной патофизиологической модели развития ОМ принята пятифазная модель Сониса, включающая прямые и непрямые пути повреждения, в том числе повреждение ДНК, окислительный стресс, воспалительные реакции и бактериальную транслокацию [5].

Теперь в эту пересмотренную модель включена преобладающая роль микробиоты полости рта. Роль микробиоты полости рта в патогенезе ОМ вызвала интерес в течение нескольких десятилетий, а изменения в ее составе после лучевой терапии (ЛТ) зарегистрированы еще в 1980-х годах [6].

ХТ за счет системного действия влияет на снижение микробного разнообразия во всем организме, в том числе приводя к развитию дисбиоза полости рта и других органов. Под дисбиозом понимается увеличение представительства условно-патогенной микрофлоры, приводящее к нарушению микробного баланса в организме человека, вследствие которого часто развиваются инфекционно-воспалительные заболевания, в том числе полости рта. На фоне ХТ, иммуносупрессии и основного заболевания данные состояния с трудом поддаются терапии. Воспалительные реакции в таком случае, как предполагают исследователи, развиваются через pattern recognition receptors, среди которых наибольшее значение имеют Toll-like рецепторы (TLR).

TLR представляют собой семейство молекул, которые участвуют в реализации врожденного иммунитета, поддержании гомеостаза эпителия полости рта и передаче сигнала на стадии реакции на повреждение СОПР [7]. TLR могут реагировать на молекулярные паттерны, связанные с различными микроорганизмами или поврежденными клетками макроорганизма, а также запускать ряд механизмов защиты, связанных в первую очередь с продукцией тех или иных цитокинов [8].

У человека обнаружено 10 различных типов TLR, а также идентифицированы их специфические лиганды. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR6 в основном экспрессируются на клеточной мембране. В соответствии с их лигандами TLR можно разделить на 3 категории: TLR1, TLR2, TLR4 и TLR6, которые связывают липиды; TLR5, распознающие белки патогенов; и TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, которые связывают нуклеиновые кислоты, включая ДНК и РНК как клеток, так и вирусов [9]. Типичные микробные компоненты, общие для бактерий, могут стимулировать иммуновоспалительный каскад в здоровых эпителиальных клетках СОПР, тем самым поддерживая баланс между нормальными бактериями полости рта и хозяином [10]. Наиболее вероятным защитным механизмом, опосредованным передачей сигналов TLR в ротовой полости, является индукция выработки противомикробных веществ, таких как дефензины ( $\alpha$ -тип,  $\beta$ -тип и  $\theta$ -тип). Механизмы, регулирующие передачу сигналов TLR в эпителиальных клетках СОПР, включают также дифференциальную экспрессию TLR. Известно, что разные типы TLR по-разному влияют на баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Так, активация TLR5, по мнению ряда авторов, запускает синтез протективных цитокинов и антиоксидантов, в то время как активация TLR9, по сообщениям разных авторов, связана с усилением воспалительных реакций. В то же время TLR2 и TLR4 являются важным звеном синтеза как про-, так и противовоспалительных агентов. Таким образом, в норме экспрессия TLR на клетках СОПР и их трансформация влияют на реакцию организма на патогены, ослабляя реакцию на комменсалов и поддерживая локальный гомеостаз [11].

В условиях орального дисбиоза и повышенного представительства условно-патогенной микрофлоры совокупность патоген-ассоциированных молекулярных паттернов и молекулярных паттернов, связанных с повреждением, таких как высокоподвижный групповой белок бокс-1, связывается с TLR. После распознавания TLR бактерии подвергаются процессингу и перемещаются в клетку, активируя нуклеотид-связывающие рецепторы. Это способствует передаче сигналов «вниз», активации транскрипционного фактора, что в свою очередь запускает продукцию провоспалительных факторов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6, 8, 1 $\beta$  и фактор некроза опухоли  $\alpha$ , которые в дальнейшем регулируют опосредованный TLR воспалительный ответ. Отмечается также, что опосредованная TLR транслокация комменсальных бактерий может продлить существование уже образовавшихся изъязвлений, нарушая заживление тканей, затруднить и снизить эффективность лечения [12].

Так же, как и бактерии, бактериофаги подвергаются трансцитозу, причем, по мнению авторов одного из исследований, изучающих поведение бактериофагов в человеческом организме, трансцитоз бактериофагов через эпителиальные клетки является естественным процессом, который повышает доверие к применению фагов в биомедицинских технологиях.

Исследования клеток показали, что фаги способны получать доступ ко всем субклеточным фракциям эукариотической клетки с внутриклеточным транспортом, предположительно через аппарат Гольджи, примерно 31 млрд фаговых трансцитозов происходит в среднем в человеческом теле в сутки. Основной резервуар фагов в организме – желудочно-кишечный тракт. Можно предположить, что наличие непрерывного потока фагов из кишечника, распространяющихся через кровь, лимфу и органы, может обеспечить хозяина противомикробным средством против вторжения любого условно-патогенного кишечного микроорганизма [13].

Некоторые исследования демонстрируют значительное увеличение бактериальной нагрузки в изъязвленном эпителии, а также существование корреляции между бактериальной нагрузкой и выраженностью симптомов ОМ, что позволяет предположить наличие причинно-следственной связи между дисбиозом полости рта и ОМ [14]. Исходя из этого, в нескольких клинических испытаниях использовались различные антибактериальные препараты для снижения тяжести ОМ, однако эти попытки не привели к положительным результатам [15]. Это может быть связано с неизбирательным действием на микробиоту полости рта, большим количеством биопленок, снижающих эффективность антибактериальной терапии, возможной внутриклеточной локацией части микрофлоры и отсутствием понимания того, какие конкретные микробы вносят свой вклад в развитие ОМ. Недавние исследования, посвященные влиянию ХТ на микробиоту полости рта, подчеркивают более заметную роль специфических потенциально патогенных комменсалов, таких как *Porphyromonas gingivalis*, *Atopobium parvulum* и *Prevotella salivae* [16]. Другие исследования не демонстрируют четкой связи конкретных микробных агентов и ОМ, однако одним из последовательных наблюдений является повышенное представительство орального патобионта *Fusobacterium nucleatum* у пациентов с тяжелым ОМ [17].

Несмотря на получение новых данных, проливающих свет на место оральной микробиоты в патофизиологическом каскаде ОМ, остается нерешенным вопрос причины и следствия. В своей статье [18] S. Sonis задается вопросом, являются ли изменения микрофлоры полости рта одной из причин развития ОМ или же они лишь сопровождают его, моделируя тяжесть его течения. Автор считает, что на сегодняшний день дать ответ на этот вопрос невозможно, однако он акцентирует внимание на некоторых важных аспектах данной проблемы. Так, S. Sonis напоминает нам о роли макроорганизма в комменсальном взаимодействии с микрофлорой.

Помимо известных факторов развития дисбиоза полости рта, таких как ксеростомия или нейтропения, автор подчеркивает роль индивидуальных реакций, обусловленных некоторыми генетическими факторами макроорганизма. В этом контексте большой интерес представляют разнонаправленные данные относительно роли *Streptococcus mitis* в развитии ОМ. Так, в исследовании X. Zhu и соавт. [19] демонстрируется, что увеличение количества бактерий этого вида связано с развитием тяжелого мукозита. Однако в работе T. De Rusk и соавт. [20], напротив, сообщалось, что *S. mitis* заметно усиливал эпителизацию и заживление ран. S. Sonis подчеркивает: подобное расхождение может говорить о том, что геномные особенности макроорганизма, вероятно, влияют на реакцию пациентов на определенные виды бактерий, а это, в свою очередь, приводит к отсутствию единообразия в том, как люди реагируют на одни и те же колонизирующие бактерии.

### Место оральной микробиоты в менеджменте ОМ

ОМ, характеризующийся воспалением и повреждением СОПР, является наиболее частым осложнением полости рта у онкологических больных, получающих ЛТ и/или ХТ. ОМ, вызванный ЛТ/ХТ, может вызывать боль, дисфагию и недостаточность питания, серьезно влияя на качество жизни пациентов и прерывая противоопухолевое лечение. До сих пор лечение ОМ остается сложной задачей. Терапевтические стратегии включают в себя антибактериальные препараты (антибиотики и антисептики), криотерапию, низкоинтенсивную лазерную терапию и противовоспалительные средства, но применение данных методов ассоциировано с ограниченной эффективностью [21]. В настоящее время только фактор роста кератиноцитов-1 (палифермин) одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для смягчения ОМ у очень ограниченного сегмента пациентов [22]. Следовательно, по-прежнему существует потребность в разработке новых терапевтических средств для лучшего лечения и профилактики ОМ.

Увеличение накопленных знаний о патогенезе ОМ позволяет по-новому оценить роль оральной микробиоты в стратегии менеджмента данной патологии. Современные исследования показывают, что оральная микробиота может быть потенциальной мишенью терапевтического воздействия, а также самостоятельным предиктивным фактором оценки тяжести ОМ.

Первая парадигма этиологии и патогенеза ассоциированного с противоопухолевой терапией ОМ, существовавшая в 1970–1990-е годы, утверждала, что данное состояние является следствием прямой и непрямой стоматотоксичности применяемых методов лечения. Считалось, что, нарушая процесс клеточного деления, цитостатики снижают интенсивность обновления плоского многослойного неороговевающего эпителия полости рта. Вследствие этого слизистая оболочка истончается, становится более подверженной травмирующим воздействиям. Согласно этой концепции снижение местной резистентности вкупе с развивающейся на фоне ХТ нейтропенией приводит к активизации патогенных микроорганизмов и, как результат, развитию ОМ. Впоследствии в связи с неэффективностью широкого использования антибактериальной терапии из этой модели исключен фактор инфекционного поражения СОПР [23].

Накопленные данные об изменениях оральной микробиоты при проведении противоопухолевого лечения позволили исследователям иначе оценить возможности терапевтического воздействия на него. Существующие исследования изменений качественного и количественного состава оральной микрофлоры на фоне лекарственного противоопухолевого лечения продемонстрировали, что системное противоопухолевое лечение ассоциировано со значительными изменениями микробиологического ландшафта полости рта, а именно увеличением количества грамотрицательной анаэробной условно-патогенной флоры и снижением представительства протективной комменсальной флоры. Это в свою очередь подводит исследователей к формированию парадигмы дисбиоза полости рта на фоне противоопухолевой терапии [4].

Подобный взгляд на микрофлору полости рта в контексте развития ОМ подталкивает ученых к поиску новых вариантов воздействия на оральную микробиоту с целью ее стабилизации. Одним из таких вариантов могут выступать пробиотики, включающие в себя штаммы «полезных» комменсальных микроорганизмов. Пробиотики, состоящие из «полезных» жизнеспособных бактерий и бактериальных компонентов, оказывают различное благотворное влияние на здоровье человека, в частности посредством модуляции дисбаланса микробиоты [24].

Первые исследования в данной области касались воздействия на кишечный микробиом для купирования симптомов кишечного мукозита, чей патогенез в целом схож с патогенезом ОМ. В исследовании А. Perales-Puchalt и соавт. 2018 г. [25] изучалась возможность заживления повреждений кишечника, вызванных цисплатином, посредством восстановления кишечной микробиоты через желудочный зонд фекальными гранулами. Согласно результатам исследования трансплантация фекальной микробиоты позволила снизить активность бактериальной транслокации в системный кровоток, что в свою очередь привело к значительному уменьшению системного воспаления, о чем свидетельствовало снижение сывороточного ИЛ-6 и мобилизации гранулоцитов. Введение *Ruminococcus gnavus*, бактериального штамма, селективно источника при лечении цисплатином, могло частично восстановить целостность слизистой оболочки кишечника и ускорить заживление кишечного эпителия.

В исследовании S. Като и соавт. [26] изучалось возможное использование пробиотиков на основе бифидобактерий для купирования симптомов кишечного мукозита на фоне лечения 5-фторурацилом (5-ФУ). Ежедневное введение *Bifidobacterium bifidum* G9-1 (BBG9-1) значительно снижало тяжесть кишечного мукозита и приводило к ослаблению клинических симптомов. Авторы демонстрируют, что структура кишечной микробиоты в значительной степени изменена при лечении 5-ФУ,

но это изменение смягчено ежедневным введением BBG9-1. Более того, обработка 5-ФУ снижала численность бактерий из рода *Firmicutes* и увеличивала численность *Bacteroidetes*, но эти изменения также нивелировались ежедневным введением BBG9-1. Эти результаты свидетельствуют о потенциальных возможностях применения пробиотиков в терапии индуцированного ХТ кишечного мукозита. Однако позже появились работы, показывающие замедление восстановления собственной микробиоты желудочно-кишечного тракта макроорганизма на фоне использования пробиотиков относительно метода фекальной транслокации.

В одном из исследований сравнивалось влияние препарата из 11 видов пробиотиков и метод фекальной трансплантации на восстановление собственного микробиома слизистой оболочки кишечника после применения антибиотикотерапии. В исследовании приняли участие 30 здоровых добровольцев, получивших курс антибактериальной терапии перорально. Изучение состава слизистой оболочки кишечника после применения антибиотиков с помощью эндоскопического исследования показало, что при введении пробиотиков происходит колонизация пробиотическими бактериями истонченного слоя слизистой оболочки кишечника. Важно отметить, что усиленная колонизация пробиотическими бактериями происходит за счет замедления восстановления собственного микробного состава микробиома, имевшегося в слизистой оболочке кишечника до приема антибиотика. Напротив, использование метода фекальной трансплантации после применения антибиотиков приводило к быстрому и почти полному восстановлению первоначального состава микробиома слизистой оболочки кишечника добровольцев.

В исследовании получен результат, заключающийся в том, что колонизация пробиотиками слизистой оболочки кишечника в условиях деструктивного действия антибиотиков привела к заметному замедлению восстановления изначально здорового состава слизистой оболочки кишечника, что в свою очередь способствовало дополнительной бактериальной нагрузке, а также длительному дисбактериозу, продолжавшемуся не менее 5 мес после прекращения воздействия пробиотиков. Этот пробиотик-индуцированный «побочный эффект» может иметь важное значение в свете многочисленных наблюдений, связывающих дисбактериоз, вызванный приемом антибиотиков, более низкое микробное разнообразие с повышенной восприимчивостью к множеству хронических и инфекционных заболеваний. Учитывая этот эффект пробиотиков, крайне важно дальнейшее выяснение индуцированных пробиотиками факторов, способствующих ингибированию восстановления собственного микробиома слизистой оболочки кишечника, и факторов, связанных с этим эффектом [27].

Оценка микрофлоры полости рта – в целом более молодое направление, чем изучение кишечной микробиоты, однако в этой сфере уже появляются аналогичные исследования, демонстрирующие потенциал применения пробиотиков в терапии ОМ.

Наибольшее значение в этом контексте приобрели пробиотики на основе *Streptococcus salivarius* K12. О роли данного микроорганизма в поддержании гомеостаза полости рта известно давно. Так, в исследовании С. Cosseau и соавт. 2008 г. [28] продемонстрировано, что *S. salivarius* K12 специфически изменяет экспрессию 565 генов-хозяев, особенно тех, которые участвуют во множестве врожденных защитных механизмов. Этот штамм ингибировал секрецию ИЛ-8, ослаблял секрецию Gгоа и способствовал ингибированию активации пути транскрипционного фактора. Авторы предполагают, что комменсальное и пробиотическое поведение *S. salivarius* K12 связано с модулированием воспалительного ответа макроорганизма на различные, в том числе и бактериальные, раздражители, а также с модулированием генов, связанных с адгезией к эпителию. Таким образом, *S. salivarius* K12 может активно защищать хозяина от воспаления и апоптоза, вызванных патогенами.

Показано, что *S. salivarius* K12 оказывает регулирующее действие на микрофлору полости рта, вероятно, из-за его

способности к мощной продукции бактериоциноподобных ингибирующих веществ (BLIS), включая саливарицин А и саливарицин В. Производство BLIS способствует конкурентоспособности *S. salivarius* K12 в отношении патобионтов и таким образом приносит пользу здоровью ротоглотки человека [29].

Штамм *S. salivarius* K12 хорошо зарекомендовал себя в качестве перорального пробиотика, используемого для лечения множества заболеваний ротоглотки, включая кандидоз полости рта, фарингит и неприятный запах изо рта [30]. Регуляторные эффекты *S. salivarius* K12 на микробиоту полости рта предполагают его потенциальное использование для лечения ОМ.

Проводя изучение возможности купирования симптомов радиационно-индуцированного ОМ у мышей посредством применения пробиотиков на основе *S. salivarius* K12, Y. Wang и соавт. (2021 г.) [31] продемонстрировали, что лечение являлось полезным для заживления ОМ. Это отражалось в уменьшении размера язв, увеличении эпителиальной клеточности базального слоя и толщины слизистой оболочки, а также повышенной пролиферации эпителия и ослаблении апоптоза. У мышей с симптомами ОМ наблюдался значительный микробный дисбактериоз ротовой полости с избыточным ростом оральных анаэробов. Лечение *S. salivarius* K12 восстанавливало микробиоту полости рта и уменьшало количество анаэробов полости рта у мышей с ОМ.

Интересным методом коррекции микробиоты полости рта может стать местное использование бактериофаговых комплексов. Исходя из данных, полученных авторами статьи [32] в ходе исследований поведения бактериофагов на слизистой оболочке, эти микроорганизмы могут способствовать снижению общего микробного числа в полости рта, участвовать в поддержании микробного баланса и, как следствие, предотвращать развитие ОМ или облегчать его течение.

Данные, полученные в процессе исследования поверхностей слизистой оболочки, показали, что концентрации фагов в слизистом слое увеличены по сравнению с окружающей средой. Результаты исследования убедительно демонстрируют, что предварительная обработка поверхности слизистой оболочки фагом снижает адгезию бактериального патогена и что эта защита пролонгируется продолжением репликации фага в слизистой оболочке. Повышенная концентрация литического фага на поверхности слизистой оболочки обеспечивает ранее не признанную иммунную защиту многоклеточных организмов посредством фагового лизиса поступающих в слизистую оболочку бактерий [32].

Другим перспективным направлением представляется оценка орального микробиома в качестве предиктора тяжести течения ОМ. В исследовании X. Zhu и соавт. 2017 г. [19] оценивалось потенциальное влияние микробиоты полости рта на прогнозирование мукозита во время ЛТ карциномы носоглотки. Авторами показано, что структура бактериального сообщества изменялась во время ЛТ с заметным увеличением относительной численности некоторых граммотрицательных бактерий. Пациенты, у которых в конечном итоге развился тяжелый мукозит, имели значительно более низкое бактериальное разнообразие и более высокое содержание актинобацилл во время фазы эритемы – пятнистого мукозита.

Авторами применен метод случайного леса (англ. random forest) для прогнозирования обострения мукозита, который достиг высокой прогностической точности. Соответственно, авторы полагают, что стратегии, основанные на оценке микробиоты полости рта, можно использовать для раннего прогнозирования случаев тяжелого мукозита во время ЛТ.

## Заключение

ОМ остается значимой проблемой для клинической онкологии. С симптомами ОМ сталкивается большое число пациентов с ЗНО, получающих специальное противоопухолевое лечение. Однако до сих пор не предложено эффективных стратегий контроля данного заболевания, основанных на имеющихся знаниях о его патогенезе. Нами продемонстрировано, что роль оральной микробиоты в развитии ОМ становится для исследователей все более очевидной. Доказано, что в развитии ОМ большую роль играют TLR, хотя в их взаимодействии с компонентами оральной микрофлоры остается много неопределенного.

Современные исследования, посвященные влиянию ХТ на микробиом полости рта, демонстрируют заметную роль специфических потенциально патогенных комменсалов, таких как *P. gingivalis*, *A. parvulum*, *P. salivae* и *F. nucleatum*, в развитии тяжелых форм ОМ. Многие исследователи изучают возможность применения различных пробиотиков в лечении ОМ. Наиболее подходящими и многообещающими являются пробиотики на основе штамма *S. salivarius* K12. Помимо этого изучается возможность применения бактериофагов в различных стратегиях менеджмента ОМ. Также некоторые авторы приходят к выводу, что оценка оральной микрофлоры может способствовать оценке риска возникновения тяжелых форм ОМ. В целом проблема ОМ, а также место оральной микрофлоры в ней представляются важным и перспективным направлением исследований.

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

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

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

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

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, et al. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2007;15(5):491-6. DOI:10.1007/s00520-006-0176-9
- Murphy BA, Beaumont JL, Isitt J, et al. Mucositis-related morbidity and resource utilization in head and neck cancer patients receiving radiation therapy with or without chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(4):522-32. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2008.12.004
- Peterson DE, Srivastava R, Lalla RV. Oral mucosal injury in oncology patients: perspectives on maturation of a field. *Oral Dis*. 2015;21(2):133-41. DOI:10.1111/odi.12167
- Hong BY, Sobue T, Choquette L, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*. 2019;7(1):66. DOI:10.1186/s40168-019-0679-5
- Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis*. 2010;16(7):597-600.
- Rice DH, Gill G. The effect of irradiation upon the bacterial flora in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 1979;89(11):1839-41. DOI:10.1288/00005537-197911000-00018
- Vanhoecke B, De Ryck T, Stringer A, et al. Microbiota and their role in the pathogenesis of oral mucositis. *Oral Dis*. 2015;21(1):17-30. DOI:10.1111/odi.12224
- Groeger S, Meyle J. Oral Mucosal Epithelial Cells. *Front Immunol*. 2019;10:208. DOI:10.3389/fimmu.2019.00208

9. Li Y, Deng SL, Lian ZX, Yu K. Roles of Toll-Like Receptors in Nitroxidative Stress in Mammals *Cells*. 2019;8(6):576. DOI:10.3390/cells8060576
10. Rauta PR, Samanta M, Dash HR, et al. Toll-like receptors (TLRs) in aquatic animals: signaling pathways, expressions and immune responses. *Immunol Lett*. 2014;158(1-2):14-24. DOI:10.1016/j.imlet.2013.11.013
11. McClure R, Massari P. TLR-Dependent Human Mucosal Epithelial Cell Responses to Microbial Pathogens. *Front Immunol*. 2014;5. DOI:10.3389/fimmu.2014.00386
12. Ji L, Hao S, Wang J, et al. Roles of Toll-Like Receptors in Radiotherapy- and Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Concise Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:831387. DOI:10.3389/fcimb.2022.831387
13. Nguyen S, Baker K, Padman BS, et al. Bacteriophage Transcytosis Provides a Mechanism To Cross Epithelial Cell Layers. *mBio*. 2017;8(6):e01874-17. DOI:10.1128/mBio.01874-17
14. Vasconcelos RM, Sanfilippo N, Paster BJ, et al. Host-Microbiome Cross-talk in Oral Mucositis. *J Dent Res*. 2016;95(7):725-33. DOI:10.1177/0022034516641890
15. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, et al; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(11):3191-207. DOI:10.1007/s00520-013-1871-y
16. Laheij AM, van Loveren C, Deng D, de Soet JJ. The impact of virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* on wound healing in vitro. *J Oral Microbiol*. 2015;7:27543.
17. Laheij AM, de Soet JJ, von dem Borne PA, et al. Oral bacteria and yeasts in relationship to oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3231-40. DOI:10.1007/s00520-012-1463-2
18. Sonis ST. The Chicken or the Egg? Changes in Oral Microbiota as Cause or Consequence of Mucositis During Radiation Therapy. *EBioMedicine*. 2017;18:7-8. DOI:10.1016/j.ebiom.2017.03.017
19. Zhu XX, Yang XJ, Chao YL, et al. The Potential Effect of Oral Microbiota in the Prediction of Mucositis During Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *EBioMedicine*. 2017;18:23-31. DOI:10.1016/j.ebiom.2017.02.002
20. De Ryck T, Vanlancker E, Grootaert C, et al. Microbial inhibition of oral epithelial wound recovery: potential role for quorum sensing molecules? *AMB Express*. 2015;5:27. DOI:10.1186/s13568-015-0116-5
21. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, et al. Systematic Review of Basic Oral Care for the Management of Oral Mucositis in Cancer Patients and Clinical Practice Guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3949-67. DOI:10.1007/s00520-019-04848-4
22. Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, et al. New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. *Front Pharmacol*. 2017;8:354. DOI:10.3389/fphar.2017.00354
23. Clarkson JE. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. The Cochrane Collaboration, 2010.
24. Panebianco C, Latiano T, Paziienza V. Microbiota Manipulation by Probiotics Administration as Emerging Tool in Cancer Prevention and Therapy. *Front Oncol*. 2020;10:679. DOI:10.3389/fonc.2020.00679
25. Perales-Puchalt A, Perez-Sanz J, Payne KK, et al. Frontline Science: Microbiota reconstitution restores intestinal integrity after cisplatin therapy. *J Leukoc Biol*. 2018;103(5):799-805. DOI:10.1002/JLB.5HI117-446RR
26. Kato S, Hamouda N, Kano Y, et al. Probiotic *Bifidobacterium bifidum* G9-1 attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice via suppression of dysbiosis-related secondary inflammatory responses. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017;44(10):1017-25. DOI:10.1111/1440-1681.12792
27. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell*. 2018;174(6):1406-23.e16. DOI:10.1016/j.cell.2018.08.047
28. Cosseau C, Devine DA, Dullaghan E, et al. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infect Immun*. 2008;76(9):4163-75. DOI:10.1128/IAI.00188-08
29. Wescombe PA, Hale JD, Heng NC, Tagg JR. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future Microbiol*. 2012;7(12):1355-71. DOI:10.2217/fmb.12.113
30. Burton JP, Chilcott CN, Moore CJ, et al. A preliminary study of the effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters. *J Appl Microbiol*. 2006;100(4):754-64. DOI:10.1111/j.1365-2672.2006.02837.x
31. Wang Y, Li J, Zhang H, et al. Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 Alleviates Radiation-Induced Oral Mucositis in Mice. *Front Immunol*. 2021;12:684824. DOI:10.3389/fimmu.2021.684824
32. Barr JJ, Auro R, Furlan M, et al. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(26):10771-6. DOI:10.1073/pnas.1305923110

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023

# Коррекция лимфатического отека нижних конечностей у больных раком шейки матки после комбинированного лечения: клинический случай

О. А. Обухова<sup>✉1</sup>, П. А. Дибирова<sup>1</sup>, И. А. Курмуков<sup>1</sup>, Г. С. Аллахвердян<sup>1</sup>,  
Н. Ю. Шагина<sup>1,2</sup>, Е. А. Мустафина<sup>1</sup>, Р. И. Князев<sup>1,3</sup>, Ю. Г. Паяниди<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Лимфатический отек (лимфедема) – это скопление жидкости в интерстиции, возникающее вследствие нарушения оттока лимфы. Вторичный лимфатический отек нижних конечностей после хирургического лечения рака шейки матки является результатом комбинированного противоопухолевого лечения и значительно снижает качество жизни. Комплексная противоотечная терапия лимфатического отека обычно включает в себя уход за кожей, физиотерапию, физические упражнения и дренирующий массаж. В представленном наблюдении описан курс лечения 53-летней женщины с лимфатическим отеком IIIВ стадии. Цель программы реабилитации заключалась в восстановлении функциональности пораженной нижней конечности. В задачи реабилитации входило уменьшение лимфатического отека, возвращение стереотипа походки, снижение уровня тревоги. Комплексная противоотечная терапия лимфатического отека оказалась эффективной. Хотя цель реабилитации оказалась достигнута частично, пациентка выписана из стационара в хорошем настроении, у нее уменьшился уровень тревоги, улучшился стереотип походки, повысилась выносливость. Улучшение функциональности конечности и ее внешнего вида положительно повлияли на качество жизни больной и позволили ей вернуться к трудовой деятельности. Приведенный клинический пример свидетельствует об эффективности комплексной противоотечной терапии даже в случае развития тяжелого лимфатического отека. Клинический результат подобных программ реабилитации дает возможность повысить адаптационный потенциал и социальную независимость онкологических больных.

**Ключевые слова:** реабилитация, рак шейки матки, лимфатический отек нижних конечностей, лимфедема

**Для цитирования:** Обухова О. А., Дибирова П. А., Курмуков И. А., Аллахвердян Г. С., Шагина Н. Ю., Мустафина Е. А., Князев Р. И., Паяниди Ю. Г. Коррекция лимфатического отека нижних конечностей у больных раком шейки матки после комбинированного лечения: клинический случай. Современная Онкология. 2023;25(4):532–538. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202538

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Вторичный лимфатический отек нижних конечностей (ЛОНК) является относительно поздним, но частым осложнением хирургического и лучевого лечения рака шейки матки (РШМ), становясь самостоятельным поводом для обращения за медицинской помощью в более чем 1/2 случаев радикального лечения [1]. Факторами риска ЛОНК являются региональная лимфодиссекция, количество удаленных лимфоузлов и послеоперационная лучевая терапия на зоны лимфогенного метастазирования, но не оперативный доступ [2, 3]. Результатом лимфодиссекции и повреждения путей оттока лимфы от нижних конечностей становится нарушение пассажа лимфы, отек и длительная имбиция межклеточных тканей ног трансудатом с высоким относительно обычного в интерстиции содержанием белков и форменных элементов крови. В последующем развиваются фиброз и склероз тканей, локальное накопление жира в пораженной конечности;

с течением времени задержка жидкости и отеки, как правило, усиливаются.

На начальных этапах отек мягких тканей ног может исчезать после продолжительного отдыха лежа, однако при отсутствии лечения тяжесть его прогрессирует. С течением времени отек становится плотным, распространяется на всю конечность и может захватывать промежность и туловище. В отсутствие должного лечения при развитии фиброза мягких тканей и локального накопления жировой ткани пораженная конечность значительно увеличивается в размерах, становится тяжелой и выглядит неэстетично. Функциональность конечности заметно падает, а ее изменившийся внешний вид способствует развитию депрессии [4]; все это отрицательно сказывается на качестве жизни. Своевременное проведение полной противоотечной терапии может значительно улучшить состояние больных. Этот метод наиболее эффективен на ранних стадиях развития ЛОНК [5], но и частичный эффект

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Обухова Ольга Аркадьевна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием мед. реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина». E-mail: obukhova0404@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0197-7721; SPIN-код: 6876-7701

**Дибирова Патимат Адильсолтановна** – врач-онколог отд-ния мед. реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина». E-mail: patimka1009@mail.ru; ORCID: 0009-0007-4966-1706; SPIN-код: 7493-1817

**Курмуков Илдар Анварович** – канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина». E-mail: kurmukovia@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8463-2600; SPIN-код: 3692-5202

**Аллахвердян Гаянэ Сергеевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина». E-mail: g\_alaxy@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9100-7870; SPIN-код: 1664-6430

<sup>✉</sup>**Olga A. Obukhova** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: obukhova0404@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0197-7721; SPIN code: 6876-7701

**Patimat A. Dibirova** – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: patimka1009@mail.ru; ORCID: 0009-0007-4966-1706; SPIN code: 7493-1817

**Ildar A. Kurmukov** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kurmukovia@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8463-2600; SPIN code: 3692-5202

**Gayane S. Allakhverdiyana** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: g\_alaxy@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9100-7870; SPIN code: 1664-6430

# Correction of lower limb lymphedema in patients with cervical cancer after combination treatment: A case report

Olga A. Obukhova<sup>1</sup>, Patimat A. Dibirova<sup>1</sup>, Ildar A. Kurmukov<sup>1</sup>, Gayane S. Allakhverdian<sup>1</sup>, Natalya Yu. Shagina<sup>1,2</sup>, Ekaterina A. Mustafina<sup>1</sup>, Rostislav I. Knyazev<sup>1,3</sup>, Julia G. Pajanidi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

Lymphedema is the tissue fluid accumulation that arises as a consequence of impaired lymphatic drainage. Secondary lower limb lymphedema after surgery in cervical cancer is a result of combined antitumor treatment and significantly reduces the quality of life. The management of lymphedema by physical therapists usually includes a combination of skin care, physiotherapy, external pressure, exercise, and massage. This case report describes the course of treatment for a 53-year-old female with stages IIIB secondary lymphedema. The goal of physical therapy intervention was as restoration of the functionality of the affected lower limb. The rehabilitation tasks were as to reduce total limb volume, return of the stereotype of gait, decrease in the level of anxiety. Decongestive lymphedema therapy was effective in treating this patient with secondary lymphedema of the lower extremities. Although the goal of rehabilitation was partially achieved, the patient was discharged from the hospital in a good mood, her anxiety level decreased, her gait stereotype improved, and her endurance increased. Improving the functionality of the limb, improving its appearance had a positive impact on the quality of life and allowed her to return to work. This case report testifies to the effectiveness of complete decongestive therapy even in the case of severe lymphedema. The clinical result of such rehabilitation programs makes it possible to increase the adaptive potential and social independence of cancer patients.

**Keywords:** rehabilitation, cervical cancer, lower limb lymphedema, lymphedema

**For citation:** Obukhova OA, Dibirova PA, Kurmukov IA, Allakhverdian GS, Shagina NYu, Mustafina EA, Knyazev RI, Pajanidi JuG. Correction of lower limb lymphedema in patients with cervical cancer after combination treatment: A case report. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):532–538. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202538

при тяжелом и длительном течении заболевания может принести ощутимую пользу, что иллюстрирует следующее клиническое наблюдение.

## Клиническое наблюдение

Больная Х., 53 года, обратилась в отделение реабилитации нашей клиники с жалобами на увеличение размеров левой ноги, чувство тяжести, боль и парестезии при длительной физической нагрузке любой интенсивности, возникающие по всей длине ноги, выраженный отек лобка и промежности, ограничение повседневной деятельности и самообслуживания. Девять лет назад по поводу РШМ ПА1-стадии большой выполнены радикальная гистерэктомия, тазовая лимфодиссекция, при гистологическом исследовании обнаружен инвазивный плоскоклеточный неороговевающий рак G2 с глубиной инвазии более ½ толщины миометрия шейки матки и опухолевыми эмболами в просвете лимфатических сосудов. В послеоперационном периоде проведена адьювантная химиолучевая терапия: дистанционная лучевая терапия разовой очаговой дозой 2 Гр, суммарной очаговой дозой 90 Гр (40 Гр на малый таз и дополнительно 50 Гр без указания точной зоны воздействия) на фоне введения цисплатина (3 курса) в другом лечебном учреждении по месту жительства.

До настоящего времени (8 лет 4 мес после окончания радикального лечения) – без признаков рецидива/прогрессирования.

Отечность левой ноги пациентка стала замечать уже через 3 мес после завершения лечения. Еще через 3 мес при контрольном обследовании врачом-онкологом научно-консультативного отделения нашей клиники оставлена запись в карте пациентки о наличии выраженного отека левой нижней конечности и области лобка, а также постлучевом фиброзе в малом тазу и подкожно-жировой клетчатке (ПЖК) передней брюшной стенки. В последующем отеки ноги постепенно увеличивались, отчетливо быстрее – в последние 2 года после перенесенного рожистого воспаления левой голени.

По словам пациентки, ни после хирургического этапа, ни по завершении химиолучевой терапии рекомендаций по профилактике лимфатического отека она не получала; по окончании противоопухолевого лечения компрессионный трикотаж не использовала, массу тела не контролировала, носила узкую обувь, делала обрезной педикюр, внимание на мелких порезах и ссадинах на ногах не фиксировала. Обратиться за помощью реабилитолога спустя 8 лет 4 мес после окончания радикального лечения ее заставило выраженное нарушение локомоторной функции. За это время масса тела увеличилась на 15 кг.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Шагина Наталья Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-онколог поликлинического отделения № 8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», ассистент каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: gonch-ponch@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2902-077X; SPIN-код: 9541-9030

**Мустафина Екатерина Александровна** – канд. мед. наук, врач-онколог хирургического отделения № 8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ekaterina.mustafina.78@mail.ru

**Князев Ростислав Игоревич** – канд. мед. наук, врач-онколог хирургического отделения № 8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sluwba@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6341-0897; SPIN-код: 2512-6000

**Паяниди Юлия Геннадиевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического отделения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: paian-u@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5704-1004; SPIN-код: 8704-6250

**Natalya Yu. Shagina** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: gonch-ponch@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2902-077X; SPIN code: 9541-9030

**Ekaterina A. Mustafina** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ekaterina.mustafina.78@mail.ru

**Rostislav I. Knyazev** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sluwba@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6341-0897; SPIN code: 2512-6000

**Julia G. Pajanidi** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: paian-u@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5704-1004; SPIN code: 8704-6250

При осмотре: общее состояние удовлетворительное. ECOG 2, индекс Карновского 70%. Масса тела – 84 кг, рост – 161 см, индекс массы тела – 32,4 кг/м<sup>2</sup>. Наличие сопутствующих заболеваний и вредных привычек не выявлено.

Местный статус: нижние конечности асимметричны. Локальной гипертермии нет. Тактильная чувствительность слева снижена. Объем движений в левых тазобедренном, коленном и голеностопном суставах снижен на 50%, стереотип походки нарушен. Размер левой нижней конечности значительно больше правой. Контур конечности визуальнo деформирован за счет имеющихся глубоких кожных складок, нависающих в области голеностопного сустава, на голени и в области колена. Контуры голеностопного и коленного сустава слажены. Определяется гигантский плотный отек по всей длине левой нижней конечности, распространяющийся на лобок. Кожные покровы чистые, обычной окраски, венозный застой на уровне голени, видимых повреждений нет, кожа не эластичная, бугристая, с трудом берется в складку. Питтинг-тест положительный на тыльной поверхности левой стопы, на уровне нижней трети и середине левой голени. Симптом Stemмера положительный слева (кожная складка слева и справа 6 и 3 мм соответственно). При проведении антропометрических измерений неэластичной рулеткой с удерживаемой лентой (метод Кюнке) наибольшая разница окружности обнаружена на уровне верхней трети голени – 34,5 см (табл. 1). Кожная складка над лобком – 52 мм. Отек половых губ. Индекс мобильности Ривермид – 12 баллов. Оценка по Госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS: по шкале тревоги 13 баллов – клинически выраженная тревога; по шкале депрессии 3 балла – отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии.

Ультразвуковое исследование левой нижней конечности (аппарат ASUSONS2000, линейный датчик 5–14 МГц): выраженный отек мягких тканей левой нижней конечности, ПЖК визуализируется в виде «глыбок», разделенных прослойками межтканевой жидкости до 0,3–1,2 см толщиной. Вены левой нижней конечности неравномерно расширены до 0,6–1,2 см с нечеткими неравномерно утолщенными стенками. При доплерографии кровоток замедлен. Дополнительные включения в просвете глубоких и поверхностных вен левой нижней конечности не выявлены. Заключение: ультразвуковая картина отека мягких тканей, хронического флебита левой нижней конечности, данных за тромбоз вен нижних конечностей не получено.

На основании клинических, диагностических и анамнестических данных установлен диагноз: лимфатический отек левой нижней конечности IIIВ стадии тяжести.

Реабилитационный диагноз: b770.3 – тяжелые нарушения (50–95%) функции стереотипа походки, s7509.322 – тяжелые нарушения и качественные изменения структуры левой нижней конечности, d4602.30 – тяжелые нарушения при передвижении вне своего дома и вне других зданий, посторонняя помощь не требуется, e310.0 – нет барьеров (0–4%) в семье и при общении с ближайшими родственниками.

Цель реабилитации: восстановление функциональности левой нижней конечности.

Задачи реабилитации: уменьшение лимфатического отека, восстановление стереотипа походки, снижение уровня тревоги.

В плане комплексного лечения проведен курс комплексной противоотечной терапии в объеме:

- занятия противоотечной лечебной физкультурой (ЛФК) – с инструктором в группе до 5 человек 30 мин 2 раза в день ежедневно;
- дренажный массаж нижних конечностей и спины – 45 мин 2 раза в день 20 сеансов 5 раз в неделю;
- электровасостимуляция (ЭВС), аппарат BodyDrain, Physiomed, Германия, токи синусоидально-модулированные, методика стандартная – 20 мин в день 12 процедур 6 раз в неделю;
- низкочастотная магнитотерапия (НЧМТ), аппарат BTL 5000 Magnet, Великобритания, магнитное поле

пульсирующее, соленоиды – вдоль отечной конечности, режим непрерывный, частота следования импульсов 25 Гц, индукция 4,5 мТ, экспозиция – 20 мин 12 процедур 6 раз в неделю;

- бинтование конечности бинтами короткой растяжимости в течение суток с перерывом на проведение физиопроцедур и массажа;
- питьевой режим: 25–30 мл на 1 кг массы тела;
- внутрь: венотоники (диосмин в комбинации с другими препаратами) и антиагреганты (пентоксифиллин).

Пневмокомпрессия не проводилась, поскольку размер имевшегося пневматического сапога не соответствовал объему конечности.

Программу реабилитации перенесла удовлетворительно, с положительным эффектом. При контрольном осмотре – состояние удовлетворительное, ECOG 0, индекс Карновского – 90%, масса тела – 75 кг, индекс массы тела – 28,9 кг/м<sup>2</sup>. Отмечено значительное уменьшение объема левой нижней конечности; окружность на различных участках измерения уменьшилась от 3 до 31 см (рис. 1, 2). Тактильная чувствительность восстановлена. Объем движений в левых тазобедренном, коленном и голеностопном суставах восстановлен до 90% от нормального, стереотип походки восстановлен. Размер левой нижней конечности больше правой. Контур конечности очерчен, голеностопный, коленный суставы визуализируются, имеются небольшие складки кожи в области голеностопного сустава и нижней трети голени. Кожные покровы чистые, обычной окраски, видимых повреждений нет, кожа эластичная, берется в складку. Питтинг-тест слабopоложительный на тыльной поверхности левой стопы, на уровне нижней трети голени. Симптом Stemмера отрицательный (кожная складка слева и справа 3 и 3 мм соответственно). Кожная складка над лобком уменьшилась до 30 мм. Отек половых губ менее выражен. Субъективное улучшение паттерна ходьбы, исчезновение чувства тяжести, парестезий и увеличение подвижности в левом тазобедренном и коленном суставах (см. табл. 1). Индекс мобильности Ривермид – 14 баллов. Оценка по Госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS: по шкале тревоги 8 баллов – субклинически выраженная тревога, по шкале депрессии – 2 балла, отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии. Задачи реабилитации решены, цель реабилитации достигнута частично.

На амбулаторном этапе рекомендовано ношение индивидуального компрессионного белья плоской вязки: колготы IV класса компрессии – на левую нижнюю конечность, I класса компрессии – на правую нижнюю конечность.

Таблица 1. Динамика линейных антропометрических измерений  
Table 1. Dynamics of linear anthropometric measurements

Область измерения	Длина окружности, см			
	правая нижняя конечность		левая нижняя конечность	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Стопа	22,5	22,5	27,5	25,0
Голеностопный сустав	22,5	22,5	37,0	30,5
Нижняя треть голени	28,0	26,0	65,0	40
Верхняя треть голени	36,5	36,0	71,0	40
Колено	39,0	38,0	70,0	60
Нижняя треть бедра	42,0	42,0	71,5	65
Середина бедра	51,5	51,5	73,5	67
Верхняя треть бедра	61,0	61,0	75,0	70



**Обсуждение**

ЛОНК – это патологическое состояние, связанное с нарушением резорбции и/или транспорта лимфы в нижних конечностях. Известно, что при нормальном гомеостазе лимфатические сосуды обеспечивают поддержание баланса жидкости в интерстиции. Лимфодиссекция нарушает этот баланс, в результате чего развивается лимфатическая недостаточность, которая является причиной формирования периферического отека. Консенсусный документ международного общества лимфологов выделяет три стадии отека: I стадия – ранний отек, который характеризуется относительно высоким содержанием белка в лимфе и обычно уменьшается при поднятии ноги или после ночного отдыха; II стадия представляет собой локализованный отек, который самостоятельно не исчезает; III стадия включает лимфостатическую слоновость, при которой развиваются фиброзно-жировые отложения, могут быть трофические изменения кожи, такие как акантоз и т.д., а отек конечности становится постоянным и слабо реагирует на консервативные меры [6]. Чаще всего ЛОНК развивается в течение первого года после окончания лечения [7].

**Факторы риска развития ЛОНК.** Важнейшим фактором риска развития ЛОНК является пахово-бедренная и тазовая лимфодиссекция [8]. При операции радикальной гистерэктомии и тазовой лимфодиссекции, стандартном хирургическом вмешательстве при РШМ всегда выполняется удаление регионарных лимфатических узлов (как правило, не менее 20). Абсолютный риск развития ЛОНК хорошо коррелирует с количеством удаленных лимфоузлов (основной фактор риска) и суммой дополнительных факторов (к которым относят адъювантную химиотерапию, адъювантное облучение, а также использование нестероидных противовоспалительных препаратов до начала лечения). Например, при диссекции не более 5 лимфоузлов без дополнительных факторов риска ЛОНК развивается менее чем у 8% пациентов; при удалении 14 лимфоузлов в совокупности с 3 дополнительными факторами риска, равно как и при удалении 15 и более лимфоузлов при наличии не более 1 дополнительного фактора риска, ЛОНК отмечается у 30–41%, а при лимфодиссекции 15 и более лимфоузлов в сочетании с 2–3 дополнительными факторами – составляет более 50% (табл. 2) [9].

Нашей пациентке проведен полный курс адъювантного химиолучевого лечения до суммарной очаговой дозы 90 Гр. Известно, что в зоне облучения развивается фиброз мягких тканей, возникают эндартериит, стеноз и окклюзия вен и лимфатических сосудов, что в свою очередь нарушает крово- и лимфообращение и стимулирует развитие отека. А если еще учесть тот факт, что по имеющимся мировым стандартам суммарная доза лучевого воздействия на малый таз при адъювантной терапии РШМ не должна превышать 50 Гр, то можно найти объяснение таким выраженным вторичным постлучевым изменениям тканей и отеку в нашем наблюдении. Пациентка X. прошла полный курс лучевой терапии, и уже на первом приеме в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» отмечен выраженный постлучевой фиброз в малом тазу и ПЖК передней брюшной стенки. Таким образом, у больной помимо расширенной лимфодиссекции присутствовало два фактора риска развития ЛОНК из трех возможных.

**Инфекция кожи и мягких тканей и ЛОНК.** В 2008 г. в исследовании R. Damstra и соавт. показана связь рожистого воспаления и предшествующей недостаточности

Таблица 2. Вероятность развития ЛОНК при сочетании различных факторов риска [9]  
Table 2. Probability of developing lower limb lymphedema for combinations of various risk factors [9]

Число различных факторов риска*	Число удаленных лимфоузлов			
	0	1–5	6–14	≥15
Отсутствуют, %	2	7	13	30
Только 1 фактор, %	4	11	19	41
Только 2 фактора, %	5	15	25	52
Все 3 фактора, %	8	22	36	62

\*Факторы риска: адъювантная химиотерапия, адъювантная лучевая терапия, использование до начала лечения нестероидных противовоспалительных препаратов.

лимфатической системы. Авторы предположили, что стойкий отек, возникающий после рожистого воспаления, свидетельствует о наличии скрытой недостаточности лимфатической системы и в здоровой конечности. Они выполнили лимфосцинтиграфию пациентам на начальных этапах рожистого воспаления и доказали наличие субклинического отека обеих ног. Авторы сделали вывод, что отек любой степени тяжести предрасполагает к развитию инфекции мягких тканей [10]. В настоящее время эксперты в области флебо- и лимфологии придерживаются именно этой позиции: инфекция мягких тканей часто возникает в конечностях с ранее существовавшей скрытой формой отека и является, как правило, следствием и триггером прогрессирования ЛОНК, а не его причиной [11]. На фоне недостаточности лимфатической системы удаление фагоцитированных микроорганизмов значительно замедляется, а при инфицировании микротравм латентный отек мягких тканей способствует бурному росту бактерий. Последующая бактериальная колонизация лимфатических узлов и кожи приводит к рецидивам заболевания. Воротами инфекции могут быть ссадины, возникающие при надевании и снятии компрессионных чулок, микропорезы, возникающие после бритья ног или при проведении педикюра, а также трещины на подошвах.

**Диагностика ЛОНК.** Для того чтобы достоверно поставить диагноз ЛОНК больной РШМ, достаточно наличия соответствующей клинической картины. В этом случае методы медицинской визуализации (в том числе ультразвуковые) нужны, скорее, для диагностики или исключения венозного тромбоза или хронической венозной недостаточности. Поскольку венозная и лимфатическая системы тесно взаимосвязаны, хроническая венозная гипертензия чревата необратимым повреждением лимфатической системы, которое сопровождается нарастающим отеком и типичными изменениями мягких тканей конечности. Кроме того, локальное нарушение венозного кровообращения усиливает тканевую гипоксию, повышая опасность тромбообразования.

**Профилактика и лечение ЛОНК.** Консервативное лечение ЛОНК подразумевает проведение полной противоотечной терапии, которая включает в себя обучающие программы по образу жизни, занятия с психологом, использование компрессионного трикотажа, занятия физическими упражнениями, ручной дренирующий массаж, перемежающуюся пневмокомпрессию, НЧМТ, бандажирование конечности.

Физические факторы применяются с целью воздействия на патогенетические пути ЛОНК, а их основной мишенью выступают микроциркуляторное русло и лимфатические капилляры. Под действием физических факторов меняются вязкость крови, тонус артериол, уменьшается венозный застой. Это приводит к замедлению ультрафильтрации и лимфообразования, ускорению перемещения лимфы в преколлекторы и уменьшению отека [12].

Использование компрессионного белья – очень важная опция для предотвращения и стабилизации ЛОНК. В целях профилактики ЛОНК пациентам, как правило, предлагается ношение компрессионного белья круглой вязки. Однако в случае тяжелого отека эффективнее использование компрессионного трикотажа плоской вязки, выполненного по индивидуальному заказу. Нашей пациентке по окончании курса интенсивной терапии мы рекомендовали ношение индивидуального компрессионного трикотажа плоской вязки с использованием разной степени компрессии на правую и левую ногу, соответствующей разной выраженности ЛОНК.

Эффективным методом лечения считается многосекционная пневмокомпрессия, комплаентность больных которой очень высока. Пациентам, как правило, нравится этот метод, хотя процедура занимает не меньше часа. В большинстве исследований доказана эффективность пневмокомпрессии. Ее использование позволяет уменьшить объем конечности более чем на 10%, добиться улучшения функциональности больных и снизить рецидивирование рожистого воспаления [13–15]. В представленном наблюдении мы не

смогли применить перемежающуюся пневмокомпрессию, поскольку не располагали компрессионной манжетой нужного размера. Как альтернатива пациентке проводился длительный мануальный дренирующий массаж суммарно 1,5 ч в день. Ручной дренирующий массаж осуществлялся квалифицированным специалистом, использовавшим технику мягкого массажа, направленного на удаление жидкости из перегруженных областей за счет повышения активности нормальных и обхода неэффективных или облитерированных лимфатических сосудов, избегая глубокого силового массажа, поскольку последний вариант может повредить ткани и усугубить отек за счет увеличения капиллярной фильтрации. Единой техники подобного массажа не существует, однако имеются общие аспекты: длительность каждого сеанса до часа, в положении лежа, в начале процедуры – проведение глубокого диафрагмального дыхания. Массаж начинается с непораженных участков тела с дальнейшим перемещением в проксимально-дистальном направлении для дренирования пораженных участков, подразумевает медленные и ритмичные движения, использование мягкого давления без провоцирования гиперемии и заканчивается глубоким диафрагмальным дыханием. Сеансы дренирующего массажа можно проводить ежедневно (при необходимости – 2 раза в день) или 3 раза в неделю. Курс терапии может длиться 2 нед или более и повторяться с интервалом от 3 мес до 1 года. Идеальная частота и продолжительность курса дренирующего массажа на сегодняшний день не определены [16]. Кроме того, может и должно использоваться многослойное бинтование конечности бинтами короткой растяжимости в течение суток. Еще в 2000 г. С. Badger и соавт. показали преимущество многослойного бинтования перед изолированным применением чулочно-носочных компрессионных изделий в скорости, объеме и продолжительности эффекта уменьшения лимфатического отека [17]. Эффективность многослойного бинтования сравнима с эффективностью полной противотечной терапии [18].

Важную роль в программе комплексной реабилитации занимает противоотечная ЛФК. Упражнения (движение) являются традиционной реабилитационной опцией, используемой для уменьшения отека, усиливая лимфатический и венозный отток. В настоящее время недостаточно данных относительно типа, интенсивности и частоты упражнений, которые можно безопасно использовать для лечения ЛОНК. Тем не менее общепризнано, что физические упражнения улучшают мышечную силу, сердечно-сосудистую функцию, психологическое благополучие и повышают функциональные способности человека. Легкие упражнения с отягощениями стимулируют мышечную помпу и увеличивают лимфоток; аэробные нагрузки повышают внутрибрюшное давление, что способствует скорейшему поступлению лимфы в грудной проток и далее. Комбинация упражнений на гибкость, сопротивление и аэробной нагрузки полезна для контроля отека и должна быть индивидуально подобрана. Занятия ЛФК следует поощрять, а программы должны начинаться с фазы разогрева и заканчиваться фазой охлаждения. Занятия следует проводить в компрессионном трикотаже, вначале – под контролем инструктора ЛФК. Стартовать необходимо с упражнений низкой и средней интенсивности, при необходимости использовать пассивную технику. Полезными считаются ходьба, плавание, езда на велосипеде и аэробные тренировки с низкой ударной нагрузкой. Необходимо избегать подъема тяжестей и повторяющихся движений [16].

ЭВС может рассматриваться как патогенетическое лечение ЛОНК, поскольку имеются данные о влиянии экзогенных электрических токов на различные биологические процессы, регулирующие гомеостаз в тканях, в том числе на молекулярные причины, связанные с лимфедемой и ее последствиями. ЭВС стимулирует лимфоангиогенез, в частности повышая синтез фактора роста эндотелия сосудов С, а также увеличивая приток ионизированного кальция и увеличивая продукцию NO, которые играют важную роль в обеспечении

перистальтики лимфатических сосудов. Показано, что ЭВС способствует трансдифференцировке фибробластов в миофибробласты, которые рассматриваются как более слабая и обратимая форма фиброза. Это может уменьшить объем и плотность отека даже на поздних стадиях ЛОНК без ущерба для функции и сократительной способности лимфатических сосудов [19].

В интенсивной противоотечной терапии мы используем также НЧМТ в пульсирующем магнитном поле. Известно, что НЧМТ обладает противоотечным, трофическим, обезболивающим эффектами, в основе которых лежит активация местного кровотока, снижение тонуса артериол, местный антикоагулянтный эффект, ускорение ангиогенеза, дополнительное раскрытие лимфатических коллатералей, уменьшение венозного застоя [20, 21].

Важным в контроле отеков является ограничительный, хоть и не всегда низкий, питьевой режим. В описываемом случае, например, потребление воды ограничило 25–30 мл на 1 кг массы тела в сутки, что является средним рекомендуемым потреблением жидкости для здорового человека, однако в совокупности с другими мероприятиями позволило снизить объем отеков.

Помимо физических методов лечения для коррекции ЛОНК может применяться фармакологическая терапия с использованием бензопирионов (диосмина в комбинации с другими препаратами, внутрь) и антиагрегантов (пентоксифиллина). Следует отметить, что отношение к использованию медикаментозного лечения лимфатического отека осторожное. J. Walker и соавт. в своем систематическом обзоре показали, что рандомизированные клинические исследования, оценивающие фармакологические методы лечения лимфатического отека, имеют небольшие размеры выборки, в них отсутствует адекватное ослепление, а конечные точки противоречивы, что препятствует простому сравнению эффективности. В настоящее время доказательств за или против использования какой-либо фармакотерапии лимфатического отека недостаточно [22]. Тем не менее в нашей стране в комплексной терапии лимфатического отека бензопирионы используются довольно широко [23]. При тяжелой ЛОНК и сопутствующих заболеваниях вен нижних конечностей мы так же, как правило, назначаем и медикаментозное лечение, в том числе бензопирионы и пентоксифиллин.

## Заключение

Комплексная противоотечная терапия дала положительный эффект. Хотя цель реабилитации достигнута частично, пациентка выписана из стационара в хорошем настроении, у нее уменьшился уровень тревоги, улучшился стереотип походки, повысилась выносливость. Улучшение функциональности конечности, улучшение ее внешнего вида положительно повлияли на качество жизни больной и позволили ей вернуться к трудовой деятельности. Приведенный клинический пример свидетельствует об эффективности комплексной противоотечной терапии даже в случае развития тяжелого ЛОНК. Вынужденное использование в онкологии низкоинтенсивных преформированных факторов требует их сочетанного применения. Клинические результаты таких программ, безусловно, вселяют надежду и позволяют повысить адаптационный потенциал и социальную независимость онкологических больных.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О. А. Обухова, П. А. Дибирова, И. А. Курмуков, Г. С. Аллахвердян, Н. Ю. Шагина, Е. А. Мустафина, Р. И. Князев, Ю. Г. Паяниди: сбор данных и участие в написании текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. OA Obukhova, PA Dibirova, IA Kurmukov, GS Allakhverdian, NYu Shagina, EA Mustafina, RI Knyazev, JuG Payanidi: data collection and participation in writing the text of the article.

**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.** Пациентка подписала 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

- Biglia N, Librino A, Ottino MC, et al. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(3):521-5. DOI:10.1097/IGC.0000000000000341
- Biglia N, Zanfagnin V, Daniele A, et al. Lower Body Lymphedema in Patients with Gynecologic Cancer. *Anticancer Res*. 2017;37(8):4005-15. DOI:10.21873/anticancer.11785
- Князев Р.И., Жордания К.И., Шевчук А.С. Хирургические факторы риска развития лимфатических кист после тазовой лимфаденэктомии больных раком тела матки. *Онкогинекология*. 2021;1(37):57-64 [Knyazev RI, Zhordania KI, Shevchuk AS. Surgery-related risk factors for lymphocyst formation after pelvic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer. *Oncogynecology*. 2021;1(37):57-64 (in Russian)].
- Иванова А.С., Обухова О.А., Курмуков И.А. Предреабилитация как возможный компонент протокола ERAS в современной оперативной онкогинекологии. *Онкогинекология*. 2022;4(44):60-70 [Ivanova AS, Obukhova OA, Kurmukov IA. Predreabilitatsiia kak vozmozhnyi komponent protokola ERAS v sovremennoi operativnoi onkoginekologii. *Oncogynecology*. 2022;4(44):60-70 (in Russian)]. DOI:10.52313/22278710\_2022\_4\_60
- Паяниди Ю.Г., Иванова А.С., Обухова О.А., и др. Пути профилактики и коррекция лимфатического отека нижних конечностей после хирургического лечения больных раком шейки матки. *Онкогинекология*. 2023;1(45):64-75 [Payanidi JuG, Ivanova AS, Obukhova OA, et al. Puti profilaktiki i korrektsiia limfaticeskogo oteka nizhnikh konechnostei posle khirurgicheskogo lecheniia bol'nykh rakom sheiki matki. *Oncogynecology*. 2023;1(45):64-75 (in Russian)]. DOI:10.52313/22278710\_2023\_1\_64
- Lee BB, Andrade M, Antignani PL, et al. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013. *Int Angiol*. 2013;32:541-74.
- Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid LN, et al. Lower-extremity lymphedema following management for endometrial and cervical cancer. *Surg Oncol*. 2016;25(3):200-4. DOI:10.1016/j.suronc.2016.05.015
- Обухова О.А., Курмуков И.А., Зубкова Ю.Н., и др. Некоторые аспекты поддерживающей терапии онкогинекологических больных. *Онкогинекология*. 2022;1(41):70-8 [Obukhova OA, Kurmukova IA, Zubkova YuN, et al. Certain aspects of supportive care for cancer patients. *Oncogynecology*. 2022;1(41):70-8 (in Russian)]. DOI:10.52313/22278710\_2022\_1\_70
- Beesley VL, Rowlands JJ, Hayes SC, et al. Incidence, risk factors and estimates of a woman's risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema-specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):87-93. DOI:10.1016/j.jgyn.2014.11.006
- Damstra RJ, Van Steensel MAM, Boomsma JHB, et al. Erysipelas as a sign of subclinical primary lymphoedema: a prospective quantitative scintigraphic study of 40 patients with unilateral erysipelas of the leg. *British Journal of Dermatology*. 2008;6(158):1210-15. DOI:10.1111/j.1365-2133.2008.08503.x
- Lurie F, Malgor RD, Carman T, et al. The American Venous Forum, American Vein and Lymphatic Society and the Society for Vascular Medicine expert opinion consensus on lymphedema diagnosis and treatment. *Phlebology*. 2022;37(4):252-66. DOI:10.1177/02683555211053532
- Бадтиева В.А., Апханова Т.В. Лимфедема нижних конечностей: современные аспекты комплексного консервативного лечения. *Флебология*. 2010;4(3):55-60

- [Badieva VA, Apkhanova TV. Lymphedema of the lower extremities: current aspects of combined conservative therapy. *Flebologiya*. 2010;4(3):55-60 (in Russian)].
- Muluk SC, Hirsch AT, Taffe EC. Pneumatic compression device treatment of lower extremity lymphedema elicits improved limb volume and patient-reported outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46:480-7. DOI:10.1016/j.ejvs.2013.07.012
  - Blumberg SN, Berland T, Rockman C, et al. Pneumatic compression improves quality of life in patients with lower-extremity lymphedema. *Ann Vasc Surg*. 2016;30:40-4. DOI:10.1016/j.avsg.2015.07.004
  - Karaca-Mandic P, Hirsch AT, Rockson SG, et al. The cutaneous, net clinical, and health economic benefits of advanced pneumatic compression devices in patients with lymphedema. *JAMA Dermatol*. 2015;151:1187-93. DOI:10.1001/jamadermatol.2015.1895
  - Best Practice for the Management of Lymphoedema International Consensus. Available at: [https://www.lympho.org/wp-content/uploads/2016/03/Best\\_practice.pdf](https://www.lympho.org/wp-content/uploads/2016/03/Best_practice.pdf). Accessed: 17.07.2019.
  - Badger CM, Peacock JL, Mortimer PS. A randomized, controlled, parallel-group clinical trial comparing multilayer bandaging followed by hosiery versus hosiery alone in the treatment of patients with lymphedema of the limb. *Cancer*. 2000;88(12):2832-7.
  - Zasadzka E, Trzmiel T, Kleczewska M, Pawlaczyk M. Comparison of the effectiveness of complex decongestive therapy and compression bandaging as a method of treatment of lymphedema in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2018;13:929-34. DOI:10.2147/CIA.S159380
  - Baglivo M, Martelli F, Paolacci S, et al. Electrical Stimulation in the Treatment of Lymphedema and Associated Skin Ulcers. *Lymphat Res Biol*. 2020;18(3):270-6. DOI:10.1089/lrb.2019.0052
  - Tamulevicius N, Wadhi T, Oviedo GR, et al. Effects of Acute Low-Frequency Pulsed Electromagnetic Field Therapy on Aerobic Performance during a Preseason Training Camp: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):7691. DOI:10.3390/ijerph18147691
  - Улащик В. С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия. Мн.: Книжный Дом, 2008 [Ulashchik В. С. Физиотерапіа. Universal'naia meditsinskaia entsiklopediia. Minsk: Knizhnyi Dom, 2008 (in Russian)].
  - Walker J, Tanna S, Roake J, Lyons O. A systematic review of pharmacologic and cell-based therapies for treatment of lymphedema (2010-2021). *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022;10(4):966-75.e1. DOI:10.1016/j.jvs.2021.09.004
  - Степанова А. М., Мерзлякова А. М., Хуламханова М. М., Трофимова О. П. Постмастэктомический синдром: вторичная лимфедема верхних конечностей после комбинированного лечения рака молочной железы (обзор литературы и собственные результаты). *Современная Онкология*. 2018;20(2):45-4 [Stepanova AM, Merzlyakova AM, Khulamhanova MM, Trofimova OP. The post-mastectomy syndrome: the secondary lymphedema after the combined treatment of breast cancer the literaturere view and own results). *Journal of Modern Oncology*. 2018;20(2):45-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/1815-1434\_2018.2.45-49

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Редкий случай воспалительной миофибробластической опухоли легкого с мультиорганным метастазированием (клиническое наблюдение)

М. Д. Будурова<sup>1,2✉</sup>, В. С. Трифанов<sup>1,3</sup>, В. А. Багров<sup>1</sup>, М. В. Ложкин<sup>4</sup>,  
М. А. Черниченко<sup>1</sup>, В. С. Суркова<sup>1</sup>, С. И. Полуэктов<sup>1</sup>, Л. Н. Любченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

Воспалительные миофибробластические опухоли (ВМФО; Inflammatory myofibroblastic tumor – IMT) являются чрезвычайно редкими новообразованиями с распространенностью 0,04–0,7%. Очень мало данных об их клинической картине, патогенезе и биологическом поведении. Они могут возникать в любом возрасте и имеют соотношение 1:1 у мужчин и женщин. ВМФО описаны как доброкачественные новообразования с промежуточным злокачественным потенциалом, поскольку возможно развитие локального рецидива и отдаленного метастазирования. ВМФО характеризуются солидным типом роста, а мультифокальный тип встречается редко. Радикальное хирургическое вмешательство является методом выбора. В статье приведен пример клинического наблюдения ВМФО со злокачественным течением в виде мультиорганным метастазированием через 6 лет после радикально выполненной операции на первичной опухоли. Не существует стандарта оказания медицинской помощи при такой клинической ситуации, особенно учитывая отсутствие мутаций в первичной и метастатической опухолях.

**Ключевые слова:** воспалительная миофибробластическая опухоль, метастаз воспалительной миофибробластической опухоли, лечение воспалительной миофибробластической опухоли

**Для цитирования:** Будурова М. Д., Трифанов В. С., Багров В. А., Ложкин М. В., Черниченко М. А., Суркова В. С., Полуэктов С. И., Любченко Л. Н. Редкий случай воспалительной миофибробластической опухоли легкого с мультиорганным метастазированием (клиническое наблюдение). Современная Онкология. 2023;25(4):540–546. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202438

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМФО) – это мезенхимальное новообразование, которое относят к подгруппе «воспалительных псевдоопухолей» с характерными патоморфологическими особенностями в виде миофибробластической пролиферации с миксоидной или коллаgenoвой стромой на фоне воспалительного инфильтрата плазматических клеток, лимфоцитов и эозинофилов, иногда определяемой как саркоматозное образование [1–3]. ВМФО легкого – чрезвычайно редкое новообразование, 0,04–1% всех новообразований легких [1, 2]. До сих пор мало сведений об их клинической картине, патогенезе и биологическом поведении. Ранее описанная как «воспалительная псевдоопухоль», «трансулема плазматических клеток» или «воспалительная фибросаркома», ВМФО преимущественно встречается в молодом возрасте, у подростков и детей [2, 3]. ВМФО чаще всего развивается в легких, но встречается практически во всех органах [1, 2, 4, 5]. Обычно имеет солидное строение, но при этом инвазивна, а мультифокальная форма заболевания встречается

редко. Традиционно ВМФО рассматривается как доброкачественная опухоль, но иногда ведет себя как злокачественная с локальными рецидивами и/или отдаленными метастазами в 5–10% случаев [1, 2, 4, 6–8].

## Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 30 лет, в ноябре 2021 г. обратилась к абдоминальному хирургу МНИОИ им. П. А. Герцена с жалобами на боли в правом подреберье. Анамнез заболевания отражен в клиническом диагнозе:

- 1) С64. Нефробластома слева, состояние после комплексного лечения в 1994 г. (нефрэктомия слева + паллиативная химиотерапия + лучевая терапия), стабилизация;
- 2) D14.3. ВМФО нижней доли левого легкого, состояние после R0-анатомической резекции базальных сегментов нижней доли левого легкого, медиастанальной лимфодиссекции в 2015 г. Прогрессирование в ноябре 2021 г., забрюшинный солитарный метастаз с вращением в S<sub>I</sub>, S<sub>VI</sub>, S<sub>VII</sub> сегменты печени, метастаз в S<sub>IVb</sub> печени (рис. 1).

## 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 «Российский университет медицины». E-mail: m.budurova@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1391-0516

**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 ФГАУ ВО РУДН. E-mail: trifan1975@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1879-6978

**Багров Владимир Алексеевич** – канд. мед. наук, врач отд-ния торакальной хирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-0461-1146

**Ложкин Михаил Владимирович** – хирург ГБУЗ ГКОБ №1. ORCID: 0000-0003-1125-1131

✉ **Marina D. Budurova** – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branche of the National Medical Research Radiological Centre, Russian University of Medicine. E-mail: m.budurova@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1391-0516

**Vladimir S. Trifanov** – Department Head, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branche of the National Medical Research Radiological Centre, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: trifan1975@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1879-6978

**Vladimir A. Bagrov** – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branche of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-0461-1146

**Mikhail V. Lozhkin** – surgeon, Moscow City Oncological Hospital №1. ORCID: 0000-0003-1125-1131

# Rare inflammatory myofibroblastic lung tumor with multi-organ metastasis: A case report

Marina D. Budurova<sup>1,2</sup>, Vladimir S. Trifanov<sup>1,3</sup>, Vladimir A. Bagrov<sup>1</sup>, Mikhail V. Lozhkin<sup>4</sup>, Maria A. Chernichenko<sup>1</sup>, Viktoria S. Surkova<sup>1</sup>, Sergey I. Poluektov<sup>1</sup>, Liudmila N. Lyubchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branche of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncological Hospital No. 1" of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

## Abstract

Inflammatory myofibroblastic tumors (IMTs) are extremely rare neoplasms, accounting for 0.04–0.7% of all tumors. Data on their clinical presentation, pathogenesis, and biological behavior are scarce. They can occur at any age, involving equally males and females. IMTs have been described as benign neoplasms with intermediate malignant potential, as local recurrence and distant metastasis may occur. IMTs are characterized by a solid growth type, and a multifocal type is uncommon. Definitive surgery is the treatment of choice. We describe a clinical case of a malignant IMT with multi-organ metastasis 6 years after definitive surgery on the primary tumor. There is no standard of care in such a clinical situation, especially given the absence of mutations in the primary and metastatic tumors.

**Keywords:** inflammatory myofibroblastic tumor, inflammatory myofibroblastic tumor metastasis, treatment of inflammatory myofibroblastic tumor

**For citation:** Budurova MD, Trifanov VS, Bagrov VA, Lozhkin MV, Chernichenko MA, Surkova VS, Poluektov SI, Lyubchenko LN. Rare Inflammatory myofibroblastic lung tumor with multi-organ metastasis: A case report. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):540–546. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202438

В ноябре 2021 г. сделана иммуногистохимия (ИГХ) трепанбиоптата опухоли печени. Заключение: иммунофенотип опухоли соответствует ВМФО.

**13.12.2021.** Больная оперирована в отделении абдоминальной онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена (рис. 2). Ревизия брюшной полости: всю правую половину живота занимает массивное опухолевое образование размерами около 25×20×15 см, которое распластано по задней поверхности правой доли печени и нижней полой вене, врастает в паренхиму S<sub>p</sub>, S<sub>vIv</sub>, S<sub>vII</sub> сегментов печени; в S<sub>vIv</sub> подкапсульное образование до 7 мм в диаметре, в S<sub>vVa</sub> интрапаренхиматозное образование до 10 мм в диаметре. Принимая во внимание расположение опухолевого узла и краевое врастание в паренхиму печени, решено сохранить правую долю печени и выполнить атипичную резекцию заинтересованных сегментов печени. Выполнено удаление новообразования забрюшинного пространства с резекцией S<sub>p</sub>, S<sub>vIv</sub>, S<sub>vII</sub> сегментов печени, атипичная резекция S<sub>vIv</sub> печени (отступ 10 мм от края опухоли), холецистэктомия. При интраоперационном ультразвуковом исследовании (УЗИ) селезенки визуализировано образование до 6 см – гемангиома. Под УЗИ-навигацией проведена радиочастотная термоабляция в опухолевом узле S<sub>vVa</sub> (время экспозиции 12 мин).

**Морфологическое исследование операционного материала.** Опухоль представлена пучками фибробластоподобных умереннополиморфных клеток в миксоидном матриксе, разделенных широкими прослойками фиброзной ткани на дольки. Митозы немногочисленные, некрозы занимают менее 50%. Опухолевая ткань очагово инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими клетками. В периферических

отделах опухоли неизмененные гепатоциты. Отмечается периваскулярное распространение опухоли с прорастанием лимфатических сосудов. Края резекции интактны. Заключение: ВМФО, которая имеет аналогичное строение с опухолью легкого (гистологическое исследование №АА8051-69 от 2015 г.).

**ИГХ-исследование.** В клетках ВМФО отсутствует экспрессия активин-рецептор-подобной киназы-1 (ALK1). Проллиферативная активность (Ki-67) – до 10%. Заключение: ИГХ-картина характерна для ВМФО.

Больная перенесла хирургическое вмешательство без осложнений, выписана в удовлетворительном состоянии.

В ходе планового обследования, через 2 мес после операции, отмечен продолженный рост опухоли в печени от февраля 2022 г. в виде опухолевидного образования размерами 33×42 мм, субкапсулярные опухолевые изменения в S<sub>vIv</sub> печени размерами 7×17 мм. Susp. образования селезенки, левого надпочечника, очага в правой почке – без динамики.

В марте 2022 г. проведена компьютерная томография (КТ) грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, таза (рис. 3), сделана пункционная биопсия опухоли печени под контролем УЗИ: имеется фокус опухоли, отдаленно напоминающей ВМФО (при сравнении с первичным материалом).

Проведено ИГХ-исследование на материале опухоли печени. Определяется экспрессия MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (интенсивное и умеренной интенсивности окрашивание более 80% ядер). Определен статус микросателлитной нестабильности. Фенотип опухоли со стабильной системой репарации ДНК – MSS-статус. HER2 – 0. Экспрессия PD-L1 отсутствует, реакция с антителами к CD30 отсутствует, экспрессия рецепторов эстрогенов (0) и прогестерона (0), *ALK*

## Информация об авторах / Information about the authors

**Черниченко Мария Андреевна** – канд. мед. наук, врач-онколог абдоминального хирургического отд-ния МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: mashustic04@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2427-9232

**Суркова Виктория Сергеевна** – врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-2674-0416

**Полужков 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

**Любченко Людмила Николаевна** – д-р мед. наук, зав. отд. молекулярной генетики и клеточных технологий МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-9157-3589

**Maria A. Chernichenko** – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branche of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: mashustic04@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2427-9232

**Viktoria S. Surkova** – pathologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branche of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-2674-0416

**Sergey I. Poluektov** – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branche of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: Poluektovsi@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7603-4221

**Liudmila N. Lyubchenko** – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branche of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-9157-3589

Рис. 1. КТ грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, таза с внутривенным контрастированием. Ноябрь 2021 г.

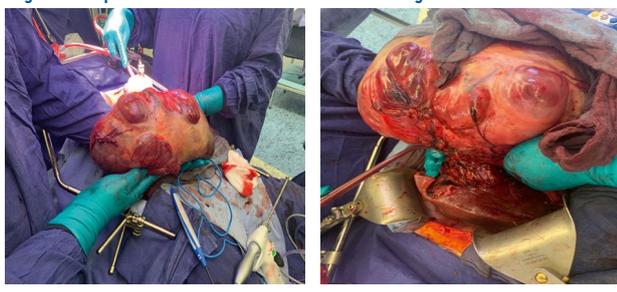
Заключение: печень увеличена до 238×142×227 мм, практически всю правую долю занимает неоднородное опухолевое образование. Протоки не расширены. В селезенке опухолевидное образование 46×53 мм. В легких очаговых и инфильтративных изменений не определяется.

Fig. 1. CT scan of the chest, abdomen, retroperitoneum, and pelvis with intravenous contrast enhancement. November 2021.



Рис. 2. Интраоперационный вид опухоли после этапа мобилизации. 13.12.2021

Fig. 2. Intraoperative tumor view after mobilization stage. 13.12.2021



(транслокация) – отрицательный, TP53 – отрицательный результат, SMA – очагово положительная экспрессия в клетках опухоли, стенках сосудов и бронхов.

Выполнили молекулярно-генетическое исследование с целью определения герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK-2*, *BRAF*, *EGFR*, *RET*, *PIK3CA*, *NTRK*, *ROSI*, *C-KIT*. Клинически значимых патогенных мутаций не выявили.

**Междисциплинарный консилиум** в МНИОИ им. П. А. Герцена, телемедицинская консультация с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова» 25.03.2022. Принимая во внимание данные о метастазе в печени редкой доброкачественной опухоли легкого, хирургическое лечение крайне рискованное по развитию фатальных осложнений. Трансплантация печени не показана в связи с наличием синхронных суспензионных очагов в единственной правой почке и селезенке, а также агрессивным течением заболевания. Имеющиеся единичные литературные данные о попытках трансплантации печени пациентам с данным видом опухоли не несут в себе системного понимания лечения методом трансплантации воспалительной миофибробластической опухоли.

**Комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская КТ** всего тела 14.04.2022. Заключение: метаболически активное опухолевое образование правой доли печени ( $SUV_{max}$  6,0) с вероятной инвазией правого надпочечника, опухолевый тромб в воротной вене и ее долевых ветвях ( $SUV_{max}$  6,2), опухолевый процесс по капсуле  $S_{IV}$  печени, опухолевые узлы в селезенке без гиперметаболизма и в единственной правой почке, *supr.* очаг в теле  $L_{II}$  позвонка с повышенным метаболизмом.

**Междисциплинарный консилиум** в апреле 2022 г. в МНИОИ им. П. А. Герцена. Учитывая продолженный рост метастаза воспалительной миофибробластической опухоли легкого в печени, подозрение на метастазы в правой почке, селезенке, левом надпочечнике, теле  $L_{II}$  позвонка, ALK-негативный статус опухоли, отсутствие мутаций, пациентке рекомендована терапия целекоксибом 200 мг (нестероидное противовоспалительное средство – НПВС) 2 раза в сутки ежедневно.

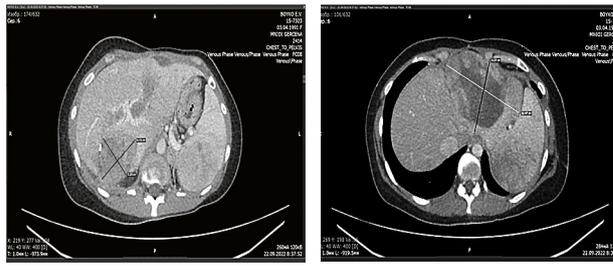
Рис. 3. КТ грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, таза. 18.03.2022.

Fig. 3. CT scan of the chest, abdomen, retroperitoneum, and pelvis. 18.03.2022.



Рис. 4. КТ грудной клетки, брюшной полости, таза. Сентябрь 2022 г.

Fig. 4. CT scan of the chest, abdomen, and pelvis. September 2022.



В сентябре 2022 г. проведена КТ грудной клетки, брюшной полости, таза. Отмечены постоперационные изменения левого легкого, увеличение размеров опухоли правой доли печени и протяженности опухолевого тромба в воротной вене и ее долевых ветвях. Опухолевые узлы в проекции левого надпочечника и правой почки, очаг в теле  $L_{II}$  позвонка – без динамики. Опухолевый узел в селезенке – некоторое увеличение размеров. Множественные расширенные коллатерали воротной вены (рис. 4).

**17.10.2022.** Исследование PD-L1 и PIK3CA в функциональном материале опухоли левой доли печени. TPS – 1% PD-L1 (SP263) – слабо положительная экспрессия. PD-L1 – отрицательная экспрессия.

Динамика ИГХ-показателей на материале ВМФО нижней доли левого легкого, метастаза в правой доле печени, трепанбиоптата метастаза в левой доле печени приведена в табл. 1.

По рекомендациям междисциплинарного консилиума МНИОИ им. П. А. Герцена 17.10.2022 начали терапию ингибитором тирозинкиназы Вотриентом 800 мг/сут.

Выполнен лапароцентез 18.01.2023: эвакуировано 16 л серозной жидкости.

**20.01.2023. КТ грудной клетки, брюшной полости, таза:**

- 1) субтотальное замещение опухолью левой доли печени размерами 210×141×265 мм (ранее 74×103×844 мм), с вовлечением левой ветви портальной вены;
- 2) увеличение размеров опухоли в  $S_{VII}$  печени с инвазией правого надпочечника до 60×51 мм;
- 3) появление в печени депозита размером 34×22×30 мм;
- 4) опухоль в проекции левого надпочечника размером 13×23 мм (без динамики);
- 5) опухолевый узел селезенки до 72×88 мм (без динамики);
- 6) гиповаскулярный очаг правой почки размером 10×8 мм (без динамики);
- 7) суспензионный очаг в теле  $L_{II}$  позвонка до 12×9 мм (без динамики);
- 8) множественные коллатерали воротной вены;
- 9) асцит.

Заключение консилиума в МНИОИ им. П. А. Герцена 22.01.2023: учитывая отрицательную динамику на фоне терапии ингибитором тирозинкиназы, принято решение отменить прием препарата и продолжить лечение доксорубицином.

В МНИОИ им. П. А. Герцена 24.01.2023 провели 1-й курс химиотерапии (ХТ) доксорубицином (83,5 мг). Пациентка перенесла лечение относительно удовлетворительно.

От проведения 2-го курса ХТ решено воздержаться. Учитывая развитие в межкурсовом периоде осложнений

Таблица 1. Динамика ИГХ-показателей на материале ВМФО нижней доли левого легкого, метастаза в правой доле печени, трепан-биоптата метастаза в левой доле печени. Отмечено нарастание злокачественности метастазирующей ВМФО.  
Table 1. Change over time of immunohistochemistry indicators in the tissue of inflammatory myofibroblastic tumor of the lower lobe of the left lung, metastasis in the right lobe of the liver, core biopsy specimen of metastasis in the left lobe of the liver

Год	Локализация опухоли	Количество митозов	Ki-67, %
2015	Нижняя доля левого легкого	–	7
2021	Правая доля печени	Незначительное	10
2022 (октябрь)	Левая доля печени	7 в 10 полях зрения	60

в стадии декомпенсации и общий тяжелый соматический статус пациентки (ECOG 4), рекомендована симптоматическая терапия.

На момент публикации статьи пациентка находится в тяжелом состоянии, проводится симптоматическая терапия.

## Обсуждение

ВМФО – редкое доброкачественное новообразование, характеризующееся пролиферацией веретенообразных клеток в воспалительном инфильтрате. ВМФО определяется как редко метастазирующее мезенхимальное новообразование промежуточной злокачественности в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2013 г. [8]. ВМФО преимущественно развивается в молодом возрасте, у подростков и детей [2, 4]. Большинство этих опухолей имеют местно-распространенный характер, но в 5–10% случаев отмечено отдаленное метастазирование [1, 7]. Для ВМФО легких отмечено локальное рецидивирование в 13–25% случаев [7, 9]. Среди внелегочных ВМФО сообщалось о частоте рецидивов от 25 до 37% [10].

ВМФО демонстрируют чувствительность при комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ. Однако она коррелирует с индексом пролиферации и степенью воспаления в опухоли [11]. Поэтому морфологические исследования с ИГХ являются основой диагностики ВМФО. Опухольвидные образования, рентгенологические и морфологически имитирующие ВМФО: мультифокальный миофиброматоз, узловой фасциит, фиброзная гамартома, миоэпителиома, кальцифицирующая фиброзная псевдоопухоль [7].

При ИГХ ВМФО чаще всего экспрессируют SMA и виментин с переменным окрашиванием для актина, в гистиоцитарных клетках наблюдается реактивность CD68 [2, 10]. ВМФО с экспрессией SMA выявляются в 56% случаев, что позволяет выделить два подтипа ВМФО: SMA-позитивные и SMA-отрицательные. SMA-позитивный подтип – более агрессивный вариант, характеризующийся склонностью к инвазивному росту [2]. Экспрессия/перестройка белка ALK (ген киназы анапластической лимфомы) приводит к активации тирозинкиназы и может быть обнаружена при ИГХ [2, 7]. Перестройка гена *ALK* или экспрессия *ALK* присутствуют в 50–60% случаев ВМФО [1, 3]. Исходя из этих данных, ВМФО с гиперэкспрессией SMA, *ALK* выделены в категорию воспалительных псевдоопухолей как отдельные образования со злокачественным потенциалом [2].

Описаны слияния киназ (*ALK*) с участием *ROS1*, *PDGFRβ*, *RET* и *NTRK*, которые играют решающую роль в биологии многих ВМФО и встречаются в 85% ВМФО легких [4, 12–18]. Напротив, у 25% внелегочных ВМФО не было обнаруживаемого слияния генов [17]. Понимание молекулярного ландшафта ВМФО имеет важное значение, поскольку сегодня он является основой выбора схемы лечения с включением ингибиторов тирозинкиназы и новых целевых терапевтических средств, включив таргетную терапию также для нерезектабельной, рецидивирующей и метастатической ВМФО [4].

Имея промежуточное биологическое течение с риском местного рецидива и низким потенциалом метастазирования, R0-хирургическое лечение ВМФО остается «золотым стандартом» [1, 2, 19]. После R0-резекции адьювантная терапия не показана [3, 4, 9].

Риск рецидива после R1/R2-операции достигает 60%, но спонтанное разрешение также описано после R1/R2-резекции [3, 9, 19]. Рецидивы после хирургического лечения в среднем встречаются в 25% случаев, при этом повторная радикальная операция, дополненная в некоторых случаях лекарственным лечением и лучевой терапией, может быть эффективной [9, 19].

ВМФО метастазирует в 5–10% случаев [1]. Метастазирует ВМФО в легкие, головной мозг, реже в печень, кости, костный мозг и лимфатические узлы [1]. На сегодняшний день не существует стандарта медицинской помощи при прогрессирующей ВМФО [4, 20].

Наличие воспалительного компонента в ВМФО объясняет применение противовоспалительных средств (стероиды/антибиотики/НПВС), которые первыми использовали для лечения ВМФО [4, 21]. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и циклооксигеназы-2 (COX-2) при ВМФО подтверждали целесообразность и эффективность применения НПВС [22]. Напротив, в других сообщениях не отмечено никакого ответа на НПВС и глюкокортикоиды [23]. Однако есть сообщения об ухудшении и рецидивах ВМФО на фоне терапии стероидами [24, 25].

ХТ в основном используется в неадьювантных режимах для уменьшения размеров опухоли, что способствует выполнению R0-резекции. Описано множество схем ХТ, включая ифосфамид-винкристин-дактиномицин (IVA), винкристин-дактиномицин-циклофосфамид (VAC), винкристин-дактиномицин-ифосфамид-доксорубин (VAIA), монотерапию циклофосфамидом, метотрексат-винбластин (MTX/VBL) / винорелбин (MTX/VNB). В ретроспективном обзоре детей и взрослых с ВМФО, получавших терапию в 9 европейских центрах лечения сарком, использование ХТ саркомы мягких тканей MTX/VBL или MTX/VNB привело к общей частоте ответов (ORR) в 48 и 54% соответственно [26].

По данным исследования EprSSG NRSTS (2005 г.) ORR при проведении паллиативной химиотерапии у пациентов с неоперабельным ВМФО составила 64%. Но отмечено, что в 8 из 10 случаев пациенты ответили на MTX/VBL (этот режим также используется при десмоидном фиброматозе) [7]. Авторы сделали вывод, что в случае нерезектабельной ВМФО схема MTX/VBL достаточно эффективна и хорошо переносится.

За последнее десятилетие разработано множество терапевтических средств, направленных на *ALK*, *ROS1*, *PDGFRβ*, *RET*, *NTRK* и другие молекулярные изменения, обнаруженные при ВМФО. На основе этого таргетная терапия назначается при нерезектабельной, рецидивирующей и метастатической ВМФО. В настоящее время нет единого мнения об оптимальном лечении, особенно при *ALK*-негативных ВМФО [20].

Положительность *ALK* при ИГХ представляет собой слияние генов на основе *ALK* и чаще встречается у детей с ВМФО, чем у взрослых [1]. Экспрессия и перестройка гена *ALK* описаны как хорошие прогностические маркеры для ВМФО, тогда как *ALK*-отрицательный ВМФО более агрессивен и чаще встречается при метастазирующих ВМФО [1, 18, 27–35].

В 50% случаев ВМФО обнаруживаются перестройки *ALK*, при этом кризотиниб доказал свою эффективность [20, 27]. Кризотиниб является пероральным ингибитором *ALK*, *MET* и *ROS1*. В многоцентровом исследовании II фазы для пациентов старше 15 лет с неоперабельной ВМФО отмечено, что у 50% пациентов с *ALK*-положительными опухолями и у 14% пациентов с *ALK*-отрицательными опухолями ответ на кризотиниб был объективным [28]. В опубликованном исследовании 30% *ALK*-положительных ВМФО у детей и взрослых, получавших кризотиниб, имели полную или частичную ремиссию [36]. Средняя продолжительность лечения составила 1 год, 5 пациентов смогли прекратить прием кризотиниба без рецидива.

Применение кризотиниба привело к изменению парадигмы в лечении кризотиниб-чувствительных и рецидивирующих *ALK*-положительных ВМФО с хорошими и длительными клиническими ответами в большинстве случаев [18, 30]. Однако по-прежнему варианты лечения ограничены для пациентов с *ALK*-негативными ВМФО [37].

ALK-отрицательные ВМФО связаны с более высоким риском развития отдаленных метастазов [1]. Поскольку мало информации об онкогенных причинах ALK-отрицательных ВМФО, до сих пор не существует специфичных и доступных таргетных препаратов. В 2014 г. опубликовано исследование, в котором впервые показано, что ALK-отрицательная ВМФО может содержать другие слияния киназ, такие как *ROSI*, *NTRK*, *RET* или *PDGFRβ* [20].

О перестройках *ROSI* сообщалось примерно в 9–13% случаев ВМФО, и все случаи были ALK-отрицательными [38]. Важно отметить, что во всех ALK-отрицательных случаях обнаружены слияния либо *ROSI* (67%), либо *NTRK3* (33%). В литературе описаны клинические случаи у детей и подростков с ВМФО легких, у которых выявлена перестройка *TGF-ROSI*: у всех отмечено значительное уменьшение размера опухоли на фоне лечения кризотинибом (250 мг) [12, 20].

В целом эти данные подчеркивают важность молекулярно-генетической диагностики ВМФО, особенно в ALK-отрицательных случаях. Технологии секвенирования могут иметь преимущество, поскольку могут идентифицировать не только слияния генов, но и новые мутации генов [17].

Эпителиоидная воспалительная миофибробластическая саркома (EIMS) – редкий агрессивный подтип ВМФО с характерным ядерным мембранным или околядерным окрашиванием ALK. Экспрессия CD30 также описана в EIMS [6, 29, 39]. EIMS имеет худший прогноз по сравнению с ВМФО: почти 50% пациентов умерли на момент публикации первых данных [36].

Оптимальная продолжительность таргетной терапии остается неизвестной [31]. В небольшом ретроспективном когортном исследовании ВМФО/EIMS высказано предположение, что прием ингибиторов ALK может быть прекращен у пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство [30, 35]. При нерезектабельных опухолях и при метастазирующей ВМФО лечение сложное: ингибиторы ALK I поколения (кризотиниб) могут играть важную роль, однако данные об ингибиторах ALK II поколения ограничены.

Церитиниб, ингибитор ALK II поколения, также показал свою эффективность при ВМФО. В многоцентровом исследовании I фазы (NCT01742286) у детей с ALK-положительным ВМФО показано, что ORR церитиниба составляет 70% [40]. При этом медиана продолжительного ответа не достигнута для пациентов с ВМФО [40].

Е. Brivio и соавт. (2019 г.) сообщили о двух показательных случаях ВМФО у детей, получавших церитиниб в клиническом испытании (NCT01742286) [41]. Опыт лечения потенциально можно перенести в ингибирование ALK при ВМФО, которое в основном обусловлено слиянием *ALK* [41]. Одним из основных ограничений ингибиторов ALK является приобретенная резистентность, развившаяся во время лечения.

Другие аналогичные целевые препараты ALK – алектиниб, бригатииниб, лорлатиниб, энсартииниб – проходят клинические исследования. Необходима более масштабная работа, чтобы определить роль этих ингибиторов ALK в качестве варианта 1-й линии терапии.

Селективный ингибитор тропомиозин-рецепторной киназы (TRK) ларотректиниб также эффективен при TRK-положительных опухолях с выраженной и длительной противоопухолевой активностью [42]. При медиане наблюдения 9,4 мес 86% пациентов с ответом продолжали лечение или перенесли радикальную операцию.

Энтректиниб, ингибитор *pan-TRK*, *ROSI* и ALK, безопасен и эффективен при запущенных солидных опухолях со слияниями *NTRK*, *ROSI* или *ALK* [43].

CD30 является интересной потенциальной терапевтической мишенью при EIMS, наиболее агрессивном варианте ВМФО. Брентуксимаб ведотин представляет собой моноклональное антитело к CD30. Для лечения EIMS следует рассматривать возможность комбинирования таргетной терапии CD30 и ALK, на фоне которой продемонстрирована длительная выживаемость при EIMS [39].

В одном из исследований в 69% случаев ВМФО выявлен положительный PD-L1 [36]. Экспрессия PD-L1 отмечена в 70–88%

ALK-негативных ВМФО, в 80% рецидивирующих или метастатических опухолей, в 70–88% рецидивирующей и метастатической ALK-негативной ВМФО, что указывает на возможную роль иммунных ингибиторов у пациентов с ALK-негативной ВМФО [36, 44, 45]. Высокие показатели положительности PD-L1 при ALK-отрицательной ВМФО подчеркивают, что этот контрольный путь является важным для клинических исследований при рецидивирующем/рефрактерном заболевании [36, 44, 45]. Эти данные подтверждают потенциальное применение ингибиторов PD-1/PD-L1 (пембролизумаб, ниволумаб и др.).

В целом прогноз ВМФО хороший: 5-летняя выживаемость без рецидива в 83% и 5-летняя общая выживаемость в 74–91% случаев [2, 19]. При этом European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG) предполагает, что выживаемость одинакова для ALK-положительных и ALK-отрицательных случаев ВМФО [7].

Радикальное хирургическое вмешательство является методом выбора при локализованных ВМФО легких: 10-летняя выживаемость составила 89% без адъювантной терапии [21, 46]. Частота местных рецидивов при легочных ВМФО составляет 13–25%, при внелегочных ВМФО рецидивы встречаются чаще – 25–37% [1, 7]. Различий выживаемости в зависимости от размера и локализации опухоли, возраста пациента нет [1, 7]. По мнению О. В. Пикина и соавт. (2017 г.), основной причиной летальности от прогрессирования ВМФО является нерадикальное хирургическое вмешательство [2].

Многие вопросы в диагностике и лечении ВМФО еще предстоит решить. Существует необходимость в стандартизации молекулярно-генетической диагностики для выявления альтернативных слияний в ALK-отрицательных ВМФО. Молекулярное секвенирование ВМФО следует выполнять в том числе и для выявления агрессивного подтипа EIMS. Также необходимо определить роль противоопухолевого лечения ВМФО, сравнить результаты ХТ с таргетной терапией при нерезектабельных, мультифокальных и метастатических ВМФО [7, 26, 28, 33]. Тем не менее существует стандарт диагностики и лекарственного лечения, рекомендуемый Американской национальной сетью по борьбе с раком NCCN при ВМФО с транслокацией ALK (NCCN Version 2.2022, 08.06.2022) [46].

Таргетная терапия ингибиторами ALK все еще находится в стадии клинической разработки и оценки результатов лечения [7, 34, 47]. Кроме того, оптимальная продолжительность таргетной терапии остается неизвестной [31].

## Заключение

Клиническое наблюдение демонстрирует, что при ВМФО легкого может развиваться мультиорганное метастазирование, несмотря на морфологические характеристики доброкачественной опухоли. Лечение ВМФО эволюционировало, включив в терапию ингибиторы тирозинкиназы и новые целевые терапевтические средства. Но не существует стандарта оказания медицинской помощи при нерезектабельной и метастазирующей ВМФО, как в приведенном нами клиническом наблюдении пациентки с ALK-отрицательной опухолью легкого, у которой отсутствовали и другие мутации. Отсутствие мутаций в первичной и метастатической опухоли у пациентки не позволило нам аргументированно провести лечение ингибиторами тирозинкиназы – лечение назначено как «терапия отчаяния» с пониманием высокой вероятности отсутствия положительного ответа на лечение. Клиническое наблюдение злокачественного течения ВМФО легкого ставит под сомнение его доброкачественный характер, несмотря на отсутствие морфологических данных о наличии злокачественной опухоли. Аналогичные случаи всегда следует обсуждать мультидисциплинарно с участием специалистов по лечению сарком.

**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

- Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CDM. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(4):509-20. DOI:10.1097/01.pas.0000213393.57322.c7
- Пикин О.В., Рябов А.Б., Волченко Н.Н., и др. Миофибробластические опухоли легких. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2017;6(1):57-61 [Pikin OV, Ryabov AB, Volchenko NN, et al. Myofibroblastic tumors of the lung. *P. A. Herzen Journal of Oncology*. 2017;6(1):57-61 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog20176157-61
- Filips A, Maurer MH, Montani M, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver: A case report and review of literature. *World J Hepatol*. 2020;12(4):170-83. DOI:10.4254/wjh.v12.i4.170
- Mahajan P, Casanova M, Ferrari A, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: molecular landscape, targeted therapeutics, and remaining challenges. *Curr Probl Cancer*. 2021;45(4):100768. DOI:10.1016/j.cupr.2021.100768
- Огнерубов Н.А., Улитина Е.Д. Миофибробластома молочной железы: клинический случай. *Вестник Тамбовского университета*. 2013;18(6-2):3303-5 [Ognerubov NA, Ulitina ED. Myofibroblastoma of breast: clinical case. *Tambov University Review*. 2013;18(6-2):3303-5 (in Russian)].
- Mariño-Enríquez A, Wang WL, Roy A, et al. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: An aggressive intra-abdominal variant of inflammatory myofibroblastic tumor with nuclear membrane or perinuclear ALK. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(1):135-44. DOI:10.1097/PAS.0b013e318200cfd5
- Casanova M, Brennan B, Alaggio R, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: The experience of the European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Eur J Cancer*. 2020;127:123-9. DOI:10.1016/j.ejca.2019.12.021
- WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Edited by Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F. IARC WHO Classification of Tumours. 4th edition. V. 5. 2013. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Soft-Tissue-And-Bone-2013>. Accessed: 26.05.2023.
- Alaggio R, Cecchetto G, Bisogno G, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors in childhood: a report from the Italian Cooperative Group studies. *Cancer*. 2010;116(1):216-26. DOI:10.1002/cncr.24684
- Coffin CM, Watterson J, Priest JR, Dehner LP. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(8):859-72. DOI:10.1097/00000478-199508000-00001
- Dong A, Wang Y, Dong H, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: FDG PET/CT findings with pathologic correlation. *Clin Nucl Med*. 2014;39(2):113-21. DOI:10.1097/RLU.0b013e3182952caa
- Lovly CM, Gupta A, Lipson D, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors harbor multiple potentially actionable kinase fusions. *Cancer Discov*. 2014;4(8):889-95. DOI:10.1158/2159-8290.CD-14-0377
- Antonescu CR, Suurmeijer AJH, Zhang L, et al. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(7):957-67. DOI:10.1097/PAS.0000000000000404
- Alasiri AH, Ali RH, Shen Y, et al. ETV6-NTRK3 Is Expressed in a Subset of ALK-Negative Inflammatory Myofibroblastic Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(8):1051-61. DOI:10.1097/PAS.0000000000000677
- Pavlick D, Schrock AB, Malicki D, et al. Identification of NTRK fusions in pediatric mesenchymal tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(8):e26433. DOI:10.1002/pbc.26433
- Preobrazhenskaya EV, Iyevleva AG, Suleymanova AM, et al. Gene rearrangements in consecutive series of pediatric inflammatory myofibroblastic tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(5):e28220. DOI:10.1002/pbc.28220
- Chang JC, Zhang L, Drilon AE, et al. Expanding the Molecular Characterization of Thoracic Inflammatory Myofibroblastic Tumors beyond ALK Gene Rearrangements. *J Thorac Oncol*. 2019;14(5):825-34. DOI:10.1016/j.jtho.2018.12.003
- Mittal A, Gupta A, Dhamija E, et al. Sustained complete response on crizotinib in primary lung inflammatory myofibroblastic tumor – Case report and literature review. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2021;91(3). DOI:10.4081/monaldi.2021.1586
- Cerfolio RJ, Allen MS, Nascimento AG, et al. Inflammatory pseudotumors of the lung. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(4):933-6. DOI:10.1016/s0003-4975(99)00155-1
- Debonis SA, Bongiovanni A, Pieri F, et al. ALK-negative lung inflammatory myofibroblastic tumor in a young adult: A case report and literature review of molecular alterations. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(20):e25972. DOI:10.1097/MD.00000000000025972
- Jiang JY, Comsa M, Wong VCK, Mansberg R. Steroid responsive inflammatory myofibroblastic tumor of the lung evaluated by FDG PET/CT imaging. *Radiol Case Rep*. 2022;17(3):907-10. DOI:10.1016/j.radcr.2021.11.049
- Applebaum H, Kieran MW, Cripe TP, et al. The rationale for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for inflammatory myofibroblastic tumors: a Children's Oncology Group study. *J Pediatr Surg*. 2005;40(6):999-1003. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2005.03.016
- Grünholz D, Appiani F, Abarca C, et al. Peritoneal myofibroblastic tumor successfully treated with infliximab: Report of one case. *Rev Med Chil*. 2015;143(7):943-7 (in Spanish). DOI:10.4067/S0034-98872015000700017
- Schaeffer CJ, Minai OA, Sharma N, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung: recurrence after steroid treatment. *J Thorac Imaging*. 2008;23(3):191-3. DOI:10.1097/RTI.0b013e31816591a4
- Panigada S, Sacco O, Gironi D, et al. Corticosteroids may favor proliferation of thoracic inflammatory myofibroblastic tumors. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(3):E109-11. DOI:10.1002/ppul.22977
- Baldi GG, Brahmi M, Lo Vullo S, et al. The Activity of Chemotherapy in Inflammatory Myofibroblastic Tumors: A Multicenter, European Retrospective Case Series Analysis. *Oncologist*. 2020;25(11):e1777-84. DOI:10.1634/theoncologist.2020-0352
- Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1727-33. DOI:10.1056/NEJMoa1007056
- Schöffski P, Sufliarsky J, Gelderblom H, et al. Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(6):431-41. DOI:10.1016/S2213-2600(18)30116-4
- Trahair T, Gifford AJ, Fordham A, et al. Crizotinib and Surgery for Long-Term Disease Control in Children and Adolescents With ALK-Positive Inflammatory Myofibroblastic Tumors. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:PO.18.00297. DOI:10.1200/PO.18.00297
- Theilen TM, Soerensen J, Bochennek K, et al. Crizotinib in ALK+ inflammatory myofibroblastic tumors – Current experience and future perspectives. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4):e26920. DOI:10.1002/pbc.26920
- Alan O, Kuzhan O, Koca S, et al. How long should we continue crizotinib in ALK translocation-positive inflammatory myofibroblastic tumors? Long-term complete response with crizotinib and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(4):1011-8. DOI:10.1177/1078155219879757
- Mai S, Xiong G, Diao D, et al. Case report: Crizotinib is effective in a patient with ROS1-rearranged pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor. *Lung Cancer*. 2019;128:101-4. DOI:10.1016/j.lungcan.2018.12.016
- Mossé YP, Voss SD, Lim MS, et al. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3215-21. DOI:10.1200/JCO.2017.73.4830

34. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-38. DOI:10.1056/NEJMoa1704795
35. Gambacorti-Passerini C, Mussolin L, Brugieres L. Abrupt relapse of ALK-positive lymphoma after discontinuation of crizotinib. *N Engl J Med*. 2016;374(1):95-6. DOI:10.1056/NEJMc1511045
36. Du X, Gao Y, Zhao H, et al. Clinicopathological analysis of epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma. *Oncol Lett*. 2018;15(6):9317-26. DOI:10.3892/ol.2018.8530
37. Panagiotopoulos N, Patrino D, Gvinianidze L, et al. Inflammatory myofibroblastic tumour of the lung: a reactive lesion or a true neoplasm? *J Thorac Dis*. 2015;7(5):908-11. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.60
38. Fabre D, Fadel E, Singhal S, et al. Complete resection of pulmonary inflammatory pseudotumors has excellent long-term prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(2):435-40. DOI:10.1016/j.jtcvs.2008.07.009
39. Fordham AM, Xie J, Gifford AJ, et al. CD30 and ALK combination therapy has high therapeutic potency in RANBP2-ALK-rearranged epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma. *Br J Cancer*. 2020;123(7):1101-13. DOI:10.1038/s41416-020-0996-2
40. Schulte JH, Moreno L, Ziegler DS, et al. Final analysis of phase I study of ceritinib in pediatric patients with malignancies harboring activated anaplastic lymphoma kinase (ALK). *JCO*. 2020;38(15\_suppl.):10505. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.10505
41. Brivio E, Zwaan CM. ALK inhibition in two emblematic cases of pediatric inflammatory myofibroblastic tumor: Efficacy and side effects. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(5):e27645. DOI:10.1002/pbc.27645
42. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-9. DOI:10.1056/NEJMoa1714448
43. Liu D, Offin M, Harnicar S, et al. Entrectinib: an orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of *NTRK*, *ROS1*, and *ALK* fusion-positive solid tumors. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1247-52. DOI:10.2147/TCRM.S147381
44. Cottrell TR, Duong AT, Gocke CD, et al. PD-L1 expression in inflammatory myofibroblastic tumors. *Mod Pathol*. 2018;31(7):1155-63. DOI:10.1038/s41379-018-0034-6
45. Cha YJ, Shim HS. PD-L1 expression and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes are associated with ALK rearrangement and clinicopathological features in inflammatory myofibroblastic tumors. *Oncotarget*. 2017;8(52):89465-74. DOI:10.18632/oncotarget.20948
46. Horbinski C, Nabors LB, Portnow J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Central Nervous System Cancers, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(1):12-20. DOI:10.6004/jnccn.2023.0002
47. Pérol M, Pavlakis N, Levchenko E, et al. Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;138:79-87. DOI:10.1016/j.lungcan.2019.10.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Страница Кокрейновской библиотеки

## The Cochrane Library page

Современная  
Онкология



https://doi.org/10.26442/18151434.2023.4.202545

### Оценка стратегий наблюдения за женщинами с эпителиальным раком яичников после завершения первичного лечения (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

#### Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Оценка стратегий наблюдения за женщинами с эпителиальным раком яичников после завершения первичного лечения». Оригинальная публикация: Zachou G, El-Khouly F, Dille J. Evaluation of follow-up strategies for women with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2023;8(8):CD006119. DOI: 10.1002/14651858.CD006119.pub4

**Ключевые слова:** рак яичников, стратегии наблюдения, Кокрейновский систематический обзор

© 000 «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

### Evaluation of follow-up strategies for women with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment [Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review]

#### Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Zachou G, El-Khouly F, Dille J. Evaluation of follow-up strategies for women with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2023;8(8):CD006119. DOI: 10.1002/14651858.CD006119.pub4

**Keywords:** ovarian cancer, follow-up strategies, Cochrane Systematic Review

#### Основные положения

Ранняя химиотерапия при рецидивах рака яичников, возможно, не продлевает жизнь и снижает ее качество. Обратите внимание, что это исследование проведено до появления современных методов лечения, поэтому может быть не применимым в отношении женщин, получающих лечение рака яичников в настоящее время.

Индивидуальное наблюдение под руководством медсестры после лечения может улучшить качество жизни в большей степени, чем обычное медицинское наблюдение, но может существенно не влиять на тревогу, депрессию или затраты, связанные с лечением.

#### Что мы хотели выяснить?

Рак яичников является восьмым по распространенности и седьмой по частоте причиной смерти от рака среди женщин во всем мире. Традиционно после лечения женщин продолжают наблюдать в амбулаторных отделениях больниц. Мы хотели оценить доказательства в отношении различных видов наблюдения за женщинами, которые получили лечение по поводу наиболее распространенного типа рака яичников.

#### Что мы сделали?

Мы провели поиск в медицинской литературе на предмет исследований, в которых оценивали различные виды наблюдения за женщинами, получившими лечение по поводу рака яичников. Мы оценили их ограничения, обобщили результаты и определили, насколько уверены в доказательствах по следующим показателям: общая выживаемость, качество жизни, связанное со здоровьем, психологические эффекты (например, тревога, депрессия) и экономическая эффективность.

#### Что мы выяснили?

Мы обнаружили два рандомизированных исследования, в которых женщин, получивших курс лечения в отношении рака яичников, в случайном порядке определяли в одну из двух

групп наблюдения. В каждом исследовании изучали два разных типа наблюдения, поэтому нам пришлось оценить каждое исследование в отдельности, а не объединять их результаты.

Ограниченные доказательства из одного исследования позволяют предположить, что нет реальных различий в выживаемости в зависимости от того, будут ли женщины получать химиотерапию сразу после обнаружения рецидива рака (определяемого по повышению уровня опухолевого маркера в крови, называемого СА125) или отложат лечение до появления симптомов. Раннее лечение рецидива с помощью химиотерапии может снизить общее качество жизни.

Ограниченные доказательства из другого исследования позволяют предположить, что у женщин, получающих индивидуальное наблюдение под руководством медсестры, отмечают более высокие показатели качества жизни, связанные со здоровьем, по сравнению с теми, кто получает обычное медицинское наблюдение. Психологические последствия (тревога и депрессия) и затраты были одинаковыми в обеих группах женщин.

#### Каковы ограничения этих доказательств?

Существуют ограниченные доказательства из двух испытаний относительно соответствующего наблюдения за женщинами с раком яичников. Определенность доказательств колебалась от низкой до умеренной из-за риска смещения и неточности.

Кроме того, эти испытания проведены до появления других исследований, которые показали пользу от поддерживающего лечения (лекарства для уменьшения роста опухоли, которые продолжают принимать после окончания обычной химиотерапии), а также исследований, показавших пользу от дальнейшей операции в момент рецидива у некоторых женщин с небольшим объемом заболевания, у которых может не быть симптомов. Неизвестно, применимы ли результаты исследований по видам наблюдения в настоящее время, когда при рецидиве доступны новые варианты лечения.

## Насколько актуальны эти доказательства?

Ноябрь 2022 года.

**Перевод:** Юдина Екатерина Викторовна.

**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: [cochraneurussia@gmail.com](mailto:cochraneurussia@gmail.com)

**Источник:** Zachou G, El-Khouly F, Dille J. Evaluation of follow-up strategies for women with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;8(8):CD006119. DOI: 10.1002/14651858.CD006119.pub4

**Ссылки:** [https://www.cochrane.org/ru/CD006119/GYNAECA\\_ocenka-strategiy-nablyudeniya-za-zhenshchinami-s-epitelialnym-rakom-yaichnikov-posle-zaversheniya](https://www.cochrane.org/ru/CD006119/GYNAECA_ocenka-strategiy-nablyudeniya-za-zhenshchinami-s-epitelialnym-rakom-yaichnikov-posle-zaversheniya)  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006119.pub4/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd

CC BY-NC-SA 4.0

<https://doi.org/10.26442/18151434.2023.4.202546>

## Гипербарическая оксигенация для лечения поздних осложнений лучевой терапии (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейнского систематического обзора)

### Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейнского систематического обзора «Гипербарическая оксигенация при поздних лучевых повреждениях тканей». Оригинальная публикация: Lin ZC, Bennett MH, Hawkins GC, Azzopardi CP, Feldmeier J, Smees R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;8(8):CD005005. DOI: 10.1002/14651858.CD005005.pub5

**Ключевые слова:** онкологические заболевания, лучевая терапия, поздние лучевые повреждения тканей, гипербарическая оксигенация, Кокрейнский систематический обзор

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of the late effects of radiotherapy [Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review]

### Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Lin ZC, Bennett MH, Hawkins GC, Azzopardi CP, Feldmeier J, Smees R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;8(8):CD005005. DOI: 10.1002/14651858.CD005005.pub5

**Keywords:** cancer, radiotherapy, late radiation tissue injury, hyperbaric oxygen therapy, Cochrane Systematic Review

### Основные положения

У отдельных людей и в отдельных областях организма гипербарическая оксигенация (ГБО) может помочь устранить симптомы, связанные с поздним лучевым повреждением тканей, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, какие люди могут ответить на это лечение и в какое время лучше проводить такую терапию.

### Какие проблемы возникают после лучевой терапии и как их лечить?

Существует риск серьезных осложнений, которые развиваются спустя несколько месяцев и лет после лучевой терапии онкологических заболеваний. Эти проблемы в совокупности называют поздними лучевыми повреждениями тканей, которые обусловлены прогрессирующим повреждением нормальных тканей (клеток организма), подвергшихся воздействию радиации. Эти проблемы трудно решать, и существуют некоторые сомнения относительно оптимальных подходов к их лечению. ГБО – это дыхание кислородом в специально сконструированной камере. Ее используют для улучшения снабжения кислородом поврежденных тканей и поддержания заживления.

### Что мы хотели выяснить?

Мы хотели выяснить, способствует ли ГБО заживлению тканей и предотвращению осложнений после операций в облученном поле и лучевой терапии онкологических заболеваний.

### Что мы сделали?

Мы провели поиск в медицинских базах данных на предмет клинических исследований, представляющих доказательства «за» или «против» в отношении способности ГБО уменьшать эти осложнения по сравнению с отсутствием лечения или альтернативными вариантами лечения.

### Каковы основные результаты?

Получены некоторые доказательства, что ГБО может улучшить исходы при поздних лучевых повреждениях костных тканей, мягких тканей головы и шеи, мочевого пузыря и нижнего отдела кишечника. Обнаружены некоторые доказательства, что ГБО может уменьшить степень повреждения тканей и боль, связанную с повреждением тканей. ГБО не влияла на риск смерти в течение короткого промежутка времени наблюдения за пациентами в этих исследованиях. ГБО в целом безопасна и хорошо переносится, но существует риск временного нарушения зрения (близорукости) из-за воздействия кислорода и повреждения барабанной перепонки при компрессии.

### Каковы ограничения этих доказательств?

Доказательства в основном ограничены небольшим числом людей и исследований, ненадлежащим представлением информации о методах и результатах, а также неопределенностью в отношении точной степени улучшения при использовании ГБО. Исследование стоимости лечения также будет полезным.

### Насколько актуальны эти доказательства?

Доказательства актуальны по состоянию на январь 2022 года.

**Перевод:** Юдина Екатерина Викторовна.

**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: [cochraneurussia@gmail.com](mailto:cochraneurussia@gmail.com)

**Источник:** Lin ZC, Bennett MH, Hawkins GC, Azzopardi CP, Feldmeier J, Smees R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;8(8):CD005005. DOI: 10.1002/14651858.CD005005.pub5

**Ссылки:** [https://www.cochrane.org/ru/CD005005/GYNAECA\\_giperbaricheskaya-oksigenaciya-dlya-lecheniya-pozdnieh-oslozheniy-luchevoy-terapii](https://www.cochrane.org/ru/CD005005/GYNAECA_giperbaricheskaya-oksigenaciya-dlya-lecheniya-pozdnieh-oslozheniy-luchevoy-terapii)  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005005.pub5/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd