

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

CONSILIUM
MEDICUM

№1

ТОМ.
VOL.

26

2024

25
лет

Современная Онкология

Journal of Modern
Oncology

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

OmniDoctor

Современная Онкология

modernonco.orscience.ru

Том 26, №1, 2024

«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

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

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

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

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

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

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

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

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

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964.

Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 9000 экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

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

modernonco.orscience.ru

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

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

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

Все права защищены. 2024 г.

Издатель:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Сайт: omnidoctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidoctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidoctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidoctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidoctor.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

modernonco.orscience.ru

Vol. 26, No. 1, 2024

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. Podvyaznikov, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

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

Sergei A. Tjulandin, 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: Meditsinskoe izdaniya

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

Circulation: 9000 copies.

Catalogue "Pressa Rossi" 45140.

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

Information for authors at modernonco.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution

of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited

without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2024.

Publisher: CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Website: omnidoctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidoctor.ru

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

a.antonova@omnidoctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidoctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidoctor.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



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru



От главного редактора
журнала «Современная онкология»

25
лет

Журналу «Современная онкология» 25 лет!

Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!

Время бежит очень быстро, и вот уже 25 лет мы имеем возможность обмениваться знаниями и опытом на страницах журнала «Современная онкология». Несмотря ни на какие перипетии и сложности, журнал выходит регулярно 4 раза в год. За это время расширилась аудитория читателей от узкого круга врачей-онкологов до мультидисциплинарного сообщества, повысился рейтинг журнала – он приобрел вес, стал хорошо известен, востребован и узнаваем в среде научных сотрудников и практикующих химиотерапевтов и хирургов-онкологов, вышел за рамки одной дисциплины, откликаясь на вызовы современности. Также возросли требования к авторам, которые в настоящее время – истинные эксперты.

25 лет для журнала – это и много, и мало! С одной стороны, наш журнал – издание с традициями, с другой – у него есть большой потенциал, ведь онкология относится к наиболее быстро развивающимся областям медицины.

Дорогие коллеги! Уверена, что вместе мы сможем совершенствовать наш журнал, создавая высококачественное информационное пространство для расширения и актуализации знаний врачей, улучшения качества медицинской помощи, оказываемой нашим пациентам.

Ирина Владимировна Поддубная,
главный редактор журнала «Современная онкология»,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования

Обзор

Роль прямых оральных антикоагулянтов при канцер-ассоциированном тромбозе. Обзор клинических рекомендаций и реальной практики
О.С. Терешин

Обзор

Венозные тромбозы во время системной противоопухолевой терапии: риски, прогноз, лечение
М.Ю. Федянин, А.А. Румянцев, А.А. Трякин

Оригинальная статья

Финальные данные по эффективности исследования FORA «FORteca Real practice Assessment»: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности терапии пролголимабом у больных с метастатической меланомой в реальной клинической практике в России

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

Оригинальная статья

Определение мутационного статуса гена *BRAF* у пациентов с меланомой в рутинной клинической практике. Результаты опроса
К.В. Орлова, Л.В. Демидов

7

Review

The role of direct oral anticoagulants in cancer-associated thrombosis. Review of clinical guidelines and real practice
Oleg S. Tereshin

12

Review

Venous thrombosis during systemic antitumor therapy: risks, prognosis, treatment
Mikhail Fedyanin, Alexey A. Rumyantsev, Alexey A. Tryakin

20

Original article

Final data on the efficacy of the FORA study (FORteca Real practice Assessment): a multicenter prospective observational study on the real-world efficacy of prolgolimab in patients with metastatic melanoma in Russia

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

36

Original article

Detection of mutations in the *BRAF* in patients with melanoma in routine clinical practice: Survey results
Kristina V. Orlova, Lev V. Demidov

Оригинальная статья

Токсичность и безопасность комбинации лenvатиниба с пембролизумабом у больных распространенным почечноклеточным раком

М.И. Волкова, А.С. Калпинский, О.А. Гончарова, К.В. Меньшиков, Е.В. Карабина, А.С. Дергунов, Н.И. Польшина, Е.Н. Александрова, А.А. Лебединец, А.К. Панов, А.В. Султанбаев, Е.А. Усынин, М.В. Волконский, В.В. Михалюк, Р.А. Зуков, Ю.В. Анжиганова, М.А. Гусниев, Е.Н. Игумнова, С.В. Кузьмичева, И.А. Покатаев, А.С. Ольшанская, Н.И. Первакова, Э.Л. Парсаданова, Т.А. Санникова, А.А. Быстров, Д.М. Дубовиченко, М.Р. Мухитова, В.А. Чубенко, К.А. Шкрет, М.Н. Горшенина, М.К. Давлатова, А.Е. Косарева, О.А. Лутошкина, О.А. Маслова, М.В. Махнутина, А.В. Мишина, М.Ж. Мурзалина, О.А. Подъячева, С.А. Калинин, О.А. Маилян, А.Р. Сафарова, К.О. Семенова, М.А. Строкова, Е.Ю. Урашкина, О.С. Шмыгина

Обзор

Наследственные формы злокачественных новообразований молочных желез: прогноз, скрининг и профилактика. Обзор литературы
А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, И.Р. Гилязова, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков

Оригинальная статья

Безопасность и эффективность рибоциклиба в комбинации с летрозолом в расширенной популяции пациентов с HR+/HER2- распространенным раком молочной железы: анализ данных подгруппы пациентов из России в рамках исследования IIIb фазы CompLEEment-1

Л.Г. Жукова, Л.В. Болотина, В.В. Дворниченко, Н.В. Фадеева, И.П. Ганьшина, К.С. Гречухина, А.И. Хасанова, Н.В. Кислов, И.Ю. Кудрявцев, А.Г. Манихас, Н.Э. Мусаева, А.А. Нижегородцева, О.Е. Садикова, Д.Д. Сакаева, А.В. Снеговой, Д.Л. Строяковский, С.А. Тюлядин, Е.А. Тришкина, Л.Ю. Владимирова, Н.М. Волков, Ю.В. Косталанова

Оригинальная статья

Эффективность и безопасность алпелисиба у больных с HR+ HER2-негативным метастатическим раком молочной железы в реальной клинической практике: результаты одноцентрового ретроспективного исследования

А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, Р.Р. Рахимов, Д.О. Липатов, И.А. Меньшикова, А.А. Измайлов, Е.Е. Липатова

Обзор

Преимущества и ограничения грудного вскармливания у матерей со злокачественными новообразованиями

О.Б. Ладодо, М.В. Юрова, С.В. Хохлова, В.В. Родионов, Е.Л. Шешко, В.В. Зубков, М.И. Макиева, Д.А. Чуткова, Е.С. Ахапкина, Д.Н. Дегтярев

39

Original article

Toxicity and safety of the combination of lenvatinib with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: The Russian phase IV observational study

Maria I. Volkova, Alexey S. Kalpinskiy, Olesya A. Goncharova, Konstantin V. Menshikov, Elena V. Karabina, Aleksandr S. Dergunov, Natalya I. Polshina, Elena N. Alexandrova, Andrey A. Lebedinets, Alexey K. Panov, Alexander V. Sultanbaev, Evgeny A. Usynin, Mikhail V. Volkonskiy, Viktorya V. Mikhalyuk, Ruslan A. Zykov, Yulia V. Anzhiganova, Magomed A. Gusniev, Elena N. Igumnova, Svetlana V. Kuzmicheva, Ilya A. Pokataev, Anna S. Olshanskaya, Natalia I. Pervakova, Elvira L. Parsadanova, Tatyana A. Sannikova, Alexandr A. Bystrov, Daria M. Dubovichenko, Miliausha R. Mukhitova, Viacheslav A. Chubenko, Konstantin A. Shkret, Mariya N. Gorshenina, Mavzhuda K. Davlatova, Alina E. Kosareva, Olga A. Lutoshkina, Oxana A. Maslova, Maria V. Makhnutina, Anna V. Mishina, Makhabbat Zh. Murzalina, Oksana A. Podyacheva, Sergey A. Kalinin, Ovsep A. Mailyan, Alfiya R. Safarova, Ksenia O. Semenova, Mariya A. Strokova, Ekaterina Yu. Urashkina, Olesya S. Shmygina

48

Review

Hereditary forms of breast malignant neoplasms: prognosis, screening and prevention. A review

Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Irina R. Gilyazova, Ainur F. Nasretdinov, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov

56

Original article

Safety and efficacy of ribociclib in combination with letrozole in an extended population of patients with HR+/HER2- advanced breast cancer: analysis of data from a subgroup of patients from Russia in the phase IIIb CompLEEment-1 study

Liudmila G. Zhukova, Larisa V. Bolotina, Victoria V. Dvornichenko, Natalia V. Fadeeva, Inna P. Ganshina, Katerina S. Grechukhina, Alfiya I. Hasanova, Nikolay V. Kislov, Igor Yu. Kudryavtsev, Alexey G. Manikhas, Natalia E. Musaeva, Alexandra A. Nizhegorodtseva, Olga E. Sadikova, Dina D. Sakaeva, Anton V. Snegovoy, Daniil L. Stroyakovskiy, Sergei A. Tjulandin, Ekaterina A. Trishkina, Liubov Iu. Vladimirova, Nikita M. Volkov, Yulia V. Kostalanova

65

Original article

Efficacy and safety of alpelisib in patients with HR+ HER2-negative metastatic breast cancer in real clinical practice: Results of a single-center observational retrospective study

Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Konstantin V. Menshikov, Shamil I. Musin, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva, Radmir R. Rakhimov, Danila O. Lipatov, Irina A. Menshikova, Adel A. Izmailov, Elena E. Lipatova

73

Review

Benefits and limitations of breastfeeding for mothers with malignant tumors

Olga B. Ladodo, Mariia V. Iurova, Svetlana V. Khokhlova, Valerii V. Rodionov, Elena L. Sheshko, Victor V. Zubkov, Mziya I. Makieva, Dar'ia A. Chutkova, Elena S. Akhapkina, Dmitriy N. Degtyarev

Оригинальная статья

Опыт применения протокола like-SJMB03 в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет:**результаты межцентрового пилотного исследования**
А.С. Левашов, С.Р. Загидуллина, Т.Т. Валиев, А.М. Строганова, Д.А. Хоченков, В.А. Григоренко, Е.В. Михайлова, Е.В. Тюрина, М.В. Рыжова, С.К. Горелышев, Ш.У. Кадыров, В.Г. Поляков

80

Original article

Experience of like-SJMB03 protocol in treatment of children with medulloblastoma in the age group over 3 years: results of an intercenter pilot study

Andrey S. Levashov, Svetlana R. Zagidullina, Timur T. Valiev, Anna M. Stroganova, Dmitry A. Khochenkov, Vasiliy A. Grigorenko, Elena V. Mikhaylova, Elizaveta V. Tyurina, Marina V. Ryzhova, Serhii K. Horielyshev, Shavkat U. Kadyrov, Vladimir G. Polyakov

Оригинальная статья

Интенсивность повторной инвалидности вследствие злокачественных новообразований головного мозга среди женского населения в г. Москве за 2017–2021 гг.
С.П. Запарий, О.И. Потапенко

88

Original article

Intensity of repeated disability due to brain malignancies in the female population in Moscow for 2017–2021

Sergey P. Zaparii, Olga I. Potapenko

Оригинальная статья

Лапароскопическая экзентерация малого таза при злокачественных опухолях женской репродуктивной системы: серия наблюдений
В.К. Лядов, А.С. Невров, М.Р. Гарипов, А.Н. Москаленко, Т.В. Симбирев, В.Н. Галкин

92

Original article

Laparoscopic pelvic exenteration for malignant tumors of the female reproductive system: A case series

Vladimir K. Lyadov, Andrey S. Nevrov, Marat R. Garipov, Alexey N. Moskalenko, Timofey V. Simbiryov, Vsevolod N. Galkin

Оригинальная статья

Результаты экстракорпоральной резекции почки у больных со злокачественными опухолями
В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, О.Р. Синицына, К.П. Кузнецов, Д.В. Перлин

98

Original article

Outcomes of extracorporeal partial nephrectomy in patients with malignant tumors: a retrospective and prospective study

Vsevolod B. Matveev, Maria I. Volkova, Ogulshat R. Sinitsyna, Konstantin P. Kuznetsov, Dmitrii V. Perlin

Клинический случай

Нейроэндокринная опухоль тимуса с эктопической продукцией аденокортикотропного гормона у ребенка 13 лет. Клинический случай, 5-летнее наблюдение

К.Ю. Слащук, М.В. Рейнберг, Е.А. Базарова, М.А. Карева, Е.Г. Пржиялковская, М.В. Дегтярев, О.В. Пикин

106

Clinical case

Neuroendocrine tumor of thymus with ectopic production of adrenocorticotrophic hormone in a 13-year-old child. Case report, 5 year follow-up

Konstantin Iu. Slashchuk, Maria V. Reinberg, Ekaterina A. Bazarova, Maria A. Kareva, Elena G. Przhialkovskaya, Mikhail V. Degtiarev, Oleg V. Pikin

Клинический случай

Изолированный метастаз в кожу головы при оккультном раке молочной железы. Клинический случай

Н.А. Огнерубов, Р.С. Сергеев, А.О. Хижняк, М.А. Огнерубова, М.А. Джабраилов

112

Clinical case

Isolated metastasis to the scalp in occult breast cancer: clinical case

Nikolai A. Ognerubov, Ruslan S. Sergeev, Aleksey O. Hizhnyak, Marina A. Ognerubova, Magomed A. Dzhabrailov

Клинический случай

Химиотерапия в режиме EDP в комбинации с аналогами соматостатина и митотаном в лечении диссеминированного аденокортикального рака: клинический случай

О.Р. Магамедова, Л.В. Оганесян, П.С. Феоктистова, И.Ю. Фейдоров

118

Clinical case

EDP chemotherapy combined with somatostatin analogues and mitotane in the treatment of disseminated adrenocortical carcinoma: a clinical case

Olga R. Magamedova, Liana V. Oganessian, Polina S. Feoktistova, Ilia Yu. Feidorov

Сотрудничество

Страница Кокрейновской библиотеки

123

Collaboration

The Cochrane Library page

Роль прямых оральных антикоагулянтов при канцер-ассоциированном тромбозе. Обзор клинических рекомендаций и реальной практики

О.С. Терешин✉

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

Аннотация

Онкология относится к группе бесспорных лидеров современной медицины по интенсивности изучения и числу предлагаемых инноваций. Глобализация и большое число рандомизированных клинических исследований генерируют непрерывно возрастающее количество новых данных, что приводит к регулярному обновлению клинических рекомендаций по лечению онкологических заболеваний, профилактике осложнений, сопроводительной терапии. Без грамотного решения вопросов лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений современная онкология немыслима. В реальной практике ответы на эти вопросы вынужден искать сам онколог. Статья посвящена обзору последних версий клинических рекомендаций по лечению и профилактике канцер-ассоциированных тромбозов и публикаций, отражающих реальную практику.

Ключевые слова: канцер-ассоциированный тромбоз, венозные тромбоэмболические осложнения, прямые оральные антикоагулянты, клинические рекомендации

Для цитирования: Терешин О.С. Роль прямых оральных антикоагулянтов при канцер-ассоциированном тромбозе. Обзор клинических рекомендаций и реальной практики. Современная Онкология. 2024;26(1):7–11. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202611

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

The role of direct oral anticoagulants in cancer-associated thrombosis. Review of clinical guidelines and real practice

Oleg S. Tereshin✉

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

Abstract

Oncology is one of the undisputable leaders of the present day medicine in terms of innovations and research. Globalization and a high number of randomized clinical trials generate an ever increasing amount of new data, clinical guidelines on cancer treatment, complications prevention and supportive care. Modern oncology practice demands vast and firm knowledge on venous thromboembolism treatment and prevention. The article is a survey of the present day clinical guidelines and real world data in the field of cancer-associated thrombosis.

Keywords: cancer-associated thrombosis, venous thromboembolism, direct oral anticoagulants, clinical guidelines

For citation: Tereshin OS. The role of direct oral anticoagulants in cancer-associated thrombosis. Review of clinical guidelines and real practice. Journal of Modern Oncology. 2024;26(1):7–11. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202611

Современные правила антикоагулянтной терапии (АКТ) стали формироваться с началом применения нефракционированного гепарина (НФГ) в 1937 г. и кумаринов, в частности варфарина, в 1954 г. Эти препараты были основой противотромботической терапии в течение приблизительно 50 лет. Врачи, чья активная практика началась в 1990-х годах, стали свидетелями трех условных этапов развития лекарственных методов лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Первый – назначение НФГ, варфарина, дезагрегантов и теперь уже надежно забытых фенилина с Неодикумарином. Решение вопросов, кому и что назначать, основывалось в основном на личных знаниях и предпочтениях врачей.

На следующем этапе с поддержкой методов доказательной медицины, рандомизированных клинических исследований (РКИ) в практику стали входить низкомолекулярные гепарины (НМГ). Разрешение на применение надропарина кальция выдано в 1985 г., и в начале 2000-х годов НМГ стали

приобретать доминирующее положение в лечении и профилактике ВТЭО, в том числе в онкологии. Процесс не был быстрым. Опасения относительно эффективности и безопасности НМГ преодолевались постепенно, на основании данных клинических исследований и реальной практики. Из наиболее значимых РКИ можно упомянуть исследование CLOT, показавшее снижение вероятности рецидива ВТЭО у пациентов с канцер-ассоциированным тромбозом (КАТ) с 17% в группе антагониста витамина К (АВК) до 9% в группе далтепарина при почти одинаковом риске кровотечений в 4 и 6% соответственно. Через 1 год смертность в группе далтепарина составила 20% в сравнении с 36% в группе АВК [1]. С учетом необходимости длительного назначения антикоагулянтов в большинстве клинических ситуаций всегда существовала потребность уйти от лабораторного контроля при назначении АВК и неудобств парентерального введения гепаринов. Реализацией этого запроса стала разработка прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК).

Информация об авторе / Information about the author

✉Терешин Олег Станиславович – канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением опухолей молочной железы ГБУЗ ЧОКЦОияМ. E-mail: olegter@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2906-6391

✉Oleg S. Tereshin – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: olegter@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2906-6391

Таблица 1. Основные результаты клинических исследований прямых ингибиторов Ха фактора в онкологии Table 1. Main results of clinical studies of direct Xa factor inhibitors in oncology			
Параметры	CARAVAGGIO	Hokusai-VTE	SELECT-D
	апиксабан	эдоксабан	ривароксабан
Рецидив ВТЭО ПОАК, % далтепарин, % ОР (95% ДИ)	5,6 7,9 0,63 (0,37–1,07)	7,9 11,3 0,71 (0,48–1,06)	4,0 11,0 0,43 (0,19–0,99)
Большие кровотечения ПОАК, % далтепарин, % ОР (95% ДИ)	3,8 4,0 0,82 (0,40–1,69)	6,9 4,0 1,77 (1,03–3,04)	6,0 4,0 1,83 (0,68–4,96)
Большие желудочно-кишечные кровотечения ПОАК, % далтепарин, % ОР (95% ДИ)	1,9 1,7 1,05 (0,44–2,50)	3,8 1,1 –	3,9 2,0 –
Смерть от всех причин ПОАК, % далтепарин, % ОР (95% ДИ)	23,4 26,3 0,82 (0,62–1,09)	39,5 36,6 1,12 (0,92–1,37)	25,0 30,0 –
Примечание. ДИ – доверительный интервал.			

Сегодня мы наблюдаем очередной этап «глобальных» перемен – все более широкое применение ПОАК с таким же постепенным преодолением недоверия со стороны практикующих врачей. ПОАК дают удобство перорального применения, не требуют лабораторного контроля эффекта, имеют предсказуемую фармакокинетику с быстрым наступлением эффекта и сравнительно небольшое количество лекарственных и пищевых взаимодействий. Успешный опыт применения ПОАК в лечении и вторичной профилактике ВТЭО в общей популяции пациентов стал стимулом для их применения у пациентов с КАТ. Возможность применения ПОАК в онкологической практике оценена в субанализах исследований, посвященных ВТЭО при различных заболеваниях, затем в серии РКИ, посвященных непосредственно КАТ. В 2014 г. объединенный анализ исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, сравнивших ПОАК ривароксабан и НМГ эноксапарин, продемонстрировал одинаково низкие цифры рецидива ВТЭО 5 и 7% соответственно. Риск большого кровотечения был значительно ниже для ривароксабана; относительный риск (ОР) 0,42 [2]. Исследование AMPLIFY, в котором сравнили апиксабан и стандартное лечение (НМГ с переходом на варфарин), показало снижение числа смертей по причине ВТЭО в группе апиксабана на 70% (ОР 0,3; $p=0,07$) при одновременном снижении частоты больших кровотечений, хотя и без статистической значимости – ОР 0,46; $p=0,83$ [3]. В 2018 г. опубликованы результаты исследования SELECT-D, где сравнили ривароксабан и далтепарин при КАТ. Частота рецидивов ВТЭО через 6 мес была ниже в группе ривароксабана (4% против 11% в группе НМГ) при некотором увеличении частоты больших кровотечений (6% против 4% соответственно) за счет пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При этом общее число кровотечений в группе ривароксабана было на 2,4% ниже [4]. Более позднее исследование Hokusai-VTE-Cancer, сравнивавшее далтепарин и ПОАК эдоксабан, также подтвердило эффективность ПОАК с некоторым увеличением при этом частоты кровотечений при опухолях ЖКТ. Рецидив ВТЭО произошел в 11,3% случаев в группе далтепарина против 7,9% в группе эдоксабана, с частотой больших кровотечений 4,0% против 6,9% для эдоксабана, большинство из которых отмечено при опухолях ЖКТ [5]. В ряде исследований ПОАК продемонстрировали такую же или меньшую частоту кровотечений по сравнению с НМГ. Исследование ADAM, сравнивавшее эффективность апиксабана и далтепарина, продемонстрировало снижение частоты рецидивов ВТЭО в группе ПОАК – 0,7% против 6,3% с низкой частотой больших кровотечений 0 и 1,4% соответственно; $p=0,138$ [6].

Исследование CARAVAGGIO (наиболее крупное по числу пациентов РКИ ПОАК при КАТ) сравнило эффективность апиксабана и далтепарина в лечении ВТЭО у 1168

онкологических пациентов. Частота рецидивов ВТЭО оказалась 5,6% в группе апиксабана и 7,9% в группе далтепарина. Частота больших кровотечений 3,8% против 4%, при этом также не отличалась частота больших желудочно-кишечных кровотечений, которая составила 1,9% (апиксабан) и 1,7% (далтепарин), частота не связанных с ЖКТ кровотечений – 1,9 и 2,2% соответственно [7, 8]. Данные субанализа исследования CARAVAGGIO позволили W. Ageno и соавт. заключить, что у пациентов, принимавших апиксабан, не отмечалось более высокой частоты желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с далтепарином, в том числе при раке ЖКТ [8]. Апиксабан является безопасной альтернативой НМГ для лечения пациентов с ВТЭО, ассоциированными с различными видами рака, включая злокачественные новообразования ЖКТ.

С учетом убедительной доказательной базы данных о безопасности и эффективности в настоящее время из группы ПОАК в России разрешены к применению прямые ингибиторы Ха фактора свертывания ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, а также прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат. Результаты основных исследований этих препаратов кратко представлены в табл. 1.

Клинические рекомендации

Все действующие клинические рекомендации по лечению и профилактике ВТЭО у онкологических пациентов предусматривают применение ПОАК, причем сфера их применения становится шире по мере накопления опыта, появления результатов новых РКИ и обновления клинических рекомендаций.

В нашей стране «новые» оральные антикоагулянты включены в Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО в 2015 г. Согласно этому документу, лечение тромбоза глубоких вен должно осуществляться НФГ, НМГ, фондапаринуксом натрия, АВК и «новыми» оральными антикоагулянтами (апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан). Раздел «Онкология» не содержал детализации по конкретным лекарственным препаратам [9].

В рекомендациях Ассоциации флебологов России 2023 г. ПОАК (дабигатрана этексилат, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан) указаны среди антикоагулянтов, рекомендованных для начальной и длительной терапии ВТЭО. Указаны клинические ситуации, когда их назначение не рекомендовано. Например, тромбозомболия легочной артерии высокого риска смерти, лечение пациентов в критическом состоянии, снижение клиренса креатинина. Наряду с термином ПОАК в тексте рекомендаций употребляется формулировка «прямые ингибиторы фактора Ха». Отмечено, что назначение ПОАК, в сравнении с НМГ и АВК, не влияет на общую смертность, но снижает риск больших кровотечений. Раздел, посвященный онкологии, содержит рекомендации по профилактике ВТЭО у пациентов онкологического профиля. Госпитализированным хирургическим онкологическим пациентам рекомендовано проводить профилактику ВТЭО в пред- и послеоперационном периоде с применением НМГ или фондапаринукса натрия до 28 дней. У пациентов с почечной недостаточностью рекомендован НФГ. При низком риске ВТЭО возможен отказ от антикоагулянтов. Для пациентов, получающих лекарственную противопухолую и/или лучевую терапию, при оценке по шкале Khogana 3 балла и более, а также при ограничении мобильности пациента, активной инфекции, компрессии опухоли крупных вен, герминогенной опухоли яичка с метастазами в забрюшинные лимфоузлы размером свыше 3,5 см, распространенном раке поджелудочной железы или легких, режимах химиотерапии множественной миеломы, основанных на иммуномодуляторах, ВТЭО в анамнезе рекомендуется применение НМГ и «ингибиторов Ха фактора свертывания крови, прошедших клинические испытания на данной категории пациентов». У пациентов с опухолями верхних отделов или эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, опухолями мочеполовой системы, при нефростоме, установленных центральных венозных катетерах, при заболеваниях печени, тромбоцитопении, скорости клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин предпочтительнее НМГ. Рекомендовано учитывать лекарственные взаимодействия ПОАК [10].

Наиболее широко применяемым отечественным руководством для практикующего онколога в вопросах лечения и профилактики КАТ в настоящее время можно считать рекомендации Российского общества клинической онкологии – RUSSCO. В редакции 2021, 2022 и 2023 г. лечение ВТЭО рекомендуется начинать с НМГ, гепарина натрия, фондапаринукса или ПОАК аписабана и ривароксабана. В 2022 г. добавлен также эдоксабан после начальной терапии НМГ/НФГ в течение 5 дней. НМГ предпочтительнее НФГ в первые 5–10 дней при отсутствии тяжелых нарушений функции почек. ПОАК рекомендованы в качестве варианта терапии при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. В качестве критериев высокого риска кровотечения указаны опухоли верхних отделов ЖКТ, опухоли мочеполовой системы, нефростомы, центральный венозный катетер, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, заболевания печени, тромбоцитопения, скорость клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин. В редакции 2023 г. отмечено снижение частоты рецидивирующих тромбозов, но увеличение клинически значимых небольших кровотечений при применении прямых ингибиторов фактора Ха по сравнению с НМГ. Длительность АКТ составляет не менее 6 мес или дольше при активном онкологическом процессе или высоком риске рецидива. Отмечено, что НМГ и ПОАК предпочтительнее варфарина. Для профилактики ВТЭО у онкологических пациентов, подвергающихся большому хирургическому вмешательству, рекомендовано использовать НМГ, НФГ или фондапаринукс натрия. Длительность профилактики – 7–10 дней, а после открытых и эндоскопических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза при наличии дополнительных факторов риска ВТЭО – до 4 нед. Пациентам с высоким риском ВТЭО, получающим противоопухолевую лекарственную терапию (или лучевую терапию), «следует рассмотреть тромбопрофилактику с помощью НМГ, НФГ, фондапаринукса или ПОАК, при отсутствии высокого риска кровотечения и межлекарственных взаимодействий». В качестве критерия высокого риска ВТЭО указана оценка по шкале Khorana ≥ 3 баллов, а также длительная иммобилизация, активная инфекция, компрессия опухолью крупных вен, герминогенная опухоль яичка с метастазами в забрюшинные лимфоузлы размерами свыше 5 см, опухоли головного мозга, высокий уровень D-димера. НМГ вводят за 2 ч до начала полихимиотерапии в течение всего курса и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения, ПОАК – непрерывно, пока продолжается противоопухолевая терапия и 2 нед после завершения [11, 12].

Имеющие широкое распространение и авторитет американские рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) при сравнении версий 2020 и 2023 г. демонстрируют расширение сферы применения ПОАК. Основу госпитальной профилактики ВТЭО по-прежнему составляют НМГ и НФГ, с возможным добавлением перемежающейся пневмокомпрессии для оперируемых пациентов. При этом в 2022 и 2023 г. для онкогинекологических, лапароскопических операций при колоректальном раке появилась опция перехода на ПОАК после короткого (1–7 дней) применения гепаринов. Продолжительность послеоперационной профилактики – до 4 нед при высоком риске ВТЭО. Критерии высокого риска: абдоминальные и тазовые операции, ВТЭО в анамнезе, постельный режим ≥ 4 дней, длительность операции более 2 ч, поздняя стадия болезни и возраст ≥ 60 лет. После выписки на амбулаторное лечение опции 2020 г. – НМГ, фондапаринукс, НФГ. Опции 2022 и 2023 г. – ПОАК на первом месте, далее идут далтепарин 5000 ЕД подкожно 1 раз в день, эноксапарин 40 мг подкожно 1 раз в день. Для амбулаторных пациентов, получающих противоопухолевое лечение, при оценке риска по шкале Khorana 2 балла и более препаратами выбора начиная с 2020 г. являются ПОАК, также рекомендованы далтепарин и эноксапарин.

При тромбозах глубоких вен для пациентов без поражения пищевода и желудка ПОАК с 2020 г. являются препаратами выбора и перечислены в следующей последовательности – аписабан, эдоксабан (после 5 дней НМГ/НФГ), ривароксабан. Для пациентов с поражением пищевода и желудка предпочтительны НМГ – далтепарин, эноксапарин. Если вышеперечисленные

схемы противопоказаны или недоступны, рекомендованы другие варианты – дабигатран, фондапаринукс, НФГ, варфарин (вначале не менее 5 дней вместе с гепаринами). Минимальная продолжительность АКТ 3 мес (6 мес при тромбозах висцеральных вен) или неопределенно долго при сохранении факторов риска. Необходима регулярная переоценка противопоказаний к АКТ и риска кровотечений. ПОАК также рекомендованы к применению в случае развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Особо отмечено, что варфарин в онкологической практике уступает и ПОАК, и НМГ по критериям эффективности – безопасность. В случае тромбозов легочной артерии АКТ проводится по тем же принципам. В зависимости от тяжести рассматриваются дополнительные лечебные манипуляции, такие как системный или регионарный тромболизис, тромбэктомия или экстракорпоральная оксигенация крови, установка кава-фильтра. Антикоагулянты рекомендованы и для лечения тромбозов поверхностных вен при наличии тяготящих факторов, например протяженного или прогрессирующего тромбоза большой подкожной вены, близости тромба к глубоким венам. Конкретных схем лечения нет, отмечена возможность применения антикоагулянтов в профилактических дозах, продолжительность назначения от 6 нед до 3 мес, если тромб находится в 3 см от сафено-фemorального соустья или ближе [13].

Рекомендации Американского колледжа торакальных врачей (American College of Chest Physicians – CHEST) в редакции 2016 г. считали НМГ предпочтительнее при КАТ, чем АВК или ПОАК [14]. В 2021 г. рекомендации CHEST для лечения КАТ наилучшей опцией обозначают пероральные ингибиторы фактора Ха (аписабан, эдоксабан, ривароксабан). Отмечено, что эдоксабан и ривароксабан повышают риск кровотечений при люминальных гастроинтестинальных раках, а аписабан – нет. Длительность лечебной фазы минимум 3 мес. При сохраняющихся факторах риска рекомендовано продление терапии с применением ПОАК (при невозможности – АВК) неопределенно долго, при регулярной повторной оценке риска кровотечения и риска ВТЭО. При продленной терапии для аписабана рекомендована уменьшенная доза 2,5 мг 2 раза в день, а для ривароксабана – 10 мг 1 раз в день. Аспирин менее эффективен, но его применение возможно при отказе пациента от приема антикоагулянтов [15].

В 2018 г. Международное общество по тромбозу и гемостазу (International Society of Thrombosis and Hemostasis – ISTH) рекомендовало эдоксабан и ривароксабан для лечения ВТЭО у онкологических пациентов при условии низкого риска кровотечения, что исключает, в частности, опухоли ЖКТ [16]. С 2019 г. ПОАК рекомендованы обществом для профилактики ВТЭО у амбулаторных пациентов, получающих химиотерапию, при отсутствии высокого риска гастроинтестинального кровотечения и неблагоприятных лекарственных взаимодействий [17].

Рекомендации Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) в 2013 г. не предусматривали использование «новых» оральных антикоагулянтов в онкологической практике. В версии 2019 г. для лечения КАТ рекомендованы НМГ, НФГ, фондапаринукс и ривароксабан, в 2023 г. к ним добавлен аписабан и предложен термин «прямые ингибиторы Ха фактора» вместо ПОАК. Для продленной фазы продолжительность не менее 6 мес рекомендованы НМГ, эдоксабан, ривароксабан или аписабан. Следует соблюдать осторожность в случае назначения прямых ингибиторов Ха фактора пациентам с опухолями ЖКТ и мочеполовой системы. Применение АВК возможно при недоступности вышеперечисленных препаратов. Для профилактики ВТЭО у амбулаторных пациентов антикоагулянты рекомендованы при оценке по шкале Khorana 2 и более балла [18].

Американское общество гематологии (American Society of Hematology – ASH) в рекомендациях 2021 г. считает ПОАК средством выбора для профилактики ВТЭО у амбулаторных онкологических пациентов высокого риска. Эти же препараты предложены как альтернатива НМГ на начальной 7-дневной фазе лечения ВТЭО и далее как стандарт для продолжения лечения до 3–6 мес или дольше [19].

Европейское общество сосудистой хирургии (European Society for Vascular Surgery – ESVS) в 2021 г. для начального лечения

Таблица 2. Группы препаратов и сроки лечения ВТЭО у онкологического пациента согласно клиническим рекомендациям
Table 2. Drug groups and timing of treatment of venous thromboembolic complications in a cancer patient according to clinical guidelines

Клинические рекомендации	Начальная фаза	Продолжение терапии	Продленное применение
RUSSCO 2023 г.	5–7–10–21–30 дней. 1. НМГ. 2. Фондапаринукс. 3. НФГ. 4. ПОАК	6 мес. 1. НМГ. 2. ПОАК. 3. АВК	Неопределенно долго. 1. НМГ. 2. ПОАК. 3. АВК
NCCN 2023 г.	1. ПОАК или НМГ. 2. Фондапаринукс. 3. НФГ	≥3 мес 1. ПОАК или НМГ. 2. АВК	Неопределенно долго. 1. ПОАК или НМГ. 2. АВК
CHEST-22	1. ПОАК. 2. НМГ	3 мес 1. ПОАК или НМГ	Неопределенно долго 1. ПОАК. 2. АВК, аспирин
ESVS 2021 г.	1. НМГ. 2. Фондапаринукс, ПОАК или НФГ	3–6 мес То же + АВК	ПОАК

КАТ рекомендует НМГ с переходом на ПОАК после 3–6 мес. Отмечено, что фондапаринукс, ривароксабан, апиксабан и НФГ также являются возможными опциями для начальной фазы лечения с добавлением эдоксабана и АВК для продленной фазы. У пациентов без опухолей ЖКТ и мочеполовой сферы ПОАК могут быть применены для начального и продленного лечения (профилактики). Отмечено, что метаанализ проведенных клинических исследований говорит о незначительном снижении риска осложнений при использовании ПОАК (ОР 0,67). Снижение частоты больших кровотечений при использовании ПОАК по сравнению с АВК продемонстрировано только для режимов, не требующих применения гепаринов на начальном этапе лечения, – то есть для ривароксабана и апиксабана [20].

Основные клинические рекомендации кратко представлены в табл. 2.

Реальная практика

Судя по оценкам реальной клинической практики, несмотря на расширяющееся применение ПОАК в онкологии, они пока уступают по частоте назначения НМГ и АВК. По результатам анализа страховых заявок базы Humana Inc. (США) за 2007–2014 гг. из 2941 случая впервые диагностированных КАТ лечение проводилось НМГ в 25%, варфарином – в 47,7% и ривароксабаном – в 24,1% случаев. Средняя длительность лечения НМГ оказалась 3,3 мес при рекомендованных 6 мес. Полностью завершили курс только 37% пациентов. При использовании ПОАК и варфарина средняя длительность лечения составила 7,9 мес и 61% пациентов завершили 6-месячный курс при использовании оральных антикоагулянтов. Авторы делают выводы не только о том, что приверженность пациентов лечению выше при использовании пероральных препаратов, но и о том, что варфарин продолжает занимать более значимую долю рынка, чем это могло бы быть исходя из актуальных клинических рекомендаций [21].

А. Cohen и соавт. провели анализ баз данных нескольких страховых компаний США в следующий за предыдущей публикацией период 2014–2018 гг. Задачей было сравнение эффективности и безопасности в реальной практике апиксабана, варфарина и НМГ у пациентов с венозными тромбозами и активным раком. В выборке лечение КАТ апиксабаном проводили в 3393 случаях, НМГ – в 6108 и варфарином – в 4585. Для среднего срока наблюдения 6 мес в группе апиксабана имело место снижение риска рецидива ВТЭО на 39% по сравнению с НМГ (ОР 0,61, 95% доверительный интервал 0,47–0,81) и на 32% по сравнению с варфарином. Получавшие апиксабан пациенты имели снижение риска большого кровотечения на 37% и небольшого клинически значимого кровотечения – на 29% по сравнению с НМГ. По сравнению с варфарином в группе апиксабана снижение риска больших и небольших

кровотечений составило 27 и 11% соответственно [22]. По количеству случаев видно, что апиксабан при КАТ назначался в данный период времени приблизительно на 1/3 реже варфарина и почти в 2 раза реже НМГ, но имеется значительный рост частоты назначения по сравнению с предшествующим периодом.

L. Bertolotti и соавт. провели анализ Французской национальной базы данных здравоохранения за 2013–2018 гг. Зарегистрировано 39 023 случая ВТЭО, ассоциированных с раком. В 81,42% случаев лечение проводили НМГ и продолжали в среднем 3,84 мес. В сравнительно небольшой доле случаев пациентов переводили с НМГ на ПОАК: на ривароксабан в 5,8%, на апиксабан в 1,74%, на другие ПОАК или их комбинации в 6,98% и на АВК в 4,08% случаев. Средняя продолжительность лечения после перевода оказалась для АВК равной 5,26 мес, для ривароксабана – 5,85 и апиксабана – 5,73 мес. Рецидив ВТЭО произошел в 3,96% случаев, госпитализации по поводу кровотечения – в 3,54% [23].

Ретроспективный анализ нескольких баз данных США в амбулаторном и стационарном онкологическом звене за июнь 2015 – май 2018 г. провели J. Lotya и соавт. Идентифицированы 10 527 пациентов с ВТЭО, из них только варфарин получали 33,7%, парентеральные антикоагулянты + варфарин – 29,7%, только ривароксабан – 12,9%, парентеральные антикоагулянты + ривароксабан – 8,1%, парентеральные антикоагулянты + апиксабан – 8,0%, только апиксабан – 7,2%, другие оральные антикоагулянты – 3,4% [24]. Авторы также отметили несоответствие структуры назначений действующим клиническим рекомендациям.

Заключение

В настоящее время любому онкологу необходимо иметь багаж знаний, достаточный для самостоятельного и обоснованного решения вопросов, связанных с профилактикой и лечением КАТ. Какой препарат использовать? НМГ остаются здесь универсальным и безошибочным ответом, особенно на начальном этапе лечения. При этом у ряда пациентов, особенно у не имеющих опухолей ЖКТ и мочеполовой системы, ПОАК могут быть применены и как стартовая терапия. После завершения начальной фазы терапии, особенно при амбулаторных вариантах лечения, удобство применения ПОАК по сравнению с НМГ приобретает еще большее значение. Дешевизна варианта с переходом на варфарин нивелируется необходимостью лабораторного контроля, сложностью регулирования дозы при изменениях международного нормализованного отношения, которые неизбежно будут происходить. Наконец, для продленной профилактики, при условии равной с НМГ эффективности, ПОАК выглядят как самый разумный выбор для большей части пациентов, особенно с учетом фармакоэкономических преимуществ. С точки зрения безопасности предпочтительным ПОАК выглядит апиксабан, который продемонстрировал в исследовании CARAVAGGIO сходные с НМГ показатели частоты кровотечений, в том числе и у пациентов с раком ЖКТ. По мере накопления опыта и данных РКИ происходит расширение показаний к применению ПОАК и появляется более четкое понимание, в каких группах пациентов они будут максимально эффективны и безопасны.

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 their 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

- Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2123-9. DOI:10.1200/JCO.2005.03.133
- Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): A pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2014;1(1):e37-46. DOI:10.1016/S2352-3026(14)70018-3
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: Results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(12):2187-91. DOI:10.1111/jth.13153
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor with Low Molecular Weight Heparin in Patients with Cancer with Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23. DOI:10.1200/JCO.2018.78.8034
- Mulder FL, van Es N, Kraaijpoel N, et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study. *Thromb Res*. 2020;185:13-9. DOI:10.1016/j.thromres.2019.11.007
- McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):411-21. DOI:10.1111/jth.14662
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al; Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-607. DOI:10.1056/NEJMoa1915103
- Agno W, Vedovati MC, Cohen A, et al. Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study. *Thromb Haemost*. 2021;121(5):616-24. DOI:10.1055/s-0040-1720975
- Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2015;9(4-2):3-52 [Bokeria LA, Zatevakin II, Kirienko AI, et al. Russian clinical guidelines on diagnostics treatment and prevention of venous thromboembolism. *Flebologiya*. 2015;9(4-2):3-52 (in Russian)].
- Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А., и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152-296 [Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyuhin EA, et al. Prevention diagnostics and treatment of venous thromboembolism. Expert guidelines. *Flebologiya*. 2023;17(3):152-296 (in Russian)]. DOI:10.17116/flebo202317031152
- Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомблических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-2):159-70 [Somonova OV, Antukh EA, Vardanyan AV, et al. Practical guidelines on prevention and treatment of venous thromboembolism in oncology patients. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2022;12(3s2-2):159-70 (in Russian)].
- Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомблических осложнений у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):167-78 [Somonova OV, Antukh EA, Vardanyan AV, et al. Practical guidelines on prevention and treatment of venous thromboembolism in oncology patients. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2023;12(3s2):167-78 (in Russian)].
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease; 2023. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1423>. Accessed: 01.12.2023.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest*. 2016;149:315-52. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.026
- Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):e545-608. DOI:10.1016/j.chest.2021.07.055
- Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1891-4. DOI:10.1111/jth.14219
- Wang T, Zwicker JL, Ay C, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2019;17(10):1772-8. DOI:10.1111/jth.14564
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):3063-71. DOI:10.1200/JCO.23.00294
- Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927-74. DOI:10.1182/bloodadvances.2021004734
- Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9-82. DOI:10.1016/j.ejvs.2020.09.023
- Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(1):14-22. DOI:10.1002/rth2.12002
- Cohen A, Keshishian A, Lee T, et al. Effectiveness and safety of apixaban, low-molecular-weight heparin, and warfarin among venous thromboembolism patients with active cancer: A U.S. claims data analysis. *Thromb Haemost*. 2021;121(3):383-95. DOI:10.1055/s-0040-1718728
- Bertoletti L, Gusto G, Khachatryan A, et al. Anticoagulant Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Venous Thromboembolism and Active Cancer – a Nationwide Cohort Study in France. *Blood*. 2021;138(Suppl. 1):670. DOI:10.1182/blood-2021-147748
- Lotya J, Dhamane A, Rosenblatt L, et al. Discordance between Treatment Guideline Recommendations and Real-World Practice in a Group of Large Integrated Delivery Networks for Venous Thromboembolism (VTE) Patients: A Closer Look at VTE Patients with Cancer. *Blood*. 2021;138(Suppl. 1):1951.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Венозные тромбозы во время системной противоопухолевой терапии: риски, прогноз, лечение

М.Ю. Федянин¹⁻³, А.А. Румянцев³, А.А. Трякин³

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

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Венозные тромбозы (ВТ) и тромбоэмболии (ТЭ) у онкологических пациентов представляют собой сложный и многокомпонентный процесс, в котором задействованы различные немодифицируемые и модифицируемые факторы, повышающие или снижающие риски патологического тромбообразования. Парадигма профилактики и лечения ВТ у онкологических пациентов претерпела существенные изменения после появления новых пероральных антикоагулянтов, но выбор индивидуального препарата остается по-прежнему нетривиальной задачей для практикующих врачей. Целью данного обзора явились рассмотрение механизмов развития ВТ у онкологических пациентов, сравнение различных шкал в эффективности предсказания развития ВТ, сравнение эффективности и переносимости терапии антикоагулянтами в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: канцерассоциированный тромбоз, химиотерапия, антикоагулянты

Для цитирования: Федянин М.Ю., Румянцев А.А., Трякин А.А. Венозные тромбозы во время системной противоопухолевой терапии: риски, прогноз, лечение. Современная Онкология. 2024;26(1):12–19. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202618

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Venous thrombosis during systemic antitumor therapy: risks, prognosis, treatment. A review

Mikhail Fedyanin¹⁻³, Alexey A. Rumyantsev³, Alexey A. Tryakin³

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

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Venous thromboembolic events (VTE and TE) in cancer are a complex and multicomponent process involving various non-modifiable and modifiable factors that increase or reduce the risk of abnormal thrombus formation. The paradigm of prevention and treatment of VTE in cancer patients has significantly changed with the introduction of new oral anticoagulants; however, the choice of a particular agent remains challenging for practitioners. This review aims to address the VTE development mechanisms in cancer patients, compare different scales in predicting VTE occurrence, and compare the effectiveness and tolerability of anticoagulant therapy in various clinical situations.

Keywords: cancer-associated thrombosis, chemotherapy, anticoagulants

For citation: Fedyanin M, Rumyantsev AA, Tryakin AA. Venous thrombosis during systemic antitumor therapy: risks, prognosis, treatment. A review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(1):12–19. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202618

Информация об авторах / Information about the authors

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, зав. каф. онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММЦ «Коммунарка», ст. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: fedyaninmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806; SPIN-код: 4381-5628

Румянцев Алексей Александрович – канд. мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №4 отд. лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-4443-9974

Трякин Алексей Александрович – д-р мед. наук, зав. онкологическим отд-нием лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2, зам. дир. по науке НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-2245-214X

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

Alexey A. Rumyantsev – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4443-9974

Alexey A. Tryakin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-2245-214X

Патогенез тромбообразования в онкологии

В 1823 г. J. Builland и в 1867 г. A. Trousseau впервые описали взаимосвязь злокачественных опухолей и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), включающих тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии [1]. С тех пор изучались причины этой взаимосвязи, что вылилось в классическую триаду Вирхова: гемодинамические нарушения, повреждение или дисфункция эндотелия, нарушения состава крови [2, 3]. Накопленные знания позволяют разделить факторы риска ВТЭО у онкологических пациентов на 4 группы: характеристики пациента, опухоль-ассоциированные факторы, факторы, связанные с противоопухолевым лечением, и биомаркеры системы гемостаза.

Характеристики пациента и риск тромбообразования

Онкологические заболевания чаще развиваются у пожилых людей, при этом возраст сам по себе предрасполагает к повышенному риску ВТЭО. При анализе когорты онкологических пациентов отмечено, что ВТЭО чаще развивались у женщин, у лиц африканского происхождения, а также при наличии сопутствующей патологии – сердечной недостаточности, инфекции или эпизода венозного тромбоза (ВТ) [4].

Низкий функциональный статус пациента со злокачественным новообразованием приводит к гиподинамии и также коррелирует с высоким риском тромбообразования. Так, C. White и соавт. отмечают, что у 30% онкологических пациентов, направленных в паллиативные учреждения, выявляли ВТЭО [5]. Диарея, рвота, нарушения питания могут приводить к дегидратации пациента, что, в свою очередь, ухудшает реологические свойства крови.

К факторам со стороны пациента можно отнести и ряд лабораторных показателей. При тромбоцитозе, анемии, лейкоцитозе повышен риск тромбообразования [6, 7]. Опухолевые клетки способны создавать матрикс для агрегации тромбоцитов с помощью продукции гликопротеинов, Р-селектина, различных молекул адгезии. Муцин может активировать и молекулы L-селектина, которые стимулируют лейкоциты, и в результате межклеточных взаимодействий уже тромбоциты запускают каскад коагуляции [8]. Лейкоциты также могут связываться с активированными тромбоцитами и формировать микротромбы в микроциркуляторном русле [9]. Гиперкоагуляция может коррелировать с повышением концентрации D-димера, отражающего повышенные риски ВТЭО: например, при колоректальном раке при уровне D-димера более 0,3 мг/л частота ВТЭО достигает 20% [10, 11].

Необходимо помнить, что повышенный уровень эстрогенов и гормонов щитовидной железы также ассоциирован с ВТ [12]. Так, гормон тироксин – Т4 – активирует интегринавые рецепторы $\alpha v \beta 3$ на поверхности тромбоцитов, что способствует агрегации тромбоцитов и их дегрануляции [13]. Он способствует также пролиферации и метастазированию опухолевых клеток [14]. Эстрогены в рамках заместительной гормонотерапии или в составе контрацептивов ассоциированы с ВТ [15–17]. Такая ассоциация с риском тромбообразования обусловлена, по-видимому, тем, что тромбоциты и мегакарициты экспрессируют рецепторы к эстрогенам, и на моделях у мышей введение высоких доз эстрогенов приводило к активации тромбоцитов [18, 19]. Высокие концентрации эстрогенов приводят к повышению уровней VII и X факторов свертывания крови практически на 170%, фибриногена – на 10–20%, а уровень протеина S при этом снижается на 50% [20].

Опухоль-ассоциированные факторы

Риски ВТЭО при различных злокачественных опухолях повышены, но крайне неравномерно – наиболее высокие риски этих осложнений при раке поджелудочной железы (РПЖ), желудка, почек, яичников, легких (РЛ), эндометрия и головного мозга, а также онкогематологических заболеваниях [21, 22]. В частности, по данным анализа пациентов Калифорнийского ракового регистра при РПЖ ВТЭО отмечены у 20% больных, при раке желудка – у 17%, а при раке молочной железы и предстательной железы – всего 2,8 и 0,9%

соответственно [23]. Учитывая такую взаимосвязь локализации опухоли и риска тромбообразования, можно предположить, что определенные опухоли более склонны к экспрессии протромботических факторов или их протромбогенное влияние определяется большей вероятностью компрессии кровеносных сосудов [24].

Кроме органопринадлежности, на риск тромбообразования может влиять и локализация опухоли в самом органе. Например, при колоректальном раке частота тромбоза воротной вены выше при локализации опухоли в нисходящей и поперечной ободочной кишке [25, 26]. Может влиять и гистологический подтип опухоли: например, при немелкоклеточном РЛ несколько чаще выявляется ВТ при аденокарциномах в сравнении с плоскоклеточным раком [27]. При светлоклеточном раке яичников гиперкоагуляция также встречается чаще в сравнении с обычным серозным раком, возможно, за счет повышения экспрессии тканевого фактора. Также, по данным популяционного исследования, риск тромбообразования повышается в 58 раз при наличии отдаленных метастазов в сравнении с неонкологическими пациентами и в 4 раза – в сравнении с пациентами без отдаленных метастазов [28, 29].

Отмечена взаимосвязь риска развития тромбоза с молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. Так, мутации в генах *KRAS* и *TP53* ассоциированы с повышением экспрессии тканевого фактора, а также выходом из клеток микровезикул с тканевым фактором, что поддерживает прокоагулянтные и проангиогенные условия [30], а это, в свою очередь, может в 3 раза повышать риск развития тромбоза глубоких вен [31]. Вирус папилломы человека, в частности его онкопротеин Е6, повышает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора (VEGF) и приводит к формированию патологической сосудистой сети в опухоли и, как следствие, созданию прокоагулянтных условий [32, 33].

Опухолевые клетки способны секретировать продукты – прокоагулянты, которые обладают способностью повышать свертываемость крови, в частности гепариназы – эндогликозидазы млекопитающих, которые деградируют гепарина сульфат на поверхности клеток и в экстрацеллюлярном матриксе. Гепариназы в норме экспрессируются тромбоцитами в плаценте, а также их гиперэкспрессия наблюдается в клетках опухоли. При этом в исследованиях *in vivo* гиперэкспрессия гепариназы приводит к деградации эндогенного гепарина и повышению экспрессии тканевого фактора [34], что сопровождается укорочением активированного частичного тромбопластинового времени [35] – гиперкоагуляцией. Возможно, за счет действия гепариназ при лечении низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в стандартных дозах ВТЭО у онкологических пациентов достигается только субтерапевтическая анти-Ха-активность [36].

Противоопухолевая терапия и ВТЭО

Системная противоопухолевая терапия сама по себе повышает риск тромбообразования, как венозного, так и артериального. Так, при применении тамоксифена в исследовании NSABP-B-14 в адъювантном режиме при раке молочной железы частота ВТЭО составила 0,9% в сравнении с 0,15% в группе плацебо [37]. Интересно, что при сочетании с химиотерапией (ХТ) частота выявления ВТЭО при применении тамоксифена увеличилась в исследовании NSABP-B-20 до 6,5% в сравнении с 1,8% при монотерапии тамоксифеном [38]. Выявленные находки являются одной из причин, почему тамоксифен не назначают совместно с ХТ, а ждут окончания ее проведения. Высокий риск ВТЭО – 9,1 случая на 100 пациенто-лет – ассоциирован и с применением ингибитора CDK4/6 абемациклиба в реальной клинической практике, что существенно превышает ранее представленные данные в рандомизированных исследованиях [39].

Проведение ХТ значимо увеличивает риск ВТЭО. Механизм повышения риска тромбообразования при действии химиопрепаратов, возможно, связан с прямым повреждающим действием на эндотелиоциты, снижением концентрации

антикоагулянтов и повышением уровня прокоагулянтных белков [40–42]. Так, цисплатин индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, активирует тромбоциты, повышает активность протромботических факторов [43]. При анализе когорты из 17 284 пациентов со злокачественными новообразованиями в течение 12 мес после начала ХТ у 12,6% отмечено развитие ВТЭО в сравнении с 1,4% в группе пациентов без проведения ХТ [44]. Среди пациентов, которым проводилась терапия цисплатином, по данным ретроспективного анализа базы данных клиники MSKCC, тромбозы развились у 18,1% больных; у большинства (88%) – в первые 100 дней с даты 1-го курса [45]. Можно было бы предположить, что не сам цисплатин, а заболевания, при которых он применяется (герминогенные опухоли – ГГО, онкогинекологические заболевания), ассоциированы с ВТЭО. Однако при проведении метаанализа рандомизированных исследований риск развития ВТЭО действительно был значимо выше среди пациентов, которым проводили терапию с включением именно цисплатина: относительный риск в этой группе составил 1,67 (1,92% – в группе цисплатина и 0,79% – при применении альтернативных схем лечения) [46]. При сравнении риска ВТЭО у пациентов с опухолями желудочно-пищеводного перехода в рамках рандомизированного проспективного исследования, которым проводили терапию с включением эпирубина, фторпиримидинов с добавлением цисплатина, данный показатель составил 15,1% в сравнении с 7,6% в группе с использованием другого производного платины – оксалиплатина ($p=0,0003$) [47]. У пациентов с ГГО риск развития венозных и артериальных тромбоэмболических событий максимален во время проведения ХТ с включением цисплатина и остается повышенным спустя многие годы после завершения противоопухолевого лечения [48].

Еще один препарат, при применении которого значимо повышается риск развития тромбозов, – талидомид. Данный препарат ингибирует образование интерлейкина-6, что приводит к подавлению пролиферации и активации апоптоза в клетках миеломы [49]. В исследовании III фазы по сравнению эффективности и переносимости комбинации талидомида с дексаметазоном с монотерапией дексаметазоном при множественной миеломе частота ТЭО составила 19,6% в группе с талидомидом против 2,9% в группе сравнения [50]. Применение аспаргиназы в лечении пациентов с лимфобластным лейкозом также ассоциировано с развитием ТЭО у 4,2–5,2% [51–53].

Появление таргетной терапии онкологических заболеваний не прошло незамеченным в отношении риска развития ВТЭО. Ленватиниб – мультитирозинкиназный ингибитор рецепторов, в том числе рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецепторов факторов роста фибробластов, рецептора тромбобитарного фактора роста α , по результатам II фазы исследования у пациентов с распространенным радиодрейфрактным раком щитовидной железы привел к развитию ТЭО у 3% больных [54]. Применение осимертиниба, препарата, который избирательно блокирует рецептор к эпидермальному фактору роста, было ассоциировано с риском развития ТЭО при немелкоклеточном РЛ у 2,4% [55, 56]. Применение моноклонального антитела к VEGF – бевацизумаба – в ряде исследований не подтвердило взаимосвязи с развитием ТЭО [57], тем не менее по результатам метаанализа 5 рандомизированных исследований по сравнению комбинации ХТ с бевацизумабом или применение ХТ в самостоятельном варианте риск развития артериальных ТЭО при добавлении данного таргетного препарата повышается в 2 раза [58], что численно составляет 3% [59]. При этом оказывала влияние на риск развития ТЭО при применении бевацизумаба и локализация первичной опухоли – максимальный риск наблюдался при раке почки (отношение рисков – ОР 3,72), наименьший – при раке толстой кишки (ОР 1,89) [60]. Применение другого моноклонального антитела, уже к VEGFR2, – рамцизумаба – по результатам I фазы приводило к развитию тромбоза глубоких вен у 5,4% пациентов [61]. В то же время по результатам рандомизированного исследования III фазы при метастатическом

раке толстой кишки добавление данного препарата к ХТ статистически не значимо увеличивало частоту тромбоза глубоких вен – 8,2% против 6,3% в группе плацебо [62].

Лучевая терапия как с химиопрепаратами, так и без таковых также ассоциируется с повышенным риском ВТ [12]. Например, среди онкологических пациентов с тромбозами 13% ранее получали лучевую терапию [63]. На патофизиологическом уровне проведение лучевой терапии приводит к повышению уровня D-димера, активности VIII фактора свертывания крови, тканевого фактора и фактора Виллебранда, что в дальнейшем проявляется дисфункцией эндотелия и тромбозом [64, 65].

Еще одним фактором, при котором повышается риск развития ВТ, является наличие центрального венозного доступа. Исследователи из Австралии оценили статус 4920 центральных доступов у 3130 пациентов. Частота развития тромбоза венозного катетера составила 3,6% с медианой времени возникновения – 12 дней с даты установки. Наиболее часто тромбоз развивался при применении периферически имплантируемого центрального венозного катетера – PICC line (ОР 22,2, 95% доверительный интервал – ДИ 2,9–170,6). Интересно, что у лиц старше 61 года риск тромбоза центрального катетера был ниже (ОР 0,63, 95% ДИ 0,45–0,89). Если ранее уже был тромбоз, то риск повторного тромбоза был выше (ОР 1,81, 95% ДИ 1,19–2,77). Наибольший риск тромбоза был у пациентов с лимфомой, ГГО и раком пищевода [66, 67]. В метаанализе, который включил данные 25 тыс. пациентов, 3430 пациентов были с онкологическими заболеваниями, среди которых тромбоз венозного доступа реализовался у 6,7% [68].

Факторы свертывания крови

Опухолевые клетки способны активировать тромбоциты путем опухоли-ассоциированной агрегации тромбоцитов. В этот процесс вовлечены секреция тромбина, активация факторов свертывания крови V, VIII, XI и XIII и экспрессия аденозина дифосфата, с одной стороны [12, 69–71]. С другой стороны, в опухоли тканевой фактор инициирует коагуляционный каскад и, способствуя экспрессии VEGF, поддерживает ангиогенез [72]. Тканевой фактор в большей степени продуцируется опухолевыми клетками, нежели эндотелием сосудов, и напрямую активирует X фактор (приводит к формированию тромбина и в последующем фибрина) или VII фактор (продуцируется макрофагами и моноцитами) [73, 74]. Моноциты и макрофаги также экспрессируют тканевой фактор, но в неактивной форме, для активации которого необходимо действие агонистов по типу бактериальных липополисахаридов или РМА (форбол-12-миристат-13-ацетат) с последующей инициацией коагуляции [75]. Тканевой фактор может быть экспрессирован и на поверхности микровезикул: везикулы, окруженные мембраной, поступают в экстрацеллюлярное пространство из нормальных, апоптотических и опухолевых клеток [76]. Высокая частота детекции таких микровезикул при РПЖ, возможно, объясняет высокую частоту ВТЭО при данном заболевании [77].

Не следует забывать также и о наличии опухолевых прокоагулянтов – протеаз, которые экспрессированы на поверхности опухолевых клеток и напрямую способны активировать X фактор независимо от VII фактора [78]. Опухолевые клетки поддерживают воспалительный состав микроокружения, что ассоциировано с экспрессией цитокинов – фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 и 1β , которые повышают экспрессию фактора Виллебранда и тканевого фактора на эндотелиальных клетках и моноцитах [79–82]. Наряду с прокоагуляционной активностью перечисленные цитокины могут ингибировать тромбомодулин и протеин С-опосредованный антикоагулянтный сигнальный путь [82].

Опухоль-инфильтрирующие нейтрофилы способны формировать нейтрофильные экстрацеллюлярные ловушки – сетеподобные структуры, которые продуцируются нейтрофилами и представляют собой ДНК, окутанные гистонами и протеазами [83]. Данные структуры могут освобождать фактор Виллебранда через активацию эндотелиальных клеток, что

приводит к адгезии тромбоцитов и их агрегации с формированием тромбов; нейтрофильные экстрацеллюлярные ловушки сами могут являться матрицей для адгезии и агрегации тромбоцитов [84, 85]. Опухолевые клетки также за счет действия цитокинов могут рекрутировать данные структуры [86].

Все перечисленное определяет необходимость оценки риска тромбообразования у онкологических пациентов для назначения профилактических мероприятий.

Шкалы прогнозирования рисков развития ВТЭО у онкологических пациентов

Рандомизированные исследования по изучению эффективности профилактического применения антикоагулянтных препаратов при онкологических заболеваниях показывали снижение частоты ВТЭО. Так, в 2 крупных исследованиях с данными 4362 пациентов, которым проводили ХТ, применение НМГ в течение 6 мес приводило к значимому снижению частоты тромбообразования [87, 88]. Однако абсолютный риск развития тромбозов у онкологических пациентов, которым проводят амбулаторное лечение, довольно низкий и составляет примерно 4%, что не позволяет рекомендовать рутинную тромбопрофилактику всем онкологическим больным. В связи с этим актуально создание моделей, предсказывающих риск ВТЭО.

Наиболее простой и распространенной является шкала Khorana [6, 89]. Система подразумевает суммирование баллов в соответствии с локализацией опухоли, индексом массы тела, наличием лейкоцитоза, анемии, тромбоцитоза у пациентов перед началом амбулаторной ХТ. Высоким риском считается наличие 3 баллов и более, промежуточным – 2 баллов, низким риском – 0–1 балла. Высокий риск в соответствии со шкалой является показанием к тромбопрофилактике, однако в некоторых исследованиях тромбопрофилактику проводили начиная с промежуточного риска. Несмотря на такой отбор пациентов, эффективность антикоагулянтов с целью профилактики ВТЭО на всей популяции пациентов остается невысокой. Кроме этого, шкала не позволяет достаточно точно разделить пациентов промежуточного и высокого риска и показала низкую эффективность при ряде нозологий, например при РЛ [90, 91], поэтому продолжают попытки создания более чувствительных шкал по предсказанию риска тромбообразования. Так, в Венской системе оценки риска развития тромбоза при онкологических заболеваниях валидировали шкалу Khorana, но с добавлением таких факторов, как уровни Р-селектина и D-димера [92, 93]. В системе PROTECHT к шкале Khorana добавили характер химиотерапевтического режима [94] (табл. 1). Венская система и система PROTECHT несколько улучшили выделение группы высокого риска [89]. Все 3 шкалы имели свои ограничения в виде низкой чувствительности в предсказании риска тромбообразования при РЛ и РПЖЖ [95, 96]. Более того, практически 50% пациентов попадали в группу промежуточного риска, и клиницистам не всегда понятно, проводить или нет в этой группе тромбопрофилактику [97]. В проспективном исследовании по независимой их валидации отмечена низкая способность шкал в предсказании развития ВТ, причем также в группе промежуточного риска [93].

В 2023 г. А. Li и соавт. опубликовали анализ 2 ретроспективных баз пациентов и путем регрессионного анализа практически на 980 пациентах выделили факторы, ассоциированные с тромбообразованием, которые в дальнейшем валидировали на популяции из более чем 80 тыс. онкологических пациентов. Наряду с локализацией опухоли исследователи в качестве значимых факторов ВТЭО отметили наличие ВТ в анамнезе, иммобилизацию или парез, предшествующие госпитализации, расовую принадлежность. По сумме баллов авторы разделили популяцию пациентов по риску тромбообразования на 6 групп, дальнейший анализ которых в итоге привел к финальной модели, которая включала только 2 группы (низкого риска – 0–2 балла и высокого риска – 3–51 балл). В сравнении со шкалой Khorana новая модель расклассифицировала ситуацию по данному риску у каждого 4-го пациента. Тем не менее

Таблица 1. Шкалы определения риска тромбообразования
Table 1. Scales to predict the risk of thrombosis

Факторы риска	Баллы по системам		
	Khorana	Венская	PROTECHT
Локализация опухоли очень высокого риска (рак желудка, РПЖ)	2	2	2
Локализация опухоли высокого риска (РЛ, онкогинекологические заболевания, лимфома, рак мочевого пузыря, ГГО)	1	1	1
Уровень гемоглобина менее 100 г/л или применение эритропоэтинов	1	1	1
Уровень тромбоцитов перед началом ХТ 350 и более, $\times 10^9/\text{л}$	1	1	1
Уровень лейкоцитов перед началом ХТ 100 и более, $\times 10^9/\text{л}$	1	1	1
Индекс массы тела 35 и более, $\text{кг}/\text{м}^2$	1	1	1
Уровень D-димера более 1,44 мг/л	–	1	–
Уровень растворимого Р-селектина более 53,1 нг/л	–	1	1
Гемцитабинсодержащая ХТ	–	–	1
ХТ с включением препаратов платины	–	–	1

отмечено только незначительное увеличение чувствительности предсказания тромбоза как в основной когорте пациентов (0,71 против 0,68 для шкалы Khorana), так и в валидационной (0,65 против 0,6 для шкалы Khorana) [98].

А. Muñoz и соавт. построили свое исследование отличным от предыдущей работы образом. Наряду с клиническими факторами, которые входят в шкалу Khorana, исследователи учли стадию заболевания по системе TNM (tumor, nodus и metastasis) и оценили генетический риск развития тромбоза (GRS – Genetic risk score). Новая шкала получила название ONCOTHROMB. В исследование включены 406 пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы, желудочно-пищеводной и колоректальной локализацией и РЛ. Новая шкала валидирована на независимой популяции пациентов [99, 100]. В качестве генетических факторов, ассоциированных с риском тромбообразования, выбраны 9 из 51 полиморфизмов генов факторов свертываемости V, XI, XIII, ингибиторов сериновых протеаз, включая PAI-1 и липопротеиновую липазу, генов аполипопротеинов, которые ранее были выявлены в исследовании Genome-Wide Association Studies как ассоциированные с риском тромбообразования [101]. Интересно, что ранее полиморфизм гена V фактора свертываемости крови не был ассоциирован с риском тромбообразования в первые 6 мес лечения, но оказался значимым в предсказании тромбоза в течение 12 и 18 мес [102]. Сравнив результаты шкал Khorana и ONCOTHROMB в предсказании развития тромбоза, исследователи пришли к выводу о том, что последний обладает большей чувствительностью (0,781 против 0,58 в основной когорте и 0,72 против 0,561 – в валидационной), особенно в плане реклассификации пациентов из группы низкого риска в высокий. В то же время у шкалы Khorana были выше специфичность и позитивное предикторное значение. В качестве недостатков исследования следует отметить, что в валидационной когорте преобладали больные РЛ (48%), а в основной – рака толстой кишки (41%), что ограничивает расширение показаний для применения новой модели для всех онкологических заболеваний. Кроме того, нельзя не отметить, что шкала Khorana стала наиболее популярной именно вследствие исключительного использования простых и рутинно доступных клинических факторов.

Попытки сравнить эффективность шкалы Khorana с более расширенными клиническими шкалами и системами по оценке генетических рисков тромбообразования были проведены и ранее. Однако авторы показали схожую эффективность всех подходов в прогнозировании риска тромбообразования [103].

Таким образом, риск тромбообразования в онкологии необходимо оценивать всегда: на каждом курсе, каждой госпитализации. Проводить профилактику нужно индивидуально, но эта широкая тема выходит далеко за рамки данной обзорной статьи.

Выбор терапии ВТЭО в онкологии

Долгие годы лечение онкоассоциированных ВТЭО включало короткий (5–7 дней) индукционный этап терапии нефракционированным гепарином с последующим применением антагонистов витамина К на протяжении 6 мес. В то же время длительное применение антагонистов витамина К несет определенные сложности для онколога: это учет межлекарственных взаимодействий, непредсказуемая биодоступность препарата, необходимость контроля показателя международного нормализованного отношения. Появившиеся позже НМГ были лишены таких недостатков и демонстрировали более высокую эффективность – по результатам метаанализа 11 рандомизированных исследований НМГ в сравнении с антагонистами витамина К практически вдвое снижали частоту ВТЭО (отношение шансов – ОШ 0,58, 95% ДИ 0,45–0,75) при сравнимых рисках развития больших кровотечений (ОШ 0,99) [104]. Однако применение НМГ – более дорогостоящее и определяет дискомфорт для пациентов в связи с парентеральным введением препаратов, развитием экхимоза, гематом, что приводит к снижению комплаентности к продолжению антикоагулянтной терапии (медиана длительности терапии всего 3,3 мес) [105].

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) лишены перечисленных недостатков, у них предсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика, короткий период полувыведения, отсутствие необходимости контроля свертываемости крови, кроме того, в исследованиях у пациентов с тромбозами без онкологических заболеваний они показали лучшую эффективность в сравнении с НМГ [106]. Не будем останавливаться на описании каждого из исследований у онкологических пациентов, но приведем результаты одного из последних метаанализов по сравнению ПОАК и НМГ у онкологических пациентов с ВТ. В исследовании I. Riaz и соавт. при прямом сравнении ПОАК значимо снижали шанс развития рецидива тромбозомических событий в сравнении с далтепарином (ОШ 0,59, 95% ДИ 0,41–0,86) с тенденцией к увеличению шанса развития выраженных кровотечений (ОШ 1,34, 95% ДИ 0,83–2,18) и статистически значимо увеличивали шанс развития клинически важных небольших кровотечений (ОШ 1,65, 95% ДИ 1,3–12,42). При этом показаны статистически значимое увеличение шанса выраженных кровотечений из мочеполовых путей (ОШ 5,03, 95% ДИ 1,08–23,34) и тенденция к увеличению шанса кровотечений из органов желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (ОШ 1,94, 95% ДИ 0,96–3,95) [107]. Такие результаты транслируются из одного метаанализа в другой. Однако нужно понимать, что все 3 препарата, которые относятся к группе ПОАК (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан), принимавшие участие в сравнительных исследованиях у онкологических пациентов, имеют особенности.

В частности, препараты различаются по ряду фармакокинетических составляющих. Так, ривароксабан и эдоксабан показывают рН-зависимую растворимость. Абсорбция данных препаратов происходит в дистальном отделе желудка и проксимальных отделах тонкой кишки. Биодоступность их снижается после гастрэктомии или при операциях с формированием обходных желудочных анастомозов [108]. Апиксабан абсорбируется вне зависимости от рН среды, но до 1/2 препарата абсорбируется в дистальной части тонкой кишки и входящем отделе ободочной кишки [109]. При сравнении эффективности и токсичности различных вариантов ПОАК у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий апиксабан также был безопаснее ривароксабана с точки зрения рисков желудочно-кишечных кровотечений [110]. Аналогичные данные получены и в других сетевых метаанализах: при сравнении апиксабана и ривароксабана – ОР 0,59, 95% ДИ 0,41–0,83 [111]; ОР 0,59, 95% ДИ 0,43–0,86 [112]; ОР 0,61, 95% ДИ 0,43–0,85 [113]; при сравнении апиксабана и эдоксабана – ОР 0,71, 95% ДИ 0,51–0,99 [114].

Принимая во внимание эти данные, в представленном ранее метаанализе I. Riaz и соавт. не остановились только на общем сравнении эффективности переносимости терапии ПОАК и НМГ, но провели сетевой метаанализ, который позволил сравнить по отдельности препараты у онкологических пациентов. Оказалось, что оба препарата: и ривароксабан (ОШ 0,41, 95% ДИ 0,16–0,95), и апиксабан (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,37–0,9) значимо уменьшали шанс развития повторных тромбозомических событий в сравнении с далтепарином. Эдоксабан значимо повышал шанс развития выраженных кровотечений в сравнении с далтепарином (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,04–3,16). Ривароксабан значимо увеличивал шанс развития клинически важных небольших кровотечений в сравнении с далтепарином (ОШ 4,09, 95% ДИ 1,79–10,59), далее следовал эдоксабан (ОШ 2,99, 95% ДИ 1,21–8,26), более безопасным в статистической оценке был апиксабан (ОШ 2,73, 95% ДИ 1,08–7,71). Апиксабан также занимал 1-е место по безопасности в отношении развития выраженных кровотечений при значимом уменьшении риска рецидива тромбоза (общая клиническая выгода) даже в сравнении с далтепарином (ОШ 0,66, 95% ДИ 0,46–0,95). Не отмечено различий между сравниваемыми препаратами в показателях смертности пациентов [115]. Данный метаанализ показал эффективность применения ПОАК в лечении тромбоза у онкологических больных, при этом подчеркнул неравнозначность препаратов в отношении риска развития у них кровотечений.

В то же время риск кровотечений на антикоагулянтах повышается при наличии опухолей ЖКТ в сравнении с другими локализациями [116]. Особенно это показательно в исследовании по сравнению далтепарина и эдоксабана (Hokusai VTE Cancer Study) – в группе ПОАК при наличии опухоли ЖКТ выраженные кровотечения зарегистрированы у 12,7% против 3,6% в группе НМГ (ОР 4, 95% ДИ 1,5–10,6; $p < 0,001$) [117]. Аналогичные результаты получены и в исследовании с ривароксабаном – SELECT-D [118]. Однако в подгрупповом анализе исследования Caravaggio (рандомизированное исследование III фазы по сравнению апиксабана и далтепарина у онкологических пациентов с ВТ) при наличии опухолей ЖКТ частота выраженных кровотечений не различалась между группами апиксабана и далтепарина – по 4,8% в каждой группе. При этом группы были сопоставимы и по частоте развития кровотечений 3–4-й степени тяжести: 27,3% против 21,7% соответственно [119]. К сожалению, все представленные данные – это незапланированные поданализы, и их доказательная значимость не может рассматриваться как высокая. В то же время в дополнение к ним можем обратиться к крупному наблюдательному исследованию из реальной клинической практики. В исследование A. Cohen и соавт. включены 3393 пациента, которым проводили терапию апиксабаном, 6108 пациентов, которым проводили терапию НМГ, и 4585 пациентов с онкологическими нозологиями, которым проводили терапию варфарином по поводу ВТ. Как и в приведенном метаанализе рандомизированных исследований, данные клинической практики показали, что риск повторных тромботических событий был ниже при применении апиксабана (ОР 0,61, 95% ДИ 0,47–0,81) в сравнении с НМГ, также был ниже риск развития и выраженных кровотечений (ОР 0,63, 95% ДИ 0,47–0,86), в том числе и среди пациентов с опухолями ЖКТ: в группе апиксабана 18,2 на 100 человеко-лет против 23,8 на 100 человеко-лет в группе НМГ (ОР 0,74, 95% ДИ 0,38–1,42; $p = 0,608$) [120].

Как в рандомизированных исследованиях, так и в ретроспективных работах всегда есть некоторое смещение данных. Так, в исследования не включали пациентов с интракраниальными проявлениями болезни, что привело к очень низкому проценту внутримозговых кровоизлияний в исследовании Caravaggio – 0,3% [121]. Аналогично у нас нет данных по возможности назначения того или иного препарата у пациентов с хроническим небольшим кровотечением из неудаленной первичной опухоли, поскольку рандомизированные исследования таких пациентов не включали, а в клинической практике для них преимущественно выбирают терапию тромбоза НМГ. Если сравнивать между собой применение

различных ПОАК при опухолях ЖКТ, особенно при лимфатических формах, то данные ретроспективных исследований различных клиник показывают противоречивые результаты. Тем не менее представленные данные изменили международные и отечественные рекомендации, и в частности в рекомендациях Национального противоракового института США по лечению тромбозов у онкологических пациентов на 1-м месте стоит назначение ПОАК, но с оговоркой – у пациентов без локализации опухоли в желудке и пищеводно-желудочном переходе, кроме того, имеется сноска над апиксабаном: в сравнении с эдоксабаном и ривароксабаном апиксабан может быть безопаснее у пациентов с данной локализацией опухоли [122]. В последних рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании и Американского общества гематологов ПОАК также стали рассматриваться как предпочтительная опция лечения онкоассоциированных ВТЭО [123, 124].

Заключение

Таким образом, развитие ВТЭО у онкологических пациентов представляется сложным и многокомпонентным процессом, в котором задействованы различные немодифицируемые и модифицируемые факторы, повышающие или снижающие риски патологического тромбообразования. Разработка моделей для индивидуального предсказания рисков ВТЭО – не решенная в настоящее время задача, так как ни одна из существующих моделей не обеспечивает достаточной точности. Однако шкала Khorana и подобные ей модели позволяют выделить пациентов с относительно высоким риском, для которых профилактическое назначение антикоагулянтов представляется оправданным. Парадигма профилактики и лечения

ВТЭО у онкологических больных претерпела существенные изменения после появления новых ПОАК, но выбор индивидуального препарата остается по-прежнему нетривиальной задачей для практикующих врачей. С точки зрения безопасности предпочтительный ПОАК – апиксабан, который продемонстрировал в исследовании CARAVAGGIO сходные с НМГ показатели частоты кровотечений, в том числе и у пациентов с раком ЖКТ.

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. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Lectures on Clinical Medicine, delivered at the Hôtel-Dieu, Paris. London: New Sydenham Society, 1872.
2. Dickson BC. Venous thrombosis: On the history of Virchow's triad. *Univ Tor Med J*. 2004;81:166–71.
3. Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: Pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev*. 2011;91(1):327–87. DOI:10.1152/physrev.00047.2009
4. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339–46. DOI:10.1002/cncr.23062
5. White C, Noble SIR, Watson M, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDen): A prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol*. 2019;6(2): e79–e88. DOI:10.1016/S2352-3026(18)30215-1
6. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902–7. DOI:10.1182/blood-2007-10-116327
7. Warny M, Helby J, Birgens HS, et al. Arterial and venous thrombosis by high platelet count and high hematocrit: 108 521 individuals from the Copenhagen General Population Study. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1898–911. DOI:10.1111/jth.14574
8. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, et al. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest*. 2003;112(6):853–62. DOI:10.1172/JCI18882
9. Lee EC, Cameron SJ. Cancer and thrombotic risk: The platelet paradigm. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:67. DOI:10.3389/fcvm.2017.00067
10. Stender MT, Frøkjær JB, Larsen TB, et al. Preoperative plasma D-dimer is a predictor of postoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(3):446–51. DOI:10.1007/DCR.0b013e318197e2b2
11. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4124–9. DOI:10.1200/JCO.2008.21.7752
12. Hamza MS, Mousa SA. Cancer-Associated Thrombosis: Risk Factors, Molecular Mechanisms, Future Management. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620954282. DOI:10.1177/1076029620954282
13. Davis PJ, Mousa SA, Schechter GP, et al. ATP, thyroid hormone receptor on integrin $\alpha v \beta 3$ and cancer metastasis. *Horm Cancer*. 2020;11(1):13–6. DOI:10.1007/s12672-019-00371-4
14. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: Results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):529–35. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
15. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7655):1227–31. DOI:10.1136/bmj.39555.441944.BE
16. Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, et al. Coagulation activation following estrogen administration to postmenopausal women. *Thromb Haemost*. 1992;68(4):392–5. PMID:1333098
17. Rott H. Contraception, venous thrombosis and biological plausibility. *Minerva Med*. 2013;104(2):161–7. PMID:23514992
18. Nealen ML, Vijayan KV, Bolton E, Bray PF. Human platelets contain a glycosylated estrogen receptor. *Circ Res*. 2001;88(4):438–42. DOI:10.1161/01.res.88.4.438
19. Dupuis M, Severin S, Noirrit-Esclassan E, et al. Effects of estrogens on platelets and megakaryocytes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3111. DOI:10.3390/ijms20123111
20. Levi M, Middeldorp S, Büller HR. Oral contraceptives and hormonal replacement therapy cause an imbalance in coagulation and fibrinolysis which may explain the increased risk of venous thromboembolism. *Cardiovasc Res*. 1999;41(1):21–4. DOI:10.1016/s0008-6363(98)00210-7
21. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4839–47. DOI:10.1200/JCO.2009.22.3271
22. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest*. 2003;124(3 Suppl.):26S–32S. DOI:10.1378/chest.124.3_suppl.26s
23. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458–64. DOI:10.1001/archinte.166.4.458
24. Noble S. The challenges of managing cancer related venous thromboembolism in the palliative care setting. *Postgrad Med J*. 2007;83(985):671–4. DOI:10.1136/pgmj.2007.061622
25. Otani K, Ishihara S, Hata K, et al. Colorectal cancer with venous tumor thrombosis. *Asian J Surg*. 2018;41(3):197–202. DOI:10.1016/j.asjsur.2016.07.013
26. Nakase H, Kawanami C, Itoh T, et al. Diffuse colon cancer with tumor thrombus in the portal vein. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(2):239–40. DOI:10.1067/mge.2001.118963
27. Chew HK, Davies AM, Wun T, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):601–8. DOI:10.1111/j.1538-7836.2008.02908.x
28. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–22. DOI:10.1001/jama.293.6.715

29. Ma Z, Zhang, T, Wang, R, et al. Tissue factor-factor VIIa complex induces epithelial ovarian cancer cell invasion and metastasis through a monocytes-dependent mechanism. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):616–24. DOI:10.1097/IGC.0b013e3182150e98
30. Rak J, Yu JL, Luyendyk J, Mackman N. Oncogenes, Trousseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulome of mice and humans. *Cancer Res*. 2006;66(22):10643–6. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-06-2350
31. Ades S, Kumar S, Alam M, et al. Tumor oncogene (KRAS) status and risk of venous thrombosis in patients with metastatic colorectal cancer. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):998–1003. DOI:10.1111/jth.12910
32. Rak J, Klement G. Impact of oncogenes and tumour suppressor genes on deregulation of haemostasis and angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2000;19(1–2):93–6. DOI:10.1023/a:1026516920119
33. López-Ocejo O, Vilorio-Petit A, Bequet-Romero M, et al. Oncogenes and tumor angiogenesis: The HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner. *Oncogene*. 2000;19(40):4611–20. DOI:10.1038/sj.onc.1203817
34. Nadir Y, Brenner B, Zetser A, et al. Heparanase induces tissue factor expression in vascular endothelial and cancer cells. *J Thromb Haemost*. 2006;4(11):2443–51. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02212.x
35. Nasser NJ, Sarig G, Brenner B, et al. Heparanase neutralizes the anticoagulation properties of heparin and low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):560–5. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01792.x
36. Nasser NJ, Na'amad M, Weinberg I, Gabizon AA. Pharmacokinetics of low molecular weight heparin in patients with malignant tumors. *Anticancer Drugs*. 2015;26(1):106–11. DOI:10.1097/CAD.0000000000000176
37. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med*. 1989;320(8):479–84. DOI:10.1056/NEJM1989022323200802
38. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(22):1673–82. DOI:10.1093/jnci/89.22.1673
39. Watson NW, Wander SA, Shatzel JJ, Al-Samkari H. Venous and arterial thrombosis associated with abemaciclib therapy for metastatic breast cancer. *Cancer*. 2022;128(17):3224–32. DOI:10.1002/cncr.34367
40. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809–15. DOI:10.1001/archinte.160.6.809
41. Cool RM, Herrington JD, Wong L. Recurrent peripheral arterial thrombosis induced by cisplatin and etoposide. *Pharmacotherapy*. 2002;22(9):1200–4. DOI:10.1592/phco.22.13.1200.33524
42. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490–505. DOI:10.1200/JCO.2007.14.1283
43. Abdel-Razeq H, Mansour A, Abdulah H, et al. Thromboembolic events in cancer patients on active treatment with cisplatin-based chemotherapy: Another look! *Thromb J*. 2018;16:2. DOI:10.1186/s12959-018-0161-9
44. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119(3):648–55. DOI:10.1002/cncr.27772
45. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: A large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3466–73. DOI:10.1200/JCO.2011.35.5669
46. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4416–26. DOI:10.1200/JCO.2012.42.4358
47. Starling N, Rao S, Cunningham D, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: A report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3786–93. DOI:10.1200/JCO.2008.19.4274
48. Lauritsen J, Hansen MK, Bandak M, et al. Cardiovascular risk factors and disease after male germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(6):584–92. DOI:10.1200/JCO.19.01180
49. Anderson KC. Lenalidomide and thalidomide: Mechanisms of action-similarities and differences. *Semin Hematol*. 2005;42(4 Suppl. 4):S3–8. DOI:10.1053/j.seminhematol.2005.10.001
50. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):431–6. DOI:10.1200/JCO.2005.03.0221
51. Gugliotta L, Mazzucconi MG, Leone G, et al. Incidence of thrombotic complications in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia receiving L-asparaginase during induction therapy: A retrospective study. *Eur J Haematol*. 1992;49(2):63–6. DOI:10.1111/j.1600-0609.1992.tb00032.x
52. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006;108(7):2216–22. DOI:10.1182/blood-2006-04-015511
53. Qureshi A, Mitchell C, Richards S, et al. Asparaginase-related venous thrombosis in UKALL 2003–re-exposure to asparaginase is feasible and safe. *Br J Haematol*. 2010;149(3):410–3. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08132.x
54. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1689–99. DOI:10.1056/NEJMoa1411817
55. Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical out-of-biomarker assessment. *Cancer*. 2015;121(16):2749–56. DOI:10.1002/cncr.29395
56. Shiroyama T, Hayama M, Satoh S, et al. Successful retreatment with osimertinib after osimertinib-induced acute pulmonary embolism in a patient with lung adenocarcinoma: A case report. *Respir Med Case Rep*. 2016;20:25–7. DOI:10.1016/j.rmcr.2016.11.009
57. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335–42. DOI:10.1056/NEJMoa032691
58. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(16):1232–9. DOI:10.1093/jnci/djm086
59. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*. 2010;49(3):287–97. DOI:10.3109/02841860903524396
60. Alahmari AK, Almalki ZS, Alahmari AK, Guo JJ. Thromboembolic events associated with bevacizumab plus chemotherapy for patients with colorectal cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Health Drug Benefits*. 2016;9(4):221–32. PMID:27688834
61. Sprattlin JL, Mulder KE, Mackey JR. Ramucirumab (IMC-1121B): A novel attack on angiogenesis. *Future Oncol*. 2010;6(7):1085–94. DOI:10.2217/fon.10.75
62. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): A randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):499–508. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70127-0
63. Guy JB, Bertolotti L, Magné N, et al. Venous thromboembolism in radiation therapy cancer patients: Findings from the RIETE registry. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:83–9. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.03.006
64. Byrne M, Reynolds JV, O'Donnell JS, et al. Long-term activation of the pro-coagulant response after neoadjuvant chemoradiation and major cancer surgery. *Br J Cancer*. 2010;102(1):73–9. DOI:10.1038/sj.bjc.6605463
65. Boerma M, Kruse JJ, van Loenen M, et al. increased deposition of von willebrand factor in the rat heart after local ionizing irradiation. *Strahlenther Onkol*. 2004;180(2):109–16. DOI:10.1007/s00066-004-1138-0
66. Ellis ML, Okano S, McCann A, et al. Catheter-related thrombosis incidence and risk factors in adult cancer patients with central venous access devices. *Intern Med J*. 2020;50(12):1475–82. DOI:10.1111/imj.14780
67. Fankhauser CD, Tran B, Pedregal M, et al. Risk-benefit analysis of prophylactic anticoagulation for patients with metastatic germ cell tumours undergoing first-line chemotherapy. *Eur Urol Focus*. 2021;7(5):1130–6. DOI:10.1016/j.euf.2020.09.017
68. Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9889):311–25. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60592-9
69. Xu XR, Zhang D, Oswald BE, et al. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(6):409–30. DOI:10.1080/10408363.2016.1200008
70. De Candia E. Mechanisms of platelet activation by thrombin: A short history. *Thromb Res*. 2012;129(3):250–6. DOI:10.1016/j.thromres.2011.11.001
71. Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, et al. Platelets and cancer: A casual or causal relationship: Revisited. *Cancer Metastasis Rev*. 2014;33(1):231–69. DOI:10.1007/s10555-014-9498-0
72. Mege D, Panicot-Dubois L, Dubois C. Mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Hemasphere*. 2019;3(Suppl.):19–21. DOI:10.1097/HS9.0000000000000239
73. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol*. 2018;72(2):89–93. DOI:10.1016/j.jjcc.2018.02.011
74. Taubman MB. Tissue factor in cancer angiogenesis and coagulopathy. In: Khorana AA, Francis CW, Eds. *Cancer-Associated Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment*. New York: Informa Healthcare, 2007.
75. Peshkova AD, Le Minh G, Tutwiler V, et al. Activated monocytes enhance platelet-driven contraction of blood clots via tissue factor expression. *Sci Rep*. 2017;7(1):5149. DOI:10.1038/s41598-017-05601-9
76. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):380. DOI:10.3390/cancers10100380

77. Zwicker JI, Liebman HA, Neuberger D, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing micro-particles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6830–40. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-0371
78. Hillen HF. Thrombosis in cancer patients. *Ann Oncol.* 2000;11(Suppl. 3):273–6. DOI:10.1093/annonc/11.suppl_3.273
79. Dosquet C, Weill D, Wautier JL. Cytokines and thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;25(Suppl. 2): S13–9. DOI:10.1097/00005344-199500252-00004
80. Puhlmann M, Weinreich DM, Farma JM, et al. Interleukin-1 β induced vascular permeability is dependent on induction of endothelial tissue factor (TF) activity. *J Transl Med.* 2005;3:37. DOI:10.1186/1479-5876-3-37
81. Zucchella M, Pacchiarini L, Meloni F, et al. Effect of interferon alpha, interferon gamma and tumor necrosis factor on the procoagulant activity of human cancer cells. *Haematologica.* 1993;78(5):282–6. PMID:8314156
82. Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica.* 2000;85(9):967–72. PMID:10980636
83. Thälén C, Hisada Y, Lundström S, et al. Neutrophil extracellular traps. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(9):1724–38. DOI:10.1161/ATVBAHA.119.312463
84. Von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med.* 2012;209(4):819–35. DOI:10.1084/jem.20112322
85. Lam FW, Cruz MA, Parikh K, Rumbaut RE. Histones stimulate von Willebrand factor release in vitro and in vivo. *Haematologica.* 2016;101(7):e277–9. DOI:10.3324/haematol.2015.140632
86. Mauracher LM, Posch F, Martinod K, et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2018;16(3):508–18. DOI:10.1111/jth.13951
87. Agnelli G, Gussone G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: A randomised, placebo-controlled, double blind study. *Lancet Oncol.* 2009;10(10):943–9. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70232-3
88. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(7):601–9. DOI:10.1056/NEJMoa108898
89. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116(24):5377–82. DOI:10.1182/blood-2010-02-270116
90. Roselli M, Riondino S, Mariotti S, et al. Clinical models and biochemical predictors of VTE in lung cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33(2–3):771–89. DOI:10.1007/s10555-014-9500-x
91. Mansfield AS, Tafur AJ, Wang CE, et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: Validation of the Khorana score among patients with lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1773–8. DOI:10.1111/jth.13378
92. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2013; 684–691.
93. van Es N, Di Nisio M, Cesaman G, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: A prospective cohort study. *Haematologica.* 2017;102(9):1494–1501. DOI:10.3324/haematol.2017.169060
94. Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: The PROTECT score. *Intern Emerg Med.* 2012;7(3):291–2. DOI:10.1007/s11739-012-0784-y
95. Alexander M, Burbury K. A systematic review of biomarkers for the prediction of thromboembolism in lung cancer – Results, practical issues and proposed strategies for future risk prediction models. *Thromb Res.* 2016;148:63–9. DOI:10.1016/j.thromres.2016.10.020
96. van Es N, Franke VF, Middeldorp S, et al. The Khorana score for the prediction of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. *Thromb Res.* 2017;150:30–2. DOI:10.1016/j.thromres.2016.12.013
97. Riondino S, Ferroni P, Panzotto FM, et al. Predicting VTE in cancer patients: Candidate biomarkers and risk assessment models. *Cancers (Basel).* 2019;11(1):95. DOI:10.3390/cancers11010095
98. Li A, La J, May SB, et al. Derivation and validation of a clinical risk assessment model for cancer-associated thrombosis in two unique US health care systems. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):2926–38. DOI:10.1200/JCO.22.01542
99. Muñoz A, Ay C, Grilz E, et al. A clinical-genetic risk score for predicting cancer-associated venous thromboembolism: A development and validation study involving two independent prospective cohorts. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):2911–25. DOI:10.1200/JCO.22.00255
100. Muñoz Martín AJ, Ortega I, Font C, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2018;118(8):1056–61. DOI:10.1038/s41416-018-0027-8
101. Soria JM, Morange PE, Vila J, et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):e001060. DOI:10.1161/JAHA.14.001060
102. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients – Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost.* 2015;13(1):17–22. DOI:10.1111/jth.12778
103. Guman NAM, van Geffen RJ, Mulder FI, et al. Evaluation of the Khorana, PROTECT, and 5-SNP scores for prediction of thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2021;19(12):2974–83. DOI:10.1111/jth.15503
104. Kirkilicis GI, Kakkos SK, Tsolakis IA. Editor's choice – A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of anticoagulation in the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(5):685–701. DOI:10.1016/j.ejvs.2018.11.004
105. Lee AYY. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism in cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1650–2. DOI:10.1056/NEJMe2004220
106. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(3):e031880. DOI:10.1161/JAHA.123.031880
107. Riaz IB, Harry EF, Naqvi SAA, et al. Direct oral anticoagulants compared with dalteparin for treatment of cancer-associated thrombosis: A living, interactive systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(2):308–24. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.10.041
108. Hakeam HA, Al-Sanea N. Effect of major gastrointestinal tract surgery on the absorption and efficacy of direct acting oral anticoagulants (DOACs). *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(3):343–51. DOI:10.1007/s11239-016-1465-x
109. Byon W, Nepal S, Schuster AE, et al. Regional gastrointestinal absorption of apixaban in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(7):965–71. DOI:10.1002/jcph.1097
110. Cohen AT, Hill NR, Luo X, et al. A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: A comparison of efficacy and safety following treatment with direct oral anticoagulants. *Int J Cardiol.* 2018;269:174–81. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.06.114
111. Baker WL, Phung QJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:711–9.
112. Fu W, Guo H, Guo J, et al. Relative efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation by network meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2014;15(12):873–9. DOI:10.2459/JCM.0000000000000206
113. Mitchell SA, Simon TA, Raza S, et al. The efficacy and safety of oral anticoagulants in warfarin-suitable patients with nonvalvular atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;19(6):619–31. DOI:10.1177/1076029613486539
114. Verdecchia P, Angeli F, Lip GY, et al. Edoxaban in the evolving scenario of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants imputed placebo analysis and multiple treatment comparisons. *PLoS One.* 2014;9(6):e100478. DOI:10.1371/journal.pone.0100478
115. Riaz IB, Harry EF, Naqvi SAA, et al. Direct oral anticoagulants compared with dalteparin for treatment of cancer-associated thrombosis: A living, interactive systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(2):308–24. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.10.041
116. Angelini DE, Radvovitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol.* 2019;94(7):780–5. DOI:10.1002/ajh.25494
117. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, et al. Clinical impact of bleeding in cancer-associated venous thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost.* 2018;118(8):1439–49. DOI:10.1055/s-0038-1667001
118. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017–23. DOI:10.1200/JCO.2018.78.8034
119. Agno W, Vedovati MC, Cohen A, et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: Results from the Caravaggio Study. *Thromb Haemost.* 2021;121(5):616–24. DOI:10.1055/s-0040-1720975
120. Cohen AT, Keshishian A, Lee T, et al. Effectiveness and safety of apixaban, LMWH, and warfarin among high-risk subgroups of VTE patients with active cancer. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(9):1467–82. DOI:10.1080/03007995.2021.1932448
121. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599–607. DOI:10.1056/NEJMoa1915103
122. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: https://web.archive.org/web/20121109143827/http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed: 20.06.2023.
123. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020.
124. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5(4):927–74. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003442

Статья поступила в редакцию /
The article received: 24.01.2024

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Финальные данные по эффективности исследования FORA «FOrteca Real practice Assessment»: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности терапии пролголимабом у больных с метастатической меланомой в реальной клинической практике в России

К.В. Орлова^{✉1}, М.Ю. Федянин¹⁻³, К.Э. Симаненков⁴, А.С. Дергунов⁵, П.Р. Гольдшмидт⁶, А.Ф. Сайдуллаева⁵, Д.В. Богачева⁷, М.А. Яворская⁸, А.З. Азанов⁹, А.А. Феденко¹⁰, Л.В. Болотина¹⁰, Т.И. Дешкина¹⁰, К.Г. Бабина¹¹, Е.А. Кузеванова¹², Л.Г. Жукова¹³, П.С. Феоктистова¹³, Н.И. Польшина¹³, Е.В. Пеганова¹⁴, В.Е. Шикина¹⁵, М.М. Соболев¹⁶, О.В. Миронов¹⁷, В.А. Ващенко¹⁸, М.М. Ершова¹⁹, А.О. Межуева², С.А. Орлова²⁰, Д.А. Танцырев²¹, Д.К. Таскина²², А.А. Тетерич²³, Е.В. Карабина²⁴, Ю.В. Косталанова²⁵, М.В. Богачева²⁶, Н.В. Жукова^{27,28}, Р.В. Орлова²⁸, М.В. Зинькевич²⁹, А.И. Казьмин⁷, М.В. Волконский³⁰, Л.М. Воронкова³¹, А.С. Карпова³², М.Л. Малейко³³, М.Н. Горшенина³⁴, Е.И. Крючкова³⁵, Ф.В. Моисеенко³⁶, Ю.И. Мурзина³⁷, Ш.И. Мусин³⁸, А.Н. Оглоблин³⁹, М.С. Перминова⁹, Р.А. Думбрава⁴⁰, С.А. Емельянов⁴¹, С.А. Проценко⁴², А.В. Султанбаев³⁸, А.В. Тарасова²⁵, Е.Б. Шахнович⁴³, М.В. Демченкова⁴⁴, Ю.А. Лозовская⁴⁵, Х.С. Мусаева⁴⁶, Е.М. Павлова⁴⁷, Р.А. Скотников²⁴, В.В. Чернова⁴⁸, А.С. Чичканова⁴⁹, А.М. Ахматова⁵⁰, М.А. Зафиров¹⁹, А.А. Мищенко⁴⁰, Е.Н. Овсиенко⁴¹, В.А. Петрухненко⁵¹, О.А. Сюсюкайлова⁵², Я.А. Тюгина⁵³, Е.А. Шумилкина²⁰, Д.Л. Строяковский³⁰, А.Н. Юрченков³⁰, П.Л. Балдин⁵⁴, А.С. Белова⁵⁵, О.В. Дидук⁵⁶, Е.А. Коновалова⁵⁷, Л.Н. Лебедева⁵⁸, Я.А. Ли⁵⁹, В.В. Маштапа⁴⁵, Я.А. Мироненкова⁴⁷, К.В. Наровенкова⁶⁰, О.А. Павликова³⁴, Э.Л. Парсаданова⁶¹, И.С. Пимонова⁶², А.А. Ружникова⁵⁸, И.Д. Сивунова⁶³, Е.П. Соловьева⁵⁸, М.И. Соснин⁶⁴, Т.Х. Темирсултанова⁴⁶, М.Ж. Тюлегенова⁶⁵, А.В. Ходкевич⁶⁰, Н.Р. Шакурова⁶⁶, С.Н. Эфендиева⁶⁷, К.Л. Авагимян⁴⁵, Е.П. Анохина⁶⁸, М.И. Антошкина⁶⁹, С.М. Борзяница⁹, С.К. Джентемиров⁷⁰, М.В. Дмитроченко³⁵, А.В. Железняк⁴⁹, Ю.В. Комоза⁶⁰, А.С. Копанев⁷¹, Т.И. Корниенко¹⁷, М.А. Красильникова⁹, Д.А. Лухманова⁶⁸, Н.С. Мазур¹⁹, П.М. Маркина⁴⁹, Ж.С. Митапов⁷², С.Н. Осодоева⁷², И.А. Прокопенко⁴⁵, И.М. Радюкова⁷³, М.С. Рамазанова⁷¹, А.Р. Сафарова⁷⁴, М.А. Сафронова³⁵, Х.М. Хабриева⁷⁵, Н.С. Цыганкова³⁵, К.В. Чермакова⁴⁵, Т.А. Чиркова⁷⁶, И.В. Самойленко¹, В.В. Назарова¹, А.Е. Ахметьянова¹, Л.В. Демидов¹

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

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр “Коммунарка”» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

⁴ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», Липецк, Россия;

⁵ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

⁶ГБУ РО «Онкологический диспансер», Ростов-на-Дону, Россия;

⁷ГБУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж, Россия;

⁸ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия;

⁹ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово, Россия;

¹⁰Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Petr R. Goldshmidt – Deputy Chief doctor, Oncological Dispensary

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

- ¹¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия;
- ¹²ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Саратов, Россия;
- ¹³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- ¹⁴ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия;
- ¹⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;
- ¹⁶ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- ¹⁷ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;
- ¹⁸ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», Кострома, Россия;
- ¹⁹ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия;
- ²⁰АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия;
- ²¹КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;
- ²²ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
- ²³ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», Белгород, Россия;
- ²⁴ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер», Тула, Россия;
- ²⁵ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;
- ²⁶БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница №2», Вологда, Россия;
- ²⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;
- ²⁸СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;
- ²⁹ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;
- ³⁰ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- ³¹ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия-Алания, Владикавказ, Россия;
- ³²ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», Чита, Россия;
- ³³ГБУ РО «Онкодиспансер г. Шахты», Шахты, Россия;
- ³⁴ГБУ РМЗ «Республиканский онкологический диспансер», Йошкар-Ола, Россия;
- ³⁵ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск, Россия;
- ³⁶ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;
- ³⁷ОГБУЗ «Онкологический диспансер», Биробиджан, Россия;
- ³⁸ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;
- ³⁹БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер», Орел, Россия;
- ⁴⁰ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия;
- ⁴¹БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия;
- ⁴²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия;
- ⁴³ГБУЗ МО «Королевская городская больница», Королев, Россия;
- ⁴⁴ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия;
- ⁴⁵ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», Курск, Россия;
- ⁴⁶Центр онкологии «АйМед», Грозный, Россия;
- ⁴⁷БУЗ ВО «Вологодский областной онкологический диспансер», Вологда, Россия;
- ⁴⁸ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер», Рязань, Россия;
- ⁴⁹ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия;

Информация об авторах / Information about the authors

Богачева Дарья Вячеславовна – врач-онколог БУЗ ВО ВОКОД

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Бабина Ксения Геннадьевна – зав. химиотерапевтическим отд.-нием ГБУЗ ВОКОД

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

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

Информация об авторах / Information about the authors

Кузеванова Екатерина Андреевна – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ ОКОД

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

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

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

Пеганова Екатерина Вячеславовна – врач-онколог ГБУЗ ЯОКОБ

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

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

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

Вашенко Вера Александровна – врач-онколог ОГБУЗ КОО

Ершова Мария Максимовна – врач-онколог ГАУЗ СО СООД.

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

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

Танцырев Денис Анатольевич – зав. дневным стационаром КГБУЗ АКОД

Таскина Дарья Константиновна – врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ

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

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

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

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

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

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

Ekaterina V. Peganova – Oncologist, Yaroslavl Clinical Oncology Hospital

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

Maksim M. Sobolev – Chemotherapist, Moscow City Oncological Hospital No. 1

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

Vera A. Vaschenko – Oncologist, Kostroma Oncological Dispensary

Mariya M. Ershova – Oncologist, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary

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

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

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

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

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

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

Аннотация

Обоснование. До внедрения новых лекарственных препаратов из группы ингибиторов контрольных точек иммунного ответа для лечения неоперабельной и/или метастатической меланомы (НММ) результаты при использовании химиотерапии, как правило, были отрицательными. Медиана (Ме) общей выживаемости (ОВ) при НММ составляла не более 6–9 мес, а Ме выживаемости без прогрессирования (ВБП) – порядка 2 мес. Внедрение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и таргетной терапии кардинально изменило прогноз жизни пациентов с НММ. Разработка, исследование и регистрация нового оригинального ингибитора PD-1 – пролголимаба – в России в 2020 г. побудили профессиональное сообщество провести проспективное наблюдательное исследование на территории Российской Федерации, чтобы оценить эффективность и безопасность его применения в реальной практике.

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии пролголимабом у больных с НММ в реальной клинической практике.

Материалы и методы. С октября 2020 по октябрь 2022 г. исследовали 700 пациентов с НММ, получающих пролголимаб в рамках реальной клинической практики в онкологических учреждениях различного уровня на территории Российской Федерации. Основными критериями включения являлись: морфологически подтвержденный диагноз меланомы; метастатическая и/или неоперабельная форма; проведение лекарственной терапии пролголимабом вне рамок клинических исследований; наличие подписанной пациентом формы информированного согласия. Основным критерием оценки эффективности терапии считалась частота объективных ответов в общей популяции и в популяции пациентов Intention-to-treat и Per Protocol, а критерием безопасности – частота развития нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени. Дополнительно оценивали показатели ВБП и ОВ. Статистический анализ проводили в пакете программ SPSS 25.0.

Результаты. Частота объективного ответа для популяции Per Protocol (с доступной рентгенологической оценкой) составила 42% (n=235/559). Прогрессирование болезни зарегистрировано у 26,7% (n=149) пациентов, стабилизация – у 31,3% (n=175), контроль над заболеванием – у 73,3% больных с НММ вне зависимости от линии терапии. При Ме наблюдения 12 мес (0–36) ВБП для всех пациентов вне зависимости от линии терапии составила 8 мес (95% доверительный интервал – ДИ 6,537–9,463), 6-месячная ВБП – 55%, 12-месячная ВБП – 41%. Ме ОВ для всех включенных пациентов составила 32 мес, 6-месячная ОВ – 82%, 12-месячная ОВ – 69%. В зависимости от линии терапии Ме ОВ составляла: 1-я линия – не достигнута, 2-я линия – 30 мес (95% ДИ 16,007–43,993), 3-я линия и последующие – 22 мес (95% ДИ 14,264–29,736); p=0,736. Согласно общим терминологическим критериям для НЯ CTCAE 5.0, всего зарегистрировано 136/693 (19,6%) НЯ различной степени, в частности: 1–2-й – 105/693 (15,2%), 3–4-й – 25/693 (3,6%), без указания степени – 5/693 (0,7%), а также один случай летального исхода (0,1%) от тромбозомии в сосудистом центре с сомнительной (по оценке врача-исследователя) связью с пролголимабом.

Заключение. Полученные результаты при Ме наблюдения 12 мес подтверждают высокую эффективность и удовлетворительную переносимость лечения пролголимабом у пациентов с НММ в реальной практике вне зависимости от линии терапии и других характеристик.

Ключевые слова: метастатическая меланома, пролголимаб, анти-PD-1, проспективное наблюдательное исследование, BRAF, FORA, меланома кожи

Для цитирования: Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., Дергунов А.С., Гольдшмидт П.Р., Сайдуллаева А.Ф., Богачева Д.В., Яворская М.А., Азанов А.З., Феденко А.А., Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Бабина К.Г., Кузванова Е.А., Жукова Л.Г., Феоктистова П.С., Польшина Н.И., Пеганова Е.В., Шикина В.Е., Соболев М.М., Мионов О.В., Ващенко В.А., Ершова М.М., Межуева А.О., Орлова С.А., Танцырев Д.А., Таскина Д.К., Тетерич А.А., Карабина Е.В., Косталанова Ю.В., Богачева М.В., Жукова Н.В., Орлова Р.В., Зинькевич М.В., Казьмин А.И., Волконский М.В., Воронкова Л.М., Карпова А.С., Малейко М.Л., Горшенина М.Н., Крючкова Е.И., Моисеенко Ф.В., Мурзина Ю.И., Мусин Ш.И., Оглоблин А.Н., Перминова М.С., Думбрава Р.А., Емельянов С.А., Проценко С.А., Султанбаев А.В., Тарасова А.В., Шахнович Е.Б., Демченкова М.В., Лозовская Ю.А., Мусаева Х.С., Павлова Е.М., Скотников Р.А., Чернова В.В., Чичканова А.С., Ахматова А.М., Зафиров А.М., Мищенко А.А., Овсиенко Е.Н., Петрухенко В.А., Сюскайлова О.А., Тюгина Я.А., Шумилина Е.А., Строяковский Д.Л., Юрченков А.Н., Балдин П.Л., Белова А.С., Дидук О.В., Коновалова Е.А., Лебедева Л.Н., Ли Я.А., Маштапа В.В., Мироненкова Я.А., Наровенкова К.В., Павликова О.А., Парсаданова Э.Л., Пимонова И.С., Ружникова А.А., Сиунова И.Д., Соловьева Е.П., Соснин М.И., Темирсултанова Т.Х., Тюлегова М.Ж., Ходкевич А.В., Шакурова Н.Р., Эфендиева С.Н., Авагимян К.Л., Анохина Е.П., Антошкина М.И., Борзяница С.М., Джентемиров С.К., Дмитроченко М.В., Железняк А.В., Комоза Ю.В., Копанев А.С., Корниенко Т.И., Красильникова М.А., Лухманова Д.А., Мазур Н.С., Маркина П.М., Митапов Ж.С., Осодоева С.Н., Прокопенко И.А., Радюкова И.М., Рамазанова М.С., Сафарова А.Р., Сафронова М.А., Хабриева Х.М., Цыганкова Н.С., Чермакова К.В., Чиркова Т.А., Самойленко И.В., Назарова В.В., Ахметьянова А.Е., Демидов Л.В. Финальные данные по эффективности исследования FORA «FORteca Real practice Assessment»: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности терапии пролголимабом у больных с метастатической меланомой в реальной клинической практике в России. Современная Онкология. 2024;26(1):20–34. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202617

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Казьмин Александр Иванович – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием № 2 БУЗ ВО ВОКОД

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

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

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

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

Liya M. Voronkova – Department Head, Republican Oncological Dispensary

Карпова Анастасия Сергеевна – врач-онколог ГУЗ ЗКОД

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

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

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

Final data on the efficacy of the FORA study (FORteca Real practice Assessment): a multicenter prospective observational study on the real-world efficacy of prolgolimab in patients with metastatic melanoma in Russia

Kristina V. Orlova¹, Mikhail Fedyanin¹⁻³, Konstantin E. Simanenkov⁴, Aleksandr S. Dergunov⁵, Petr R. Goldshmidt⁶, Aleksandra F. Saydullaeva⁵, Darya V. Bogacheva⁷, Marina A. Yavorskaya⁸, Artur Z. Azanov⁹, Alexander A. Fedenko¹⁰, Larisa V. Bolotina¹⁰, Tatyana I. Deshkina¹⁰, Kseniya G. Babina¹¹, Ekaterina A. Kuzevanova¹², Liudmila G. Zhukova¹³, Polina S. Feoktistova¹³, Natalya I. Polshina¹³, Ekaterina V. Peganova¹⁴, Valentina E. Shikina¹⁵, Maksim M. Sobolev¹⁶, Oleg V. Mironov¹⁷, Vera A. Vaschenko¹⁸, Mariya M. Ershova¹⁹, Agniya O. Mezhueva², Svetlana A. Orlova²⁰, Denis A. Tantsyrev²¹, Darya K. Taskina²², Antonina A. Teterich²³, Elena V. Karabina²⁴, Yuliya V. Kostalanova²⁵, Marina V. Bogacheva²⁶, Natalia V. Zhukova^{27,28}, Rashida V. Orlova²⁸, Maksim V. Zinkevich²⁹, Aleksandr I. Kazmin⁷, Mikhail V. Volkonskiy³⁰, Liya M. Voronkova³¹, Anastasiya S. Karpova³², Mikhail L. Maleyko³³, Mariya N. Gorshenina³⁴, Elena I. Kryuchkova³⁵, Fedor V. Moiseenko³⁶, Yuliya I. Murzina³⁷, Shamil I. Musin³⁸, Andrey N. Ogloblin³⁹, Mariya S. Perminova⁹, Regina A. Dumbrava⁴⁰, Sergey A. Emelyanov⁴¹, Svetlana A. Protsenko⁴², Alexander V. Sultanbaev³⁸, Anna V. Tarasova²⁵, Elena B. Shakhnovich⁴³, Marina V. Demchenkova⁴⁴, Yuliya A. Lozovskaya⁴⁵, Khedi S. Musaeva⁴⁶, Elena M. Pavlova⁴⁷, Roman A. Skotnikov²⁴, Vera V. Chernova⁴⁸, Angelina S. Chichkanova⁴⁹, Adina M. Akhmatova⁵⁰, Marina A. Zafirova¹⁹, Andrey A. Mischenko⁴⁰, Elena N. Ovsienko⁴¹, Viktoriya A. Petrukhnenko⁵¹, Oksana A. Syusyukaylova⁵², Yana A. Tyugina⁵³, Elena A. Shumilkina²⁰, Daniil L. Stroyakovskiy³⁰, Aleksandr N. Yurchenkov³⁰, Pavel L. Baldin⁵⁴, Anastasiya S. Belova⁵⁵, Olga V. Diduk⁵⁶, Elena A. Konovalova⁵⁷, Lyudmila N. Lebedeva⁵⁸, Yaroslav A. Li⁵⁹, Viktoriya V. Mashtapa⁴⁵, Yana A. Mironenkova⁴⁷, Kristina V. Narovenkova⁶⁰, Olga A. Pavlikova³⁴, Elvira L. Parsadanova⁶¹, Irina S. Pimonova⁶², Anna A. Ruzhnikova⁵⁸, Irina D. Sivunova⁶³, Ekaterina P. Soloveva⁵⁸, Maksim I. Sosnin⁶⁴, Toita Kh. Temirsultanova⁴⁶, Makhabbat Zh. Tyulegenova⁶⁵, Aleksandra V. Khodkevich⁶⁰, Nadezhda R. Shakurova⁶⁶, Sureya N. Efendieva⁶⁷, Karine L. Avagimyan⁴⁵, Ekaterina P. Anokhina⁶⁸, Mariya I. Antoshkina⁶⁹, Stanislav M. Borzhanitsa⁹, Samir K. Dzhenemirov⁷⁰, Marina V. Dmitrochenko³⁵, Alla V. Zheleznyak⁴⁹, Yuliya V. Komoza⁶⁰, Aleksandr S. Kopanev⁷¹, Tatyana I. Kornienko¹⁷, Margarita A. Krasilnikova⁹, Darya A. Lukhmanova⁶⁸, Natalya S. Mazur¹⁹, Polina M. Markina⁴⁹, Zhargal S. Mitapov⁷², Svetlana N. Osodoeva⁷², Irina A. Prokopenko⁴⁵, Irina M. Radyukova⁷³, Madina S. Ramazanova⁷¹, Alfiya R. Safarova⁷⁴, Mariya A. Safronova³⁵, Khalimat M. Khabrieva⁷⁵, Natalya S. Tsygankova³⁵, Kseniya V. Chermakova⁴⁵, Tatyana A. Chirkova⁷⁶, Igor V. Samoylenko¹, Valeria V. Nazarova¹, Angelina E. Akhmetyanova¹, Lev V. Demidov¹

Информация об авторах / Information about the authors

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

Крюкова Елена Ивановна – зав. химиотерапевтическим отд.-нием ОГБУЗ СООКД

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

Мурзина Юлия Ивановна – врач-химиотерапевт отд.-ния химиотерапии ОГБУЗ ОД

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

Оглоблин Андрей Николаевич – зав. химиотерапевтическим отд.-нием БУЗ ОО ООД

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

Думбрава Регина Анатольевна – врач-химиотерапевт ГБУЗ ПКОД

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

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

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, доц. каф. педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД. ORCID: 0000-0003-0996-5995

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

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

Демченкова Марина Викторовна – врач-онколог ГБУЗ ИООД

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

Mariya N. Gorshenina – Department Head, Republican Oncological Dispensary

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

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

Yuliya I. Murzina – Chemotherapist, Oncological Dispensary

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

Andrey N. Ogloblin – Department Head, Oryol Oncological Dispensary

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

Regina A. Dumbrava – Chemotherapist, Primorsky Regional Oncological Dispensary

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

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

Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, Department Head, Republican Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0003-0996-5995

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

Elena B. Shakhnovich – Chemotherapist, Korolyov City Hospital

Marina V. Demchenkova – Oncologist, Irkutsk Regional Oncological Dispensary.

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

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

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Скотников Роман Александрович – врач-онколог ГУЗ ТОКОД

Чернова Вера Васильевна – врач-онколог ГБУ РО ОКОД

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

Ахматова Адина Муссаевна – врач-онколог ГБУЗ ОД

Зафировна Марина Ахилесовна – рук. химиотерапевтической службы ГАУЗ СО СООД

Мищенко Андрей Андреевич – зав. дневным стационаром ГБУЗ ПКОД

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

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

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

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

Шумилкина Елена Александровна – врач-онколог АУ РКОД

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

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

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

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

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

Vera V. Chernova – Oncologist, Ryazan Regional Clinical Oncological Dispensary

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

Adina M. Akhmatova – Oncologist, Oncological Dispensary

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

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

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

Viktoriya A. Petrukhnenko – Department Head, Oncological Dispensary

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

Yana A. Tyugina – Oncologist, Ivanovo Regional Oncological Dispensary

Elena A. Shumilkina – Oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary

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

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

- ³⁵Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary, Smolensk, Russia;
- ³⁶Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), Saint Petersburg, Russia;
- ³⁷Oncological Dispensary, Birobidzhan, Russia;
- ³⁸Republican Clinical Oncology Center, Ufa, Russia;
- ³⁹Oryol Oncological Dispensary, Oryol, Russia;
- ⁴⁰Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;
- ⁴¹Primushko Republican Clinical Oncological Dispensary, Izhevsk, Russia;
- ⁴²Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;
- ⁴³Korolyov City Hospital, Korolyov, Russia;
- ⁴⁴Irkutsk Regional Oncological Dispensary, Irkutsk, Russia;
- ⁴⁵Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center, Kursk, Russia;
- ⁴⁶Oncology Center "AiMed", Grozny, Russia;
- ⁴⁷Vologda Regional Oncological Dispensary, Vologda, Russia;
- ⁴⁸Regional Clinical Oncological Dispensary, Ryazan, Russia;
- ⁴⁹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, Nizhny Novgorod, Russia;
- ⁵⁰Oncological Dispensary, Nalchik, Russia;
- ⁵¹Oncological Dispensary, Komsomolsk-on-Amur, Russia;
- ⁵²Ashkhamaf Adyghe Republican Clinical Oncology Center, Maykop, Russia;
- ⁵³Ivanovo Regional Oncological Dispensary, Ivanovo, Russia;
- ⁵⁴Naberezhnye Chelny Oncological Dispensary – branch of the Republican Clinical Oncological Dispensary, Naberezhnye Chelny, Russia;
- ⁵⁵Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Veliky Novgorod, Russia;
- ⁵⁶Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Krasnoyarsk, Russia;
- ⁵⁷Murmansk Regional Oncological Dispensary, Murmansk, Russia;
- ⁵⁸Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary, Arkhangelsk, Russia;
- ⁵⁹Clinic Lyadov, Khimki, Russia;
- ⁶⁰Bryansk Regional Oncological Dispensary, Bryansk, Russia;
- ⁶¹Sakhalin Regional Oncological Dispensary, Sakhalin, Russia;
- ⁶²Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;
- ⁶³Kamchatka Regional Oncology Center, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia;
- ⁶⁴Krasnogorsk City Hospital No. 1, Krasnogorsk, Russia;
- ⁶⁵Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, Orenburg, Russia;
- ⁶⁶Tomsk Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia;
- ⁶⁷Republican Cancer Center, Makhachkala, Russia;
- ⁶⁸Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia;
- ⁶⁹Republican Oncological Dispensary, Saransk, Russia;
- ⁷⁰Stavropol Regional Clinical Oncology Center, Stavropol, Russia;
- ⁷¹Center of Oncology and Medical Radiology, Kirov, Russia;
- ⁷²Buryat Republican Clinical Oncological Dispensary, Ulan-Ude, Russia;
- ⁷³Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia;
- ⁷⁴Almetyevsk branch of the Republican Clinical Oncological Dispensary, Almetyevsk, Russia;
- ⁷⁵Republican Oncological Dispensary, Nazran, Russia;
- ⁷⁶Rappoport Novokuznetsk branch of the Kuzbass Clinical Oncological Dispensary, Novokuznetsk, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

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

Белова Анастасия Сергеевна – врач-онколог ГОБУЗ НОКОД

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

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

Лебедева Людмила Николаевна – врач-онколог ГБУ АО АКОД

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

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

Мироненкова Яна Александровна – врач-онколог БУЗ ВО ВООД

Наровенкова Кристина Васильевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Павликова Ольга Аркадьевна – врач-онколог ГБУ РМЭ РОД

Парсаданова Эльвира Леоновна – врач-химиотерапевт, зав. дневным отд-нием Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ СООД

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

Ружникова Анна Алексеевна – врач-онколог ГБУ АО АКОД

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

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

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

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

Lyudmila N. Lebedeva – Oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

Yaroslav A. Li – Oncologist, Clinic Lyadov

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

Yana A. Mironenkova – Oncologist, Vologda Regional Oncological Dispensary

Kristina V. Narovenkova – Oncologist, Bryansk Regional Oncological Dispensary

Olga A. Parsadanova – Oncologist, Republican Oncological Dispensary

Elvira L. Parsadanova – Chemotherapist, Sakhalin Regional Oncological Dispensary

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

Anna A. Ruzhnikova – Oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

Abstract

Background. Prior to the introduction of new agents — immune checkpoint inhibitors — for inoperable and/or metastatic melanoma (IMM), chemotherapy outcomes were generally poor. The median (Me) overall survival (OS) in IMM was no more than 6–9 months, and the Me of progression-free survival (PFS) was about 2 months. The introduction of immune checkpoint inhibitors and targeted therapy changed the prognosis for the life of IMM patients dramatically. The development, studies, and approval of a new original PD-1 inhibitor, prolgolimab, in Russia in 2020 prompted the professional community to conduct a prospective observational study in the Russian Federation to assess its real-world efficacy and safety.

Aim. To evaluate the real-world efficacy and safety of prolgolimab in patients with IMM.

Materials and methods. From October 2020 to October 2022, 700 patients with IMM receiving prolgolimab in real clinical settings in oncological institutions of various levels in the Russian Federation were included in the study. The main inclusion criteria were: pathology-confirmed diagnosis of melanoma; metastatic and/or inoperable type; use of prolgolimab outside of clinical trials; and signed informed consent. Objective response rate in the general population and the Intention-to-treat and Per Protocol populations was considered the main criterion for evaluating the efficacy of therapy, and the safety criterion was the incidence of grade 3–4 adverse events (AEs). PFS and OS rates were also assessed. Statistical analysis was performed using the SPSS 25.0 software package.

Results. The objective response rate for the Per Protocol population (with radiographic assessment available) was 42% (n=235/559). Disease progression was reported in 26.7% (n=149) of patients, stabilization in 31.3% (n=175), and disease control in 73.3% of patients with IMM, regardless of the line of therapy. At the follow-up Me of 12 months (0–36), PFS for all patients regardless of the line of therapy was 8 months (95% confidence interval [CI] 6.537–9.463), 6-month PFS was 55%, and 12-month PFS was 41%. OS Me for all included patients was 32 months, 6-month OS was 82%, and 12-month OS was 69%. Depending on the line of therapy, the OS Me was: line 1 – not reached, line 2 – 30 months (95% CI 16.007–43.993), line 3 and subsequent – 22 months (95% CI 14.264–29.736); $p=0.736$. According to the CTCAE 5.0 general terminology criteria for AEs, a total of 136/693 (19.6%) AEs of varying degrees were reported, in particular: grade 1–2 – 105/693 (15.2%), grade 3–4 – 25/693 (3.6%), unknown grade – 5/693 (0.7%), as well as one fatal case (0.1%) due to thromboembolism in the vascular center with an unclear (according to the investigator's assessment) relation with prolgolimab.

Conclusion. The results obtained at 12 months of follow-up confirm the high efficacy and satisfactory tolerability of prolgolimab in patients with IMM in real-world practice, regardless of the line of therapy and other characteristics.

Keywords: metastatic melanoma, prolgolimab, anti-PD-1, prospective observational study, BRAF, FORA, skin melanoma

For citation: Orlova KV, Fedyanin M, Simanenko KE, Dergunov AS, Goldshmidt PR, Saydullaeva AF, Bogacheva DV, Yavorskaya MA, Azanov AZ, Fedenko AA, Bolotina LV, Deshkina TI, Babina KG, Kuzevanova EA, Zhukova LG, Feoktistova PS, Polshina NI, Peganova EV, Shikina VE, Sobolev MM, Mironov OV, Vaschenko VA, Ershova MM, Mezhuva AO, Orlova SA, Tantsyrev DA, Taskina DK, Teterich AA, Karabina EV, Kostalanova YuV, Bogacheva MV, Zhukova NV, Orlova RV, Zinkevich MV, Kazmin AI, Volkonskiy MV, Voronkova LM, Karpova AS, Maleyko ML, Gorshenina MN, Kryuchkova EI, Moiseenko FV, Murzina Yul, Musin SHI, Ogloblin AN, Perminova MS, Dumbrava RA, Emelyanov SA, Protchenko SA, Sultanbaev AV, Tarasova AV, Shakhnovich EB, Demchenkova MV, Lozovskaya YuA, Musaeva KhS, Pavlova EM, Skotnikov RA, Chernova VV, Chichkanova AS, Akhmatova AM, Zafirova MA, Mischenko AA, Ovsienko EN, Petrukhnenko VA, Syusyukaylova OA, Tyugina YaA, Shumilkina EA, Stroyakovskiy DL, Yurchenkov AN, Baldin PL, Belova AS, Diduk OV, Konovalova EA, Lebedeva LN, Li YaA, Mashtapa VV, Mironenkova YaA, Narovenkova KV, Pavlikova OA, Parsadanova EL, Pimonova IS, Ruzhnikova AA, Sivunova ID, Soloveva EP, Sosnin MI, Temirsultanova TKh, Tyulegenova MZh, Khodkevich AV, Shakurova NR, Efendieva SN, Avagimyan KL, Anokhina EP, Antoshkina MI, Borzyanitsa SM, Dzhentemirov SK, Dmitrochenko MV, Zheleznyak AV, Komoza YuV, Kopanev AS, Kornienko TI, Krasilnikova MA, Lukhmanova DA, Mazur NS, Markina PM, Mitapov ZS, Osodoeva SN, Prokopenko IA, Radyukova IM, Ramazanov MS, Safarova AR, Safronova MA, Khabrieva KhM, Tsygankova NS, Chermakova KV, Chirkova TA, Samoylenko IV, Nazarova VV, Akhmetyanova AE, Demidov LV. Final data on the efficacy of the FORA study (FORTECA Real practice Assessment): a multicenter prospective observational study on the real-world efficacy of prolgolimab in patients with metastatic melanoma in Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):20–34. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202617

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

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

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

Ходкевич Александра Васильевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Шакурова Надежда Ревгатовна – врач-онколог ОГАУЗ ТО ТООД

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

Авагимян Каринэ Левоновна – врач-онколог ОБУЗ

«КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Анохина Екатерина Павловна – врач-онколог ГУЗ ОКОД

Антошкина Мария Ивановна – врач-онколог ГБУЗ РМ РД

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

Джентемиров Самир Кайтарбиевич – врач-химиотерапевт ГБУЗ СК СККОД

Дмитrochenko Марина Владимировна – врач-онколог ОГБУЗ СООКОД

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

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

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

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

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

Aleksandra V. Khodkevich – Oncologist, Bryansk Regional Oncological Dispensary

Nadezhda R. Shakurova – Oncologist, Tomsk Regional Oncological Dispensary

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

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

Ekaterina P. Anokhina – Oncologist, Regional Clinical Oncology Dispensary

Mariya I. Antoshkina – Oncologist, Republican Oncological Dispensary

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

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

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

Введение

Основной пик достижений в области лекарственной терапии неоперабельной и/или метастатической меланомы (НММ) кожи пришелся на 2010–2021 гг., когда мы получили данные о значимом увеличении общей продолжительности жизни пациентов при использовании современных лекарственных препаратов: таргетной терапии (ТТ) при мутации в гене *BRAF* и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ) вне зависимости от молекулярно-генетических изменений [1–6]. До 2010 г. НММ считалась неизлечимым заболеванием с медианой общей выживаемости (ОВ), составляющей не более 6–10 мес, и 5-летней ОВ, не превышающей 10% [7–9]. В 2010–2011 гг. опубликованы первые данные клинических исследований, демонстрирующих увеличение ОВ при использовании ИКТИ (ипилимумаб) [1] и ТТ при наличии мутации в гене *BRAF* (вемурафениб) [2]. В дальнейшем показана эффективность монотерапии анти-PD-1 и комбинированной ТТ (*BRAF*/МЕК-ингибиторы) [3, 5, 6], что изменило парадигму лечения и привело к еще большему увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ, а 5-летняя ОВ для комбинированной ТТ (дабрафениб + траметиниб) составила 34% [5]. В 2022 г. вышло очередное обновление результатов исследования с ИКТИ – CheckMate 067: 7,5-летняя ОВ в группе пациентов, получавших комбинированную терапию ИКТИ (ипилимумаб + ниволумаб), составила 48% (95% доверительный интервал – ДИ 42–53), в группе монотерапии ИКТИ (ниволумаб) – 42% (95% ДИ 36–47) [10]. Исследование RELATIVITY-047 привело к регистрации новой комбинации ИКТИ – релатлимаб + ниволумаб – на основании результатов, представленных в 2022 г., где медиана ВБП составила 10,2 мес в группе комбинированной терапии по сравнению с 4,63 мес в группе монотерапии анти-PD-1 (ниволумаб), отношение рисков (ОР) 0,75 (95% ДИ 0,62–0,92), расчетная 12-месячная ВБП – 47,7%, тогда как в группе монотерапии анти-PD-1 (ниволумаб) – 36% [11]. В 2023 г. опубликовано обновление результатов. Медиана ОВ не достигнута – НД (95% ДИ 34,2–НД) в группе релатлимаб + ниволумаб по сравнению с 34,1 мес (95% ДИ 25,2–НД) в группе ниволумаба (ОР=0,80; 95% ДИ 0,64–1,01; $p=0,059$) [заранее заданное значение статистической значимости; $p\leq 0,043$]. По данным независимого комитета по оценке частота объективного ответа (ЧОО) составила 43,1% (95% ДИ 37,9–48,4) по сравнению с 32,6% (95% ДИ 27,8–37,7) соответственно [12]. Результаты регистрационных исследований легли в основу клинических рекомендаций (КР) разных стран: Англия, 2022 г., NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) [13]; США, 2023 г., ASCO (American Society of Clinical Oncology) [14]; Европейский Союз, 2020 г.,

Таблица 1. Варианты лекарственной терапии при НММ в зависимости от варианта адъювантной терапии
Table 1. Drug therapies in IMM depending on the adjuvant therapy option

Вариант адъювантной терапии	Выбор 1-й линии терапии: прогрессирование на фоне терапии или менее чем через 6 мес после окончания	Выбор 1-й линии терапии: прогрессирование на фоне терапии или более чем через 6 мес после окончания
Анти-PD-1	С мутацией в гене <i>BRAF</i> • <i>BRAF</i>/МЕК-ингибиторы • Ипилимумаб + ниволумаб • Ипилимумаб Без мутации в гене <i>BRAF</i> • Ипилимумаб + ниволумаб • Ипилимумаб	С мутацией в гене <i>BRAF</i> • <i>BRAF</i>/МЕК-ингибиторы • Ипилимумаб + ниволумаб • Анти-PD-1 • Ипилимумаб Без мутации в гене <i>BRAF</i> • Ипилимумаб + ниволумаб • Анти-PD-1 • Ипилимумаб
<i>BRAF</i> /МЕК-ингибиторы	• Анти-PD-1 • Ипилимумаб + ниволумаб	• Ипилимумаб + ниволумаб • Анти-PD-1 • <i>BRAF</i>/МЕК-ингибиторы • Ипилимумаб

ESMO (European Society for Medical Oncology) [15], Российская Федерация, 2023 г. (одобренные научно-практическим советом Минздрава России) [16].

КР различных стран по лечению пациентов с НММ в качестве 1-й линии терапии вне зависимости от мутации в гене *BRAF* предлагают рассматривать назначение комбинированной иммунотерапии [12–17]. Отличием является лишь то, что КР ASCO [14] в качестве варианта комбинированной терапии рекомендуют рассматривать комбинацию ипилимумаб + ниволумаб или релатлимаб + ниволумаб либо монотерапию анти-PD-1, в то время как в КР NICE [13] и ESMO [15] комбинация релатлимаб + ниволумаб не включена. Это связано с тем, что одобрение данной комбинации для использования в Англии и Уэльсе произошло лишь в 2024 г. [18], а КР обновлены в 2022 г. В странах Европейского Союза ее одобрили в 2022 г., а КР обновлены в 2020 г. Еще одним отличием КР NICE является наличие в качестве варианта комбинированной ТТ 2 комбинаций – дабрафениб + траметиниб и энкорафениб + биниметиниб. Комбинированную ТТ NICE рекомендуют использовать:

- 1) если есть противопоказания к назначению иммунотерапии ИКТИ (комбинированной или монотерапии PD-1);
- 2) при прогнозе отсутствия времени для реализации эффекта иммунотерапии (большая опухолевая нагрузка или скорость прогрессирования).

Важным отличием КР ESMO от других рекомендаций является наличие информации о выборе 1-й линии лекарственной терапии в зависимости от варианта современной адъювантной

Информация об авторах / Information about the authors

Железняк Алла Викторовна – врач-химиотерапевт ГБУЗ НО НОКОД

Комоза Юлия Валерьевна – врач-онколог химиотерапевтического отделения ГАУЗ БООД

Копанев Александр Сергеевич – врач-онколог КОГКБУЗ ЦОМР

Корниенко Татьяна Ивановна – врач-онколог ГБУЗ ТООКД

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

Лухманова Дарья Александровна – врач-онколог ГУЗ ОКОД

Мазур Наталья Сергеевна – врач-онколог ГАУЗ СО СООД

Маркина Полина Михайловна – врач-онколог ГБУЗ НО НОКОД

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

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

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

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

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

Сафарова Альфия Риядовна – врач-химиотерапевт Альметьевского филиала ГАУЗ РКОД

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

Yuliya V. Komoza – Oncologist, Bryansk Regional Oncological Dispensary

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

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

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

Darya A. Lukhmanova – Oncologist, Regional Clinical Oncology Dispensary

Natalya S. Mazur – Oncologist, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary

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

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

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

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

Irina M. Radyukova – Department Head, Omsk Clinical Oncological Dispensary

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

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

терапии, которую пациент получал ранее, и времени прогрессирования (на фоне терапии или после, до 6 мес или после 6 мес лечения); табл. 1. Данный выбор основывается на данных ретроспективных когортных исследований или исследований «случай-контроль».

В России также вне зависимости от наличия мутации в гене *BRAF* V600 (и других мутаций) приоритетным в 1-й линии терапии и последующих в отсутствие висцерального криза является назначение ИКТИ: комбинированная иммунотерапия анти-CTLA4 (ипилиумаб) + анти-PD-1 (ниволумаб) или анти-PD-1-терапия ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом, что, согласно данным рандомизированных исследований, у пациентов с НММ увеличивает ОВ и ВБП независимо от уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках [17].

Отрадно, что Россия не осталась в стороне от современных достижений в области лекарственной терапии. В 2020 г. в нашей стране зарегистрирован первый российский оригинальный ингибитор контрольной точки PD-1 – пролголимаб, вошедший в 2020 г. в КР по лечению пациентов с меланомой [17], а в 2021 г. – в списки жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов¹. Регистрация пролголимаба основана на результатах многоцентрового клинического исследования MIRACULUM, в рамках которого пациенты получали терапию пролголимабом в дозе 1 мг/кг каждые 2 нед (группа 1) или 3 мг/кг каждые 3 нед (группа 2). С августа 2017 по март 2018 г. в 2 группы включены 126 пациентов. ЧОО составила 38,1% (группа 1) и 28,6% (группа 2) при медиане наблюдения 13,8 и 14,5 мес в группах 1 и 2 соответственно. Нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени, связанные с терапией, зарегистрированы у 12,7 и 3,2% пациентов в группах 1 и 2 соответственно. Расчетный показатель 2-летней ВБП составил 33,3% в группе 1, 30,2% – в группе 2, 2-летней ОВ – 57,1 и 46% соответственно [19]. Однако отсутствие группы сравнения с зарегистрированной опцией привело исследователей к необходимости проведения наблюдательного исследования.

После получения регистрационного удостоверения и выхода пролголимаба на рынок профессиональное сообщество в лице Ассоциации специалистов по проблемам меланомы запланировало проведение наблюдательного проспективного исследования, цель которого – оценить безопасность и эффективность использования пролголимаба в рамках реальной клинической практики на территории Российской Федерации (NCT05120024). В статье представлены данные по

оценке первичных конечных точек исследования для всей популяции испытуемых при периоде наблюдения 12 мес после включения последнего из них.

Материалы и методы

С октября 2020 по октябрь 2022 г. проведено исследование 700 пациентов с НММ, получающих пролголимаб в рамках реальной клинической практики в онкологических учреждениях различного уровня на территории Российской Федерации. Основными критериями включения являлись: морфологически подтвержденный диагноз меланомы; метастатическая и/или неоперабельная форма; проведение лекарственной терапии пролголимабом вне рамок клинических исследований; наличие подписанной пациентом формы информированного согласия. В наблюдательное исследование включены все пациенты с НММ, которым назначали пролголимаб при условии, что они получили хотя бы одно введение. Включались пациенты с любым типом меланомы (слизистая, увеальная меланома или меланома кожи – МК), разным статусом ECOG, сопутствующими заболеваниями, включая аутоиммунные болезни, вне зависимости от наличия метастатического поражения головного мозга, уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мутации в гене *BRAF* и др.

Основным критерием оценки эффективности терапии считали ЧОО, которую рассчитывали как долю пациентов с полным или частичным эффектом от общего числа пациентов (оценку проводили в соответствии с локальной практикой, принятой в учреждении, преимущественно RECIST 1.1). В случае отсутствия данных по оценке в индивидуальной регистрационной карте пациента состояние расценивали как «нет данных».

Основным критерием безопасности считали частоту развития НЯ 3–4-й степени, которую рассчитывали как долю пациентов с НЯ 3–4-й степени от общего числа пациентов (оценивали в соответствии с системой NCI CTCAE 5.0).

Вторичными критериями оценки эффективности являлись ВБП и ОВ, которые анализировали с использованием метода Каплана–Мейера с указанием медианы выживаемости. ВБП считалась от даты начала терапии, при этом наступление события фиксировали в двух случаях: при прогрессировании заболевания или при наступлении летального исхода. Ситуации, когда у пациента не было зарегистрировано прогрессирование или летальный исход на момент даты последнего наблюдения, рассматривались как цензурированные события. ОВ считалась от даты начала 1-й линии

¹ Пролголимаб. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9ff3bf8-ba51-49d5-b345-a0358758ca46. Ссылка активна на 20.07.2023 [Prolgolimab. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_3. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].

Информация об авторах / Information about the authors

Сафронова Мария Александровна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Хабриева Халимат Мухарбековна – врач-онколог ГБУ РОД

Цыганкова Наталья Сергеевна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

терапии. План статистического анализа предполагал оценку влияния факторов (пол, возраст, уровень ЛДГ, общее состояние по шкале ECOG, локализация первичной опухоли, статус гена *BRAF* и т.д.) на ВВП и ОВ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (ОР с 95% ДИ). Достоверность различия выживаемости в группах пациентов оценивали с использованием критериев хи-квадрат Пирсона, логранк-теста и критерия Кокса.

Статистическая гипотеза: нулевая гипотеза – ЧОО при применении пролголимаба в общей популяции пациентов с меланомой в реальной клинической практике составит 36%. Альтернативная гипотеза – ЧОО при применении пролголимаба в общей популяции пациентов с меланомой в реальной клинической практике составит 45%. Чтобы отвергнуть нулевую гипотезу при мощности исследования 90%, показателе $\alpha = 0,05$, потере данных 10% пациентов, необходимо включить в исследование 350 человек. Указанного числа достаточно, чтобы подтвердить развитие осложнений 3–4-й степени при применении пролголимаба на уровне 8% (при нулевой гипотезе в 14%). Для оценки встречаемости редких НЯ когорту пациентов расширили до 700.

Популяции для анализа в рамках исследования: FAS (full analysis set) – полная анализируемая совокупность включенных в исследование пациентов (использована для представления всех описательных характеристик пациентов); ITT (intention-to-treat population) – «популяция в соответствии с назначенным лечением» – все пациенты, которые прошли хотя бы один курс лечения пролголимабом (в настоящий момент использована для оценки безопасности терапии); PP (per protocol population) – «популяция в соответствии с протоколом» – все пациенты, получившие лечение пролголимабом и имеющие данные по оценке эффективности хотя бы в 2 точках.

Исследование одобрено на заседании независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований от 09.10.2020, выписка № 16, которая выдана 14.10.2020. Исследование зарегистрировано на clinicaltrials.gov – NCT05120024. Все пациенты, принимавшие участие в наблюдательном исследовании, подписали форму информированного согласия. Медицинскую информацию о пациенте из истории болезни вносили в электронную индивидуальную регистрационную карту для последующего анализа. Дополнительно проводили независимый мониторинг и проверку внесенных в нее данных.

Результаты

С октября 2020 по октябрь 2022 г. в исследование включены 700 пациентов с НММ, получающих пролголимаб в рамках реальной клинической практики на территории Российской Федерации, из которых при проведении мониторингового контроля в последующем исключены из анализа 7 человек (пустые, дубли, что соответствовало номерам в исследовании – 8, 41, 94, 241, 271, 610, 658). Соответственно в анализ включены 693 пациента. Срез базы данных проводили 28 октября 2023 г. Средний возраст составил 62 года (95% ДИ 18–93). По полу пациенты распределились следующим образом: 54,4% (n=377) – женщины, 45,6% (n=316) – мужчины. Пациенты с МК (n=529) и меланомой без выявленного первичного очага (n=99) составили 90,6% (n=628), с меланомой слизистой локализации – 4,8% (n=33), с увеальной меланомой – 4,6% (n=32). Важный прогностический фактор – уровень ЛДГ в сыворотке крови, который определяли более чем у 1/2 пациентов – 67,8% (n=469). Больные получали пролголимаб как в рамках 1-й линии терапии – 65,9% (n=457), так и 2-й и последующих – 34,1% (n=236). До терапии пролголимабом 124 пациента получали иммунотерапию, 61 – ТТ. Более подробно характеристики включенных пациентов представлены в табл. 2.

Лечение пролголимабом у пациентов с НММ проводили в различные линии терапии, что более подробно представлено в табл. 3.

Как видно из табл. 3, пролголимаб пациенты с НММ получали в большинстве случаев в качестве 1-й (n=457, 65,9%) линии терапии, что соответствует действующим КР. В качестве

Таблица 2. Характеристики пациентов, включенных в наблюдательное исследование (n=693/100%)
Table 2. Characteristics of patients included in the observational study (n=693/100%)

Характеристика	Число случаев, абс. (%)
Пол	
Женский	374 (54,4)
Мужской	316 (45,6)
Общее состояние по шкале ECOG	
0	277 (40)
1	374 (54)
2	40 (5,8)
Нет данных	2 (0,3)
Уровень ЛДГ	
Норма	306 (44,2)
До 2 ВГН	130 (18,8)
Более 2 ВГН	33 (4,8)
Нет данных	224 (32,2)
Локализация первичной опухоли	
МК	529 (76,3)
Меланома без ВПО	99 (14,3)
Меланома слизистых локализаций	33 (4,8)
Увеальная меланома	32 (4,6)
Линия терапии (пролголимаб)	
1-я	457 (65,9)
2-я и последующие	236 (34,1)
Наличие сопутствующих заболеваний	
Есть	241 (34,8)
Нет	452 (65,2)
Мутация в гене <i>BRAF</i>	
Нет	389 (56,1)
Есть	210 (30,3)
Нет данных	94 (13,6)
Мутация в гене <i>c-KIT</i>	
Нет	118 (13,6)
Есть	3 (0,4)
Нет данных	572 (82,5)
Мутация в гене <i>NRAS</i>	
Нет	53 (7,6)
Есть	12 (1,7)
Нет данных	628 (90,6)
Экспрессия PDL1	
Нет	15 (2,2)
Есть	12 (1,7)
Нет данных	666 (96,1)
Примечание: ВГН – верхняя граница нормы; ВПО – выявленный первичный очаг.	

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от линии назначения пролголимаба
Table 3. Patient distribution by line of therapy with prolglolimab

Линия терапии пролголимабом	Число пациентов, абс. (%)
1-я	457 (65,9)
2-я	169 (24,4)
3-я	35 (5,1)
4-я	17 (2,5)
5-я	6 (0,9)
6-я	6 (0,9)
7-я	2 (0,3)
8-я	1 (0,1)

Рис. 1. ВБП для всех включенных пациентов вне зависимости от линии терапии.
Fig. 1. Progression free survival (PFS) for all included patients, regardless of line of therapy.

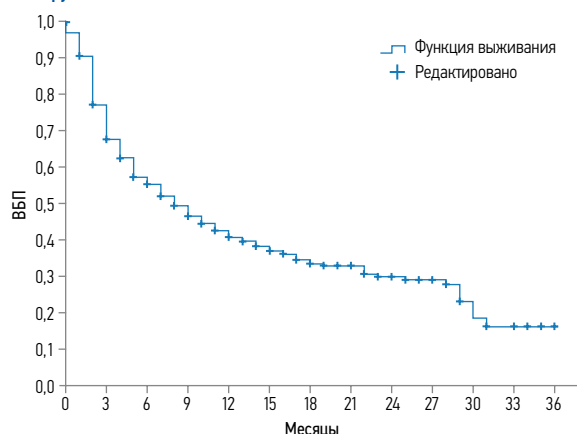
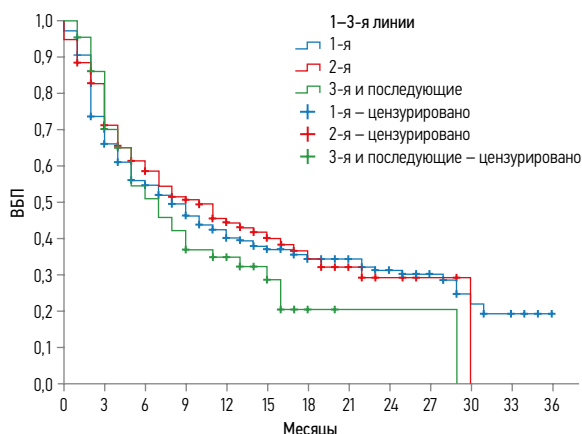


Рис. 2. ВБП для всех включенных пациентов в зависимости от линии терапии.
Fig. 2. PFS for all included patients by line of therapy.



терапии 2-й и последующих линий 236 человек получали прогалимаб. Интересно отметить, что до терапии прогалимабом терапию ИКТИ получили 124 больных, а ТТ – 61. Таким образом, 185 пациентов из 236 до начала терапии прогалимабом получали современную лекарственную терапию (ИКТИ+ТТ), в то время как 51 получил другие варианты лекарственной терапии, в частности химиотерапию или лечение интерфероном.

В анализ эффективности популяции ИТТ вошли 693 пациента, в анализ эффективности популяции РР – 559. Медиана времени до первой оценки – 14 нед. ЧОО для популяции РР составила 42% (n=235). Прогрессирование болезни зарегистрировано у 26,7% (n=149) пациентов, стабилизация – у 31,3% (n=175). Соответственно, при проведении терапии прогалимабом в реальной клинической практике удавалось достичь контроля над заболеванием у 73,3% пациентов с НММ вне зависимости от линии терапии. Более подробные результаты представлены в табл. 4.

Анализ эффективности терапии прогалимабом продемонстрировал различия между линиями терапии ($p=0,074$) с большей частотой стабилизации болезни, которую регистрировали у пациентов во 2-й линии терапии (табл. 5).

При медиане наблюдения 12 мес (0–36) ВБП для всех пациентов (ИТТ-популяция) вне зависимости от линии терапии составила 8 мес (95% ДИ 6,537–9,463), 6-месячная ВБП – 55%, 12-месячная ВБП – 41% (рис. 1). Медиана ВБП в зависимости от линии терапии статистически значимо не различались: 1-я – 8 мес (95% ДИ 6,002–9,998), 2-я – 10 мес (95% ДИ 6,604–13,396), 3-я и последующие – 7 мес (95% ДИ 6,537–9,463), логранк-тест $p=0,486$ (рис. 2).

Рис. 3. ОВ для всех включенных пациентов вне зависимости от линии терапии.
Fig. 3. Overall survival (OS) for all included patients regardless of line of therapy.

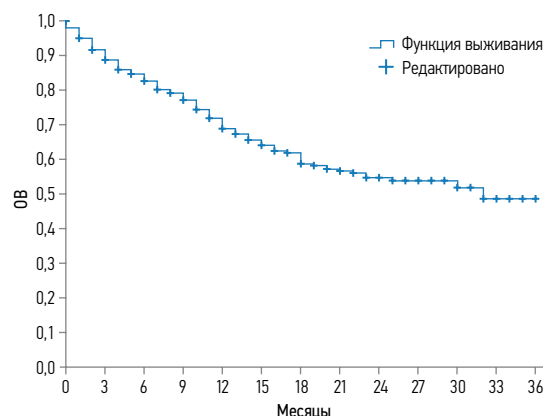


Таблица 4. Анализ эффективности терапии прогалимабом в популяциях ИТТ и РР
Table 4. Analysis of the efficacy of proglolimab therapy in the ITT (intention-to-treat) and PP (per protocol) populations

Результат оценки	Число пациентов, абс. (%)
Популяция ИТТ	
Полный ответ	66 (9,5)
Частичный ответ	169 (24,4)
Стабилизация	175 (25,3)
Прогрессирование	149 (21,5)
Нет данных	134 (21,5)
Популяция РР	
Полный ответ	66 (11,8)
Частичный ответ	169 (30,2)
Стабилизация	175 (31,3)
Прогрессирование	149 (26,7)

Таблица 5. Эффективность терапии прогалимабом в зависимости от линии терапии в популяции РР ($p=0,074$)
Table 5. Efficacy of proglolimab therapy by line of therapy in the PP population ($p=0,074$)

Линия терапии	Объективный эффект, абс. (%)	Стабилизация, абс. (%)	Прогрессирование, абс. (%)
1-я	159 (43,2)	105 (28,5)	104 (28,3)
2-я	59 (42,4)	53 (38,1)	27 (19,5)
3-я и последующие	17 (32,7)	17 (32,7)	18 (34,6)

Расчетная медиана ОВ для всех включенных пациентов составила 32 мес, 6-месячная ОВ – 82%, 12-месячная ОВ – 69% (рис. 3). В зависимости от линии терапии получена следующая медиана ОВ: 1-я – НД, 2-я – 30 мес (95% ДИ 16,007–43,993), 3-я и последующие – 22 мес (95% ДИ 14,264–29,736); $p=0,736$.

Всего зарегистрировано 155 НЯ, из которых 136 – различной степени, что, согласно общим терминологическим критериям для НЯ СТСАЕ 5.0, врачи-исследователи связывали с лечением прогалимабом. Всего зарегистрировано 136/693 (19,6%) НЯ различной степени по СТСАЕ 5.0: 1–2-й – 105/693 (15,2%), 3–4-й – 25/693 (3,6%), без указания степени – 5/693 (0,7%), а также один случай летального исхода (0,1%) от тромбоза в сосудистом центре с сомнительной (по оценке врача-исследователя) связью с прогалимабом. Отмена терапии по причине НЯ отмечена у 44/693 (6,3%) пациентов: 1–2-й степени – 19/693 (2,7%), 3–4-й – 21/693 (3%), 1/693 (0,2%) – тромбоз легочной артерии с сомнительной связью с прогалимабом, 3 пациента (0,4%) – без уточнения степени (токсическая энцефалопатия, дисфагия и артрит).

Таблица 6. Результаты регистрационного исследования II фазы и промежуточных анализов эффективности терапии в рамках исследования FORA Table 6. Results of the registration phase II study and interim analyses of the efficacy of therapy in the FORA study							
Параметр	MIRACULUM	1-й анализ	2-й анализ	3-й анализ	4-й анализ	5-й анализ	Финальный анализ
Число пациентов, абс.	63	70	108	242	700/388	700	700
ЧОО, %	38,1 (все)	35,7 (МК)	38,4 (МК)	37,7 (МК)	45,3 (МК)	43,8 (МК)	43,2 (МК)
		33,3 (все)	36,1 (все)	35,5 (все)	42,8 (все)	42,6 (все)	42 (все)
Частота контроля заболевания, %	63,5 (все)	75 (МК)	62,8 (МК)	65,9 (МК)	77,6 (МК)	79 (МК)	73,3 (все)
					75,5 (все)	77,8 (все)	
Медиана ВВП, мес	8,84 (95% ДИ 4,0 – НД)	НД	НД	13 (95% ДИ 8,8–17,2)	10 (95% ДИ 8,5–11,5)	9 (95% ДИ 7,47–10,53)	8 (95% ДИ 6,537–9,463)
Медиана ОВ, мес	НД	НД	НД	НД	НД	НД	Расчетная 32
Дата анализа	2020 г.	Май 2021 г.	Октябрь 2021 г.	Май 2022 г.	Октябрь 2022 г.	Май 2023 г.	28 октября 2023 г.
Примечание. Все – все пациенты.							

Таблица 7. Сводные данные опубликованных результатов наблюдательных исследований реальной клинической практики использования иммунотерапии при метастатической меланоме Table 7. Summary of published results of real-world observational studies of immunotherapy use for metastatic melanoma							
Все пациенты с оценкой		FORA, 2024 (пролголимаб), n=700	J.Kirkwood, 2024 (ниволумаб или пембролизумаб, n=147, vs комби или +ниво) [23]	J. Kirkwood, 2024 (ниволумаб или пембролизумаб vs комби или+ниво, n=81) [23]	D.Kuzmanovszki, 2022 (опыт одного центра) [ниволумаб/пембролизумаб], n=119 [24]	P.Mohr, 2022 (анализ регистра ADOReg) [пембролизумаб], n=664 [25]	S.Monestier, 2021 (ниволумаб), n=400 [26]
Возраст, лет		62 (18–93)	69 (19–94)	61 (23–88)	69 (57–75)	70 (22–96)	66 (средний)
Пол, %	Женщины	54,4	29	40	42,9	40,1	38,8
	Мужчины	45,6	71	60	57,1	59,9	61,3
ECOG, %	0–1	100	92	99	100	98,3	62,2
Уровень ЛДГ, %		Норма – 44,2. Выше ВГН – 23,6. Нет данных – 32,2	Норма – 63. Выше ВГН – 37	Норма – 48. Выше ВГН – 52	66,7	92,4	60,5
Мутация в гене BRAF+, %		30,3	38	48	33,3	26,1	32,4
Длительность наблюдения, мес		12 (0–36)	46,6 (39,8–57,5)	46,7 (40,0–58,1)	10,4 (4–25,8)	36,1 (33,5–38,3)	Ме терапии – 9,9 (±10,8)
Медиана ОВ, мес		32	35,7 (23,3 – НД)	НД (24,1 – НД)	29,9 (18,7–41,3)	30,5 (25–35,4)	14,1 (11,9–17,9)
Медиана ВВП, мес		8 (6,5–9,5)	Нет данных	Нет данных	12,6 (4,6–20,7)	3,9 (3,5–4,9)	3,3 (3–4,2)
		Метастатическая меланوما (все локализации: МК – 90,6%, слизистой – 4,8%, увеальная – 4,6%)	Метастатическая меланوما (все локализации: МК – 94%, слизистой – 2%, увеальная – 4%)	Метастатическая меланوما (все локализации: МК – 88%, слизистой – 6%, увеальная – 6%)	Метастатическая МК	Метастатическая меланوما (все локализации)	Метастатическая меланوما (все локализации)
Примечание. ВГН – верхняя граница нормы.							

Обсуждение

В 2022 г. мы представляли промежуточные результаты эффективности терапии пролголимабом в рутинной клинической практике в качестве 1-й линии терапии. ЧОО среди пациентов с МК, получающих пролголимаб в рамках 1-й линии терапии (n=207/337), составила 48,3% (n=100), стабилизация заболевания – 30,4% (n=63), прогрессирование зарегистрировано у 21,3% (n=44) пациентов. При медиане наблюдения 5 мес медиана ВВП составила 10 мес (95% ДИ 7,35–12,64). Частота развития НЯ 3–4-й степени по СТСАЕ 5.0, связанных с лечением, составила 2% (n=12), в то время как 1–2-й – 12% (n=82) [20].

В рамках наблюдательного исследования FORA проведен анализ крупной проспективной группы пациентов с НММ, начавших получать терапию пролголимабом с сентября 2020 по октябрь 2022 г. Возраст более 1/2 пациентов, получивших пролголимаб, составил >60 лет, что отражает когорту больных, которые отдают предпочтение монотерапии анти-PD-1. Женщины преобладают в наблюдательном исследовании и в целом по заболеваемости в России, что отличает нас от других европейских стран и США, где показатели заболеваемости меланомой у мужчин выше, чем у женщин [21, 22].

Более 60% пациентов получили терапию пролголимабом в рамках 1-й линии терапии. Интересно отметить тот факт, что 2-я и последующие линии распределились следующим образом: 2-я – 24,4% (n=169), 3-я – 5,1% (n=35), 4-я – 2,5% (n=17), 5 и 6-я – по 0,9% (по 6 пациентов), 3 пациента в 7 и 8-ю линии терапии получали пролголимаб. Если раньше для пациента с метастатической меланомой сложно было представить более 1–2 линий терапии, то в настоящее время мы наблюдаем больных, которые получают более 4–5. Динамика оценки показателей эффективности в рамках промежуточных анализов, представленных в ходе Российского онкологического конгресса и ежегодной конференции Ассоциации специалистов по проблемам меланомы, приведена в табл. 6. Как мы видим, в ходе проведения промежуточных и текущего анализа с учетом всех включенных пациентов показатели ЧОО и выживаемости остаются стабильными, несмотря на увеличение числа пациентов для каждого анализа, что еще раз подчеркивает эффективность терапии пролголимабом в рутинной практике, а также демонстрирует его эффективность у тех больных, которые ранее получали лекарственную терапию.

В 2024 г. J. Kirkwood и соавт. опубликовали финальные результаты регистрового исследования реальной клинической практики иммунотерапии OPTIMIZe [23]. Данные собраны для пациентов, получавших монотерапию анти-PD-1 (ниволумаб или пембролизумаб; n=147) или комбинированную иммунотерапию (ипилимумаб + ниволумаб; n=81) в 2015–2017 гг., наблюдавшихся в течение ≥ 3 лет. ЧОО в группе ниволумаба составила 33%, контроля над заболеванием удалось достичь у 56% пациентов. Это соотносится с полученными нами данными для популяции ITT, где ЧОО составила 33,9%, а контроль над заболеванием – 59,2%. Медиана ОВ в группе ниволумаба в реальной практике составила 35,7 (95% ДИ 23,2 – НД), в нашем наблюдательном исследовании FORA – 32 мес расчетная, при этом для пациентов 1-й линии НД. Другие результаты наблюдательных исследований демонстрируют более низкие показатели выживаемости (табл. 7) [23–26].

Результаты непосредственной эффективности иммунотерапии пролголимабом, по данным нашего наблюдательного исследования, согласуются с ранее опубликованными данными об эффективности терапии пролголимабом в рамках клинического исследования MIRACULUM. Несмотря на значительно большее число пациентов, получивших данный вариант терапии в реальной клинической практике, эффективность терапии высокая, переносимость – удовлетворительная. Частота НЯ 1–2-й степени составила 105/693 (15,2%), 3–4-й – 25/693 (3,6%), без указания степени – 5/693 (0,7%), а также выявлен один случай летального исхода (0,1%) от тромбоза в сосудистом центре с сомнительной (по оценке врача-исследователя) связью с пролголимабом. Отмена терапии по причине НЯ отмечена лишь у 44/693 (6,3%) пациентов. При сравнении с данными других наблюдательных исследований реальной клинической практики обращает на себя внимание отсутствие описания переносимости терапии в некоторых из них [24].

Заключение

Необходимо отметить, что в рамках наблюдательного исследования FORA показаны высокая эффективность и безопасность использования пролголимаба в реальной клинической практике у пациентов с НММ как в 1-й линии терапии, так и в последующих. При анализе результатов необходимо принимать во внимание ряд ограничений, свойственных всем наблюдательным исследованиям, в частности возможное отсутствие полных данных о пациенте в истории болезни или более низкую регистрацию в ней НЯ (по крайней мере, 1–2-й степени).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Исследование проведено при поддержке Ассоциации специалистов по проблеме меланомы.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests. The study was supported by the Melanoma Association.

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

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

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

Funding source. The material was prepared with the financial support of the Biocad company. The authors maintained independence of opinion in preparing the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен на заседании независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований от 09.10.2020 (выписка № 16). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

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

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

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–23. DOI:10.1056/NEJMoa1003466
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507–16. DOI:10.1056/NEJMoa1103782
- Grimaldi AM, Simeone E, Ascierto PA. Vemurafenib plus cobimetinib in the treatment of mutated metastatic melanoma: the CoBRIM trial. *Melanoma Manag*. 2015;2(3):209–15. DOI:10.2217/mmt.15.22
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535–46. DOI:10.1056/NEJMoa1910836
- Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626–36. DOI:10.1056/NEJMoa1904059
- Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020;126:33–44. DOI:10.1016/j.ejca.2019.11.016
- Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer*. 2004;40(12):1825–36. DOI:10.1016/j.ejca.2004.04.030
- Teimouri F, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and side effects of dacarbazine in comparison with temozolomide in the treatment of malignant melanoma: a meta-analysis consisting of 1314 patients. *Melanoma Res*. 2013;23(5):381–9. DOI:10.1097/CMR.0b013e3283649a97
- Xin Y, Huang Q, Zhang P, et al. Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Interferon Combined With Dacarbazine Versus Dacarbazine Alone in Cutaneous Malignant Melanoma. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(16):e3406. DOI:10.1097/MD.0000000000003406
- Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Lewis KD, et al. Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):9522–2. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9522
- Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24–34. DOI:10.1056/NEJMoa2109970
- Long GV, Stephen Hodi F, Lipson EJ, et al. Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. *NEJM Evid*. 2023;2(4):EVID02200239. DOI:10.1056/EVID02200239
- Guidance. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng108>. Accessed: 12.02.2023.
- Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023;41(30):4794–820. DOI:10.1200/JCO.23.01136

15. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1435–48. DOI:10.1016/j.annonc.2020.07.004
16. Меланома кожи и слизистых оболочек. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/546_3. Ссылка активна на 12.02.2024 [Melanoma kozhi i slizistyk obolochek. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/546_3. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
17. Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO*. 2022;12:287–307 [Stroyakovskiy DL, Abduloeva NK, Demidov LV, et al. Practical guidelines for drug treatment of skin melanoma. *Malignant tumours: RUSSCO practical guidelines*. 2022;12:287–307 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-307
18. Nivolumab–relatlimab for untreated unresectable or metastatic melanoma in people 12 years and over. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA950>. Accessed: 12.06.2023.
19. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer*. 2021;149:222–32. DOI:10.1016/j.ejca.2021.02.030
20. Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., и др. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORteca Real practice Assessment». *Современная Онкология*. 2022;24(4):413–25 [Orlova KV, Fedyanin M, Simanenkov KE, et al. Real-world efficacy of the first line therapy with prolgolimab in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORteca Real practice Assessment) observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):413–25 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.4.202035
21. Arnold M, Singh D, Laversanne M, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol*. 2022;158(5):495–503. DOI:10.1001/jamadermatol.2022.0160
22. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022.
23. Kirkwood JM, Kottschade LA, McWilliams RR, et al. Real-world outcomes with immuno-oncology therapies in advanced melanoma: final results of the OPTIMIZ registry study. *Immunotherapy*. 2024;16(1):29–42. DOI:10.2217/imt-2022-0292
24. Kuzmanovszki D, Kiss N, Tóth B, et al. Anti-PD-1 Monotherapy in Advanced Melanoma–Real-World Data from a 77-Month-Long Retrospective Observational Study. *Biomedicine*. 2022;10(7):1737. DOI:10.3390/biomedicine10071737
25. Mohr P, Scherrer E, Assaf C, et al. Real-World Therapy with Pembrolizumab: Outcomes and Surrogate Endpoints for Predicting Survival in Advanced Melanoma Patients in Germany. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7):1804. DOI:10.3390/cancers14071804
26. Monestier S, Dalle S, Mortier L, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in patients with advanced melanoma: A multicenter, observational study. *Int J Cancer*. 2021;148(11):2789–98. DOI:10.1002/ijc.33467

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Определение мутационного статуса гена *BRAF* у пациентов с меланомой в рутинной клинической практике. Результаты опроса

К.В. Орлова✉, Л.В. Демидов

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

Аннотация

Обоснование. Согласно действующим клиническим рекомендациям, пациентам с неоперабельной и/или метастатической меланомой (НММ) в целях выбора лекарственной терапии должно быть проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в гене *BRAF* V600. Доступность и сроки его проведения могут отличаться в регионах России.

Цель. Оценить возможность, доступность и сроки проведения молекулярно-генетического исследования при меланоме в России.

Результаты. С 15 ноября по 11 декабря 2023 г. проводили опрос, в котором приняли участие 32 респондента (врачи-онкологи и заведующие отделениями/лабораториями) из различных федеральных округов, где диагностику и лечение НММ ежегодно проходят от 1 до 1000 пациентов. Мутация в гене *BRAF* определяется в среднем у 79,1% больных. Длительность исследования составила около 15 (3–35) дней. В локальном учреждении определение происходило в 60% случаев, в рамках программы диагностики Российского общества клинической онкологии – в 21,1%, других программ – в 18,9%.

Заключение. Отмечена широкая доступность определения мутации в гене *BRAF* на территории РФ благодаря следующим факторам: внедрение программ молекулярно-генетической диагностики, в частности Российского общества клинической онкологии, а также иных, спонсируемых фармацевтическими компаниями; возможность тестирования по полису обязательного медицинского страхования. Однако примерно 21% (20,9%) пациентов с НММ мутацию в гене *BRAF* не определяют даже при наличии собственной лаборатории в учреждении. Стоит еще раз подчеркнуть важность тестирования: определение мутации в гене *BRAF* необходимо всем пациентам с меланомой, начиная с III стадии заболевания, особенно в тех случаях, когда лечение начинают с иммунотерапии и есть время для планового получения результата мутации в гене *BRAF*.

Ключевые слова: меланома, мутация в гене *BRAF*, метастатическая меланома

Для цитирования: Орлова К.В., Демидов Л.В. Определение мутационного статуса гена *BRAF* у пациентов с меланомой в рутинной клинической практике. Результаты опроса. Современная Онкология. 2024;26(1):36–38. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202630

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Detection of mutations in the *BRAF* in patients with melanoma in routine clinical practice: Survey results

Kristina V. Orlova✉, Lev V. Demidov

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Background. According to current clinical guidelines, patients with inoperable and/or metastatic melanoma (IMM) should undergo a molecular genetic study for the presence of mutations in the *BRAF* V600 gene in order to select drug therapy. Its accessibility and timing may vary in the regions of Russia.

Aim. To assess the possibility, accessibility, and timing of a molecular genetic study for melanoma in Russia.

Results. From November 15, 2023, to December 11, 2023, a survey was conducted, which included 32 respondents (oncologists and heads of departments/laboratories) from various federal districts, where 1 to 1000 IMM patients are being diagnosed and treated annually. A mutation in the *BRAF* gene was detected in 79,1% of patients. The duration of the study was about 15 (3–35) days. The mutations were detected in a local institution in 60% of cases, within the Russian Society of Clinical Oncology diagnostic program in 21,1%, and in other programs in 18,9%.

Conclusion. The wide accessibility of the detection of *BRAF* gene mutations in the Russian Federation was reported due to the following factors: the introduction of molecular genetic diagnostics programs, in particular the Russian Society of Clinical Oncology program, as well as other programs sponsored by pharmaceutical companies and the possibility of testing under a compulsory health insurance policy. However, approximately 21% (20,9%) of patients with IMM do not test for mutations in the *BRAF* gene, even if they have their own laboratory in the institution. It is crucial to test all patients with melanoma from stage III onwards for *BRAF* mutations, especially when treatment is started with immunotherapy and there is enough time for the *BRAF* mutation result to be routinely obtained.

Keywords: melanoma, mutation in the *BRAF* gene, metastatic melanoma

For citation: Orlova KV, Demidov LV. Detection of mutations in the *BRAF* in patients with melanoma in routine clinical practice: Survey results. Journal of Modern Oncology. 2024;26(1):36–38. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202630

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

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

Введение

В 2002 г. Н. Davies и соавт. представили данные о наличии активирующей мутации в гене *BRAF* при различных злокачественных новообразованиях вместо – ЗНО [1]. Так, мутации в гене *BRAF* описаны при меланоме кожи, колоректальном раке, аденокарциноме легкого, глиоме, саркоме, раке молочной железы и раке печени.

В 2017 г. опубликованы результаты анализа секвенирования 153 554 образцов из разных типов опухолей в базе данных AACR GENIE v12.1 [2]. Изменения в гене *BRAF* обнаружены в 9173 случаях, что составило 6% всех образцов. Распространенность значительно варьировала в зависимости от типа опухоли и гистологии, при этом наибольшую частоту распределения (41%) наблюдали при раке щитовидной железы (рис. 1).

Мутации *BRAF* функционально разделены на 3 разных класса, которые имеют различные уровни зависимости от RAS. Мутации I класса, которые включают V600 E/K/D, не зависят от RAS и, следовательно, сохраняют высокий уровень активности, на что не влияет передача сигналов RAS даже в их мономерном статусе. Мутации II класса включают те из них, которые не относятся к V600, например G469A, K601E и L597Q, а также слияния и делеции. Будучи также независимым от RAS, класс II обладает промежуточной мономерной киназной активностью и обычно требует димеризации для функционирования. Мутации III класса, включая D594 и G466, зависят от RAS и для активации должны образовывать димеры. Данный класс сильно зависит от вышестоящей активации и часто встречается с вышестоящими мутациями, включая RAS, в отличие от I и II классов, которые обычно демонстрируют взаимное исключение из-за нижестоящего ингибирования RAS через ERK [4–7]. Мутации I класса чаще встречаются и характеризуются высокой чувствительностью к таргетной терапии (ТТ) ингибиторами *BRAF* и *MEK*.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, меланоцитарные образования подразделяют на 9 различных категорий в соответствии с ассоциированным кумулятивным солнечным повреждением (КСП) на кожу, которое коррелирует с молекулярными изменениями [8]. Самая обширная группа – меланомы, ассоциированные с низким уровнем КСП, или поверхностно распространяющиеся меланомы, характеризующиеся частым наличием мутации в гене *BRAF* V600 [9]. Не ассоциированные с КСП меланомы включают акральные меланомы, меланомы слизистистой оболочки и увеальную меланому, при которых обычно не встречаются мутации в генах *BRAF*, *NRAS* или *NF1* (трижды негативный тип), но которые могут иметь мутации *KIT* или *SF3B1* [9].

Наиболее распространенным вариантом мутации в гене *BRAF* является V600E (замена валина на глутаминовую кислоту), которая встречается примерно в 80% случаев меланом с *BRAF*-мутацией, V600K обнаруживается в 15% случаев, а мутации V600R/M/D/G – примерно в 5% [10]. Некоторые крупные исследования, проведенные в Австралии [11], Техасе [12] и Флориде [13], показывают, что генотип V600E распространен не во всех популяциях, а V600K (превращение валина в лизин) может составлять 20% или более меланом с мутацией *BRAF*.

В 2011 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США зарегистрировало первый ингибитор *BRAF*, продемонстрировавший достоверное увеличение частоты объективных эффектов, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов с неоперабельной и/или метастатической меланомой (НММ) кожи по сравнению со стандартной химиотерапией [14]. По сути, с 2011 г. открылась новая эра в лечении пациентов с НММ – использование ТТ. Результаты последующих исследований продемонстрировали улучшение показателей выживаемости при использовании комбинированной ТТ ингибиторами *BRAF* и *MEK* [15,16].

В настоящее время определение мутации в гене *BRAF*, а также использование комбинированной ТТ ингибиторами *BRAF* и *MEK* составляют стандарт терапии пациентов с меланомой и входят как в отношении лечения метастатических форм, так и в контексте назначения адъювантной таргетной терапии в клинические рекомендации (КР) всех стран, включая и Россию [17–20].

Цель – оценить возможность, доступность и сроки проведения молекулярно-генетического исследования при меланоме в России.

Материалы и методы

В августе 2023 г. разработан опросник, содержащий вопросы о возможности определения мутации в гене *BRAF* и других мутаций

Рис. 1. Различные опухоли с мутацией в гене *BRAF* по результатам секвенирования 153 554 образцов в базе данных AACR GENIE v12.1 [Адапт. и перевод. из: 3].

Fig. 1. Various tumors with a mutation in the *BRAF* gene based on the results of sequencing 153,554 samples in the AACR GENIE v12.1 database [Adapted and translated from: 3].



(*NRAS*, *KIT*), а также уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови у пациентов с НММ. Опросник отправили 10 независимым экспертам – онкологам и авторам КР по лечению меланомы и других ЗНО. После внесения всех правок его разместили на сайте профессиональной Ассоциации специалистов по проблемам меланомы (<https://melanoma.pro/survey-therapy-short>).

Результаты

С 15 ноября по 11 декабря 2023 г. проводили опрос, в котором приняли участие 32 респондента (врачи-онкологи и заведующие отделениями/лабораториями) из Центрального (n=10), Приволжского (n=6), Северо-Западного (n=5), Сибирского (n=5), Дальневосточного (n=3), Южного (n=2), Северо-Кавказского (n=1) федеральных округов. В учреждениях, которые приняли участие в опросе, диагностику и/или лечение с НММ ежегодно проходят от 1 до 1000 пациентов. Мутация в гене *BRAF* определена в среднем у 79,1% больных. Длительность исследования составила около 15 (3–35) дней. В локальном учреждении определение происходило в 60% случаев, в рамках программы диагностики Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) – в 21,1%, других программ – в 18,9%.

При сравнении времени определения мутации в гене *BRAF* при наличии лаборатории в учреждении или при определении в рамках других программ разницы получено не было. Во время как была получена разница при сравнении частоты определения мутации в гене *BRAF* в локальной лаборатории (20–62,5%) и в рамках программы RUSSCO (12–37,5%); $p=0,001$.

Дополнительно проведен анализ частоты назначения определения мутации в гене *BRAF* при наличии лаборатории в своем учреждении и при ее отсутствии. При наличии лаборатории в своем учреждении – 67,1%, при отсутствии лаборатории – 32,9%; $p<0,001$.

Обсуждение

При выборе лекарственной терапии 1-й линии у пациентов с НММ кожи отдается предпочтение назначению ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (анти-PD1 + анти-CTLA4) либо монотерапии анти-PD1 вне зависимости от мутации в гене *BRAF*, что отражено в КР всех стран [17–20]. Однако у пациентов с симптомами, связанными с распространенностью опухолевого процесса, в случае быстрого прогрессирования заболевания при отсутствии времени для реализации эффекта иммунотерапии (ИТ) или при наличии абсолютных противопоказаний к проведению ИТ ингибиторами контрольных точек иммунного ответа более остро встает вопрос о статусе мутации в гене *BRAF*. В опросе приняли участие специалисты, которые ежегодно встречаются с различным числом пациентов (от 1 до 1000). Ежегодно один пациент зарегистрирован в ответе ведущего отделения детской онкологии и гематологии, что связано с крайне низкими показателями заболеваемости меланомой кожи у детей. Из 32 опрошенных 12 ответили, что определение мутации

в гене *BRAF* не проводят в учреждении, где они работают, а в большинстве случаев его осуществляют в рамках программы RUSSCO.

По результатам нашего опроса в среднем определение мутации занимает 15 (3–35) дней, что в целом является приемлемым для России. Сложности в отдельных регионах после их выявления могут быть отдельно обсуждены и устранены. Интересно, например, что проведенное в Онкологическом центре принцессы Маргарет (г. Торонто, Канада) в 2022 г. ретроспективное исследование 66 случаев тестирования *BRAF* у взрослых пациентов с меланомой демонстрирует среднее время 12 дней (95% доверительный интервал – ДИ 8–15), когда морфолог направляет материал, по сравнению с 20 днями (95% ДИ 16–23), если тест был запрошен другим специалистом; $p < 0,001$. Когда тест *BRAF* и биопсию проводили в одном и том же учреждении, среднее время выполнения *BRAF* составляло 13 дней (95% ДИ 6–19), тогда как если образец был передан из другого учреждения – 19 (95% ДИ 16–21); $p = 0,02$. В исследовании, опубликованном в 2022 г. в журнале *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, рассматривали сроки определения мутации в гене *BRAF* у пациентов с меланомой в случае, если тест заказывает морфолог или клиницист, до получения финального морфологического заключения у пациентов с впервые диагностированной НММ или с положительными результатами биопсии сторожевого лимфоузла (reflex testing). По результатам работы сделан вывод о том, что внедрение рекомендаций reflex testing существенно не повлияло на общее количество тестов *BRAF*, назначенных пациентам с меланомой, но позволило значимо сократить время по сравнению с рутинным – с $52,5 \pm 5,6$ до $18,6 \pm 1,0$ дня; $p < 0,001$. У пациентов, получавших системную терапию, использование reflex testing сокращало время до лечения с $71,7 \pm 11,4$ до $37,7 \pm 4,6$ дня; $p = 0,02$.

Заключение

Отмечена широкая доступность определения мутации в гене *BRAF* на территории Российской Федерации благодаря следующим факторам: внедрение программ молекулярно-генетической диагностики, в частности RUSSCO, а также иных, спонсируемых фармацевтическими компаниями; возможность тестирования по полису обязательного медицинского страхования. Определение мутации занимает в среднем 15 (3–35) дней, хотя срок ожидания, составляющий 35 дней, в некоторых регионах может стать критичным для пациентов с НММ, в частности с симптомными метастазами и быстрым их ростом. Около 21% пациентов с НММ не направляются на тестирование с целью выявления мутации в гене *BRAF*, что может значительно затруднить выбор лекарственной терапии у пациентов с симптомами болезни или в случае развития прогрессирования на фоне

ИТ. С учетом того, что время определения мутации в гене *BRAF* значимо не отличается от того, определяется ли мутация в гене *BRAF* в лаборатории учреждения или в рамках других программ, возможно не рекомендовать определение мутации в удобном для клинициста учреждении. Клиницисту важно помнить об определении мутации в гене *BRAF* всем пациентам с меланомой, начиная с III стадии заболевания, особенно в тех случаях, когда лечение начинают с ИТ и есть время для планового получения результата мутации в гене *BRAF*.

Обращает на себя внимание разница в назначении тестирования при наличии и при отсутствии своей лаборатории в учреждении, что побуждает рекомендовать организацию лабораторий молекулярной генетики для тестирования на наиболее распространенные и таргетируемые варианты мутаций при различных опухолях в регионах.

Тем регионам, у которых нет возможностей организации лабораторий для проведения тестирования или есть сложности с интерпретацией результатов тестирования, целесообразно шире использовать возможности молекулярно-генетической диагностики в рамках программы RUSSCO и других программ поддержки пациентов. Данные анализы выполняют в крупных референсных лабораториях, использующих современные методы детекции мутации в гене *BRAF*.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Опрос проведен при поддержке Ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no competing interests. The survey was supported by the Melanoma Association.

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.

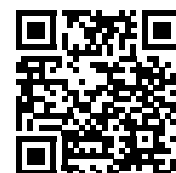
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949–54. DOI:10.1038/nature00766
- AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium. *Cancer Discov*. 2017;7(8):818–31. DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-0151
- Gouda MA, Subbiah V. Precision oncology for *BRAF*-mutant cancers with *BRAF* and MEK inhibitors: from melanoma to tissue-agnostic therapy. *ESMO Open*. 2023;8(2):100788. DOI:10.1016/j.esmoop.2023.100788
- Yao Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine VS, et al. Tumours with class 3 *BRAF* mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature*. 2017;548(7666):234–8. DOI:10.1038/nature23291
- Dankner M, Rose AAN, Rajkumar S, et al. Classifying *BRAF* alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations. *Oncogene*. 2018;37(24):3183–99. DOI:10.1038/s41388-018-0171-x
- Yaeger R, Corcoran RB. Targeting Alterations in the *RAF*-*MEK* Pathway. *Cancer Discov*. 2019;9(3):329–41. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-1321
- Dankner M, Wang Y, Fazelizad R, et al. Clinical Activity of Mitogen-Activated Protein Kinase-Targeted Therapies in Patients With Non-V600 *BRAF*-Mutant Tumors. *JCO Precis Oncol*. 2022;6:e2200107. DOI:10.1200/PJ.22.00107
- Elzer DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. France, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2018.
- Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017;545:175–80.
- Castillo P, Marginet M, Jares P, et al. Implementation of an NGS panel for clinical practice in paraffin-embedded tissue samples from locally advanced and metastatic melanoma patients. *Explo Target Antitumor Ther*. 2020;1(2):101–8. DOI:10.37349/etat.2020.00006
- Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic *BRAF* in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1239–46. DOI:10.1200/JCO.2010.32.4327
- Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012;118(16):4014–23. DOI:10.1002/cncr.26724
- Cheng S, Chu P, Hinshaw M, et al. Frequency of mutations associated with targeted therapy in malignant melanoma patients. *J Clin Oncol*. 2011;29(15). DOI:10.1200/jco.2011.29.15_suppl.8597
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with *BRAF* V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507–16. DOI:10.1056/NEJMoa1103782
- Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced *BRAF*(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248–60. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30122-X
- Long GV, Stroykovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 *BRAF*-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992):444–51. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60898-4
- Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023;41(30):4794–820. DOI:10.1200/JCO.23.01136
- Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1435–48. DOI:10.1016/j.annonc.2020.07004
- Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO*. 2023;13:291–310 [Stroykovskiy DL, Abduloeva NK, Demidov LV, et al. Practical guidelines for drug treatment of skin melanoma. *Malignant Tumours: RUSSCO Practical Guidelines*. 2023;13:291–310 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-352-1-291-310
- Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;170:256–84. DOI:10.1016/j.ejca.2022.04.018

Статья поступила в редакцию /
The article received: 15.01.2024

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Токсичность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных распространенным почечноклеточным раком

М.И. Волкова^{1,2}, А.С. Калпинский³, О.А. Гончарова⁴, К.В. Меньшиков^{5,6}, Е.В. Карабина⁷, А.С. Дергунов⁸, Н.И. Польшина⁹, Е.Н. Александрова¹⁰, А.А. Лебединец¹¹, А.К. Панов¹², А.В. Султанбаев^{5,6}, Е.А. Усынин¹³, М.В. Волконский¹⁴, В.В. Михалюк¹⁵, Р.А. Зуков^{16,17}, Ю.В. Анжиганова^{16,17}, М.А. Гусниев¹⁸, Е.Н. Игумнова¹⁹, С.В. Кузьмичева²⁰, И.А. Покатаев¹, А.С. Ольшанская¹, Н.И. Первакова²¹, Э.Л. Парсаданова²², Т.А. Санникова²³, А.А. Быстров¹⁴, Д.М. Дубовиченко²⁴, М.Р. Мухитова²⁵, В.А. Чубенко²⁶, К.А. Шкрет²⁷, М.Н. Горшенина²⁸, М.К. Давлатова²⁵, А.Е. Косарева²⁹, О.А. Лутошкина¹⁹, О.А. Маслова³⁰, М.В. Махнутина³¹, А.В. Мишина³², М.Ж. Мурзалина³³, О.А. Подъячева³⁴, С.А. Калинин^{35,36}, О.А. Маилян³, А.Р. Сафарова²⁵, К.О. Семенова³⁷, М.А. Строкова³⁸, Е.Ю. Урашкина³⁷, О.С. Шмыгина³⁹

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

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

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

⁴ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

⁵ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

⁷ГБУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер», Тула, Россия;

⁸ГБУЗ ТО «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

⁹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁰ГБУ РС (Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Саха (Якутия), Якутск, Россия;

¹¹ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия;

¹²Новокузнецкий филиал ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Новокузнецк, Россия;

¹³Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия;

Информация об авторах / Information about the authors

Волкова Мария Игоревна – д-р мед. наук, врач онкологического отд-ния №8 ГБУЗ «ГКОБ №1», проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, ученый секретарь МРООУ. E-mail: mivolkova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Калпинский Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: dr.kalpinskiy@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2209-3020

Гончарова Олеся Алексеевна – зав. отд-нием дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии и химиотерапии ГБУЗ «КОД №1». E-mail: domosedka81@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6322-7144

Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, врач-онколог отд. химиотерапии ГБУЗ РКОД, доц. каф. онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Карабина Елена Владимировна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ТОКОД. E-mail: kev-251@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6062-5318

Дергунов Александр Сергеевич – зав. отд-нием ГБУЗ ТО ТОКОД. E-mail: a.dergunov87@yandex.ru

Польшина Наталья Ивановна – врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: npolshina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5417-0425

Александрова Елена Николаевна – зав. отд-нием дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии ГБУ РС (Я) ЯРОД. E-mail: yarod@gov14.ru

Лебединец Андрей Александрович – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии дневного стационара ГБУЗ ЛОКБ. E-mail: andrey.lebedinets@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-0240-6656

Панов Алексей Константинович – врач-онколог Новокузнецкого филиала ГБУЗ ККОД. E-mail: donaleksy99@yandex.ru

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

Alexey S. Kalpinskiy – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branche of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: dr.kalpinskiy@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2209-3020

Olesya A. Goncharova – Department Head, Clinical Oncology Dispensary No. 1. E-mail: domosedka81@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6322-7144

Konstantin V. Menshikov – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Elena V. Karabina – Department Head, Tula Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: kev-251@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6062-5318

Aleksandr S. Dergunov – Head of Department, Tver Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: a.dergunov87@yandex.ru

Natalya I. Polshina – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: npolshina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5417-0425

Elena N. Alexandrova – Department Head, Yakutsk Republican Oncologic Dispensary. E-mail: yarod@gov14.ru

Andrey A. Lebedinets – Cand. Sci. (Med.), Leningrad Regional Clinical Hospital. E-mail: andrey.lebedinets@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-0240-6656

Alexey K. Panov – oncologist, Novokuznetsk Branch of Rappoport Kuzbass Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: donaleksy99@yandex.ru

- ¹⁴ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы», Истра, Красногорск, Россия;
- ¹⁵БУ Ханты-Мансийского АО – Югры «Нижневартковский онкологический диспансер», Нижневартовск, Россия;
- ¹⁶ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;
- ¹⁷КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия;
- ¹⁸ГБУ РД «Республиканский онкологический центр», Махачкала, Россия;
- ¹⁹ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия;
- ²⁰ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия;
- ²¹ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово, Россия;
- ²²ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия;
- ²³ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, Россия;
- ²⁴ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия;
- ²⁵ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия;
- ²⁶ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия;
- ²⁷ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №24», Екатеринбург, Россия;
- ²⁸ГБУ РМЗ «Республиканский онкологический диспансер», Йошкар-Ола, Россия;
- ²⁹ГБУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр “Медицинский город”», Тюмень, Россия;
- ³⁰ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», Одинцово, Россия;
- ³¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;
- ³²ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия;
- ³³ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия;
- ³⁴ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия;
- ³⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
- ³⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;
- ³⁷ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
- ³⁸ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», Симферополь, Россия;
- ³⁹ООО Медицинский центр «Лотос», Челябинск, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ РК ОД, доц. каф. педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: sultanbaevav@onkorb.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Усынин Евгений Анатольевич – д-р мед. наук, зав. отд.-нием общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ». E-mail: gusi70@list.ru; ORCID: 0000-0001-7127-0188

Волконский Михаил Викторович – канд. биол. наук, зав. дневным стационаром №1 (химиотерапевтическим) ГБУЗ «МГ ОБ № 62». E-mail: mux19@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4060-5015

Михалюк Виктория Викторовна – врач-онколог, зав. отд.-нием химиотерапии БУ ХМАО-Югры «Нижневартковский онкологический диспансер». E-mail: Viktorya-vm@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-0220-085X

Зуков Руслан Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого», глав. врач КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского». E-mail: Zukov_rus@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1576-5930

Анжиганова Юлия Владимировна – онколог, ассистент каф. онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого», зав. урогинекологическим отд.-нием КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского», врач высшей категории. E-mail: anzhi.yuliya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8388-466X

Гусниев Магомед Абдуракимович – врач-онколог, уролог ГБУ РД РОЦ. E-mail: m.gusniev@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9538-8869

Игумнова Елена Николаевна – врач-онколог ГБУЗ ПК ПК ОД. E-mail: a02112808m@gmail.com; ORCID: 0009-0007-3428-9585

Кузьмичева Светлана Викторовна – врач-онколог, химиотерапевт консультативно-диагностического центра ГБУЗ МО МО ОД

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

Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: sultanbaevav@onkorb.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Evgeny A. Usynin – D. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center. E-mail: gusi70@list.ru; ORCID: 0000-0001-7127-0188

Mikhail V. Volkonskiy – Cand. Sci. (Biol.), Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department. E-mail: mux19@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4060-5015

Viktorya V. Mikhalyuk – oncologist, Nizhnevartovsk Oncologic Dispensary. E-mail: Viktorya-vm@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-0220-085X

Ruslan A. Zykov – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: Zukov_rus@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1576-5930

Yulia V. Anzhiganova – oncologist, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: anzhi.yuliya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8388-466X

Magomed A. Gusniev – oncologist, urologist, Republican Oncology Center. E-mail: m.gusniev@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9538-8869

Elena N. Igumnova – oncologist, Perm Regional Oncologic Dispensary. E-mail: a02112808m@gmail.com; ORCID: 0009-0007-3428-9585

Svetlana V. Kuzmicheva – oncologist, Moscow Regional Oncologic Dispensary

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

Аннотация

Цель. Оценить безопасность и токсичность ленватиниба с пембролизумабом у неоперабельных пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР).

Материалы и методы. В российское наблюдательное исследование IV фазы включен 151 пациент с распространенным ПКР, получавший ленватиниб с пембролизумабом в стандартном дозовом режиме в 36 клинических центрах РФ. Преобладали больные светлоклеточным ПКР (n=145, 96,0%), с синхронными (n=77, 51,0%) метастазами более чем одной локализации (n=111, 73,5%), удаленной первичной опухолью (n=98, 64,9%) групп промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC (n=111, 73,5%). Медиана наблюдения – 9,6 (1–68) мес.

Результаты. Нежелательные явления (НЯ) отмечены у 109 (72,2%) пациентов, НЯ ≥ 3 -й степени – у 26 (17,2%), серьезные НЯ – у 9 (6,0%) из 151 участника исследования. Смертей, обусловленных НЯ, не зарегистрировано. НЯ являлись показанием к редукции дозы ленватиниба в 32 (21,2%) случаях, перерыву в лечении ленватинибом – в 21 (13,9%), отмене ленватиниба – в 2 (1,3%) случаях. Перерыв в терапии пембролизумабом в связи с НЯ оказался необходим в 15 (9,9%) случаях. Оба препарата комбинации отменены из-за проявлений токсичности в 10 (6,6%) наблюдениях. НЯ расценены как иммуноопосредованные у 24 (15,9%) пациентов (3–4-я степень тяжести – n=7, 4,6%) и потребовали назначения высоких доз глюкокортикостероидов у 2 (1,3%) больных.

Выводы. Российское наблюдательное исследование подтвердило приемлемый профиль безопасности терапии ленватинибом с пембролизумабом у пациентов с распространенным ПКР.

Ключевые слова: почечноклеточный рак, ленватиниб, пембролизумаб, безопасность, токсичность

Для цитирования: Волкова М.И., Калпинский А.С., Гончарова О.А., Меньшиков К.В., Карабина Е.В., Дергунов А.С., Польшина Н.И., Александрова Е.Н., Лебединец А.А., Панов А.К., Султанбаев А.В., Усынин Е.А., Волконский М.В., Михалюк В.В., Зуков Р.А., Анжиганова Ю.В., Гусниев М.А., Игумнова Е.Н., Кузьмичева С.В., Покатаев И.А., Ольшанская А.С., Пervaкова Н.И., Парсаданова Э.Л., Санникова Т.А., Быстров А.А., Дубовиченко Д.М., Мухитова М.Р., Чубенко В.А., Шкрет К.А., Горшенина М.Н., Давлатова М.К., Косарева А.Е., Лутошкина О.А., Маслова О.А., Махнутина М.В., Мишина А.В., Мурзалина М.Ж., Подъячева О.А., Калинин С.А., Маилян О.А., Сафарова А.Р., Семенова К.О., Строкова М.А., Урашкина Е.Ю., Шмыгина О.С. Токсичность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных распространенным почечноклеточным раком. Современная Онкология. 2024;26(1):39–47. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202629

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Ольшанская Анна Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием онкоурологии ГБУЗ «ГКОБ №1». ORCID: 0000-0003-0389-564X

Пervaкова Наталья Ивановна – врач-онколог ГБУЗ «ККОД им. М.С. Раппопорта». E-mail: pni-39@mail.ru

Парсаданова Эльвира Левоновна – зав. дневным стационаром ГБУЗ Сахоблонкодиспансер. E-mail: 2903410@mail.ru

Санникова Татьяна Александровна – врач-онколог ГБУЗ ПК ПККБ «Пермская краевая клиническая больница». E-mail: doctoron@mail.ru; ORCID: 0009-0002-6328-7785

Быстров Александр Анатольевич – канд. мед. наук, зав. онкоурологическим отд.-нием ГБУЗ «МГОБ №62».

Дубовиченко Дарья Михайловна – канд. мед. наук, врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГБУЗ АО АКОД. E-mail: dubovichenko27@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1287-0279

Мухитова Миллауша Расиховна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром №1 ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». E-mail: Mukhitova.m@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0741-624X

Чубенко Вячеслав Андреевич – канд. мед. наук, зав. отд.-нием лекарственной терапии №2 ГБУЗ «СПб КНПЦ СВМП(о) им. Н.П. Напалкова». E-mail: vchubenko@me.com; ORCID: 0000-0001-6644-6687

Шкрет Константин Александрович – врач-онколог, зав. отд.-нием амбулаторной противоопухолевой терапии ГАУЗ СО «ЦГКБ №24». E-mail: kot_pvl@mail.ru; ORCID: 0009-0009-6547-9095

Горшенина Мария Николаевна – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУ ПМЗ РОД.

Давлатова Мавжуда Каримовна – врач-онколог дневного стационара №3 (г. Альметьевск) ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». E-mail: dmavzhuda@bk.ru; ORCID: 0009-0008-3082-8569

Косарева Алина Евгеньевна – врач-онколог ГАУЗ ТО «МКМЦ „Медицинский город“». E-mail: 79136786767@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-6863-247X

Лутошкина Ольга Анатольевна – клинический фармаколог ГБУЗ ПК ПККОД. E-mail: Lutocomm@yandex.ru; ORCID: 0009-0009-9188-7199

Маслова Оксана Алексеевна – врач-онколог, зав. Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ МО ООБ.

Махнутина Мария Валерьевна – врач-онколог отд.-ния химиотерапии №1 ГБУЗ СОКОД. E-mail: MahnutinaMV@mail.ru

Мишина Анна Валерьевна – врач-онколог ГАУЗ СО СООД. E-mail: ya.a-nozdrina2016@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-0311-1817

Мурзалина Махаббат Жикписбаевна – зав. дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ ООКОД. E-mail: tyulegenova88@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0078-7467

Anna S. Olshanskaya – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Healthcare. ORCID: 0000-0003-0389-564X

Natalia I. Pervakova – oncologist, Rappoport Kuzbass Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: pni-39@mail.ru

Elvira L. Parsadanova – Department Head, Sakhalin Regional Oncologic Dispensary. E-mail: 2903410@mail.ru

Tatyana A. Sannikova – oncologist, Perm Regional Clinical Hospital. E-mail: doctoron@mail.ru; ORCID: 0009-0002-6328-7785

Alexandr A. Bystrov – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department

Daria M. Dubovichenko – Cand. Sci. (Med.), Arkhangelsk Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: dubovichenko27@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1287-0279

Miliausha R. Mukhitova – Cand. Sci. (Med.), Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. E-mail: Mukhitova.m@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0741-624X

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

Konstantin A. Shkret – oncologist, Central City Clinical Hospital No. 24. E-mail: kot_pvl@mail.ru; ORCID: 0009-0009-6547-9095

Mariya N. Gorshenina – Department Head, Republican Oncologic Dispensary

Mavzhuda K. Davlatova – oncologist, Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. E-mail: dmavzhuda@bk.ru; ORCID: 0009-0008-3082-8569

Alina E. Kosareva – Oncologist, Multidisciplinary Clinical Medical Center „Medical City“. E-mail: 79136786767@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-6863-247X

Olga A. Lutoshkina – clinical pharmacologist, Perm Regional Oncologic Dispensary. E-mail: Lutocomm@yandex.ru; ORCID: 0009-0009-9188-7199

Oxana A. Maslova – oncologist, Department Head, Odintsovo Regional Hospital

Maria V. Makhnutina – oncologist, Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: MahnutinaMV@mail.ru

Anna V. Mishina – oncologist, Sverdlovsk Regional Oncologic Dispensary. E-mail: ya.a-nozdrina2016@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-0311-1817

Makhabbat Zh. Murzalina – Department Head, Orenburg Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: tyulegenova88@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0078-7467

Toxicity and safety of the combination of lenvatinib with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: The Russian phase IV observational study

Maria I. Volkova^{1,2}, Alexey S. Kalpinskiy³, Olesya A. Goncharova⁴, Konstantin V. Menshikov^{5,6}, Elena V. Karabina⁷, Aleksandr S. Dergunov⁸, Natalya I. Polshina⁹, Elena N. Alexandrova¹⁰, Andrey A. Lebedinets¹¹, Alexey K. Panov¹², Alexander V. Sultanbaev^{5,6}, Evgeny A. Usynin¹³, Mikhail V. Volkonskiy¹⁴, Viktorya V. Mikhalyuk¹⁵, Ruslan A. Zykov^{16,17}, Yulia V. Anzhiganova^{16,17}, Magomed A. Gusniev¹⁸, Elena N. Igumnova¹⁹, Svetlana V. Kuzmicheva²⁰, Ilya A. Pokataev¹, Anna S. Olshanskaya¹, Natalia I. Pervakova²¹, Elvira L. Parsadanova²², Tatyana A. Sannikova²³, Alexandr A. Bystrov¹⁴, Daria M. Dubovichenko²⁴, Miliausha R. Mukhitova²⁵, Viacheslav A. Chubenko²⁶, Konstantin A. Shkret²⁷, Mariya N. Gorshenina²⁸, Mavzhuda K. Davlatova²⁵, Alina E. Kosareva²⁹, Olga A. Lutoshkina¹⁹, Oxana A. Maslova³⁰, Maria V. Makhnutina³¹, Anna V. Mishina³², Makhabbat Zh. Murzalina³³, Oksana A. Podyacheva³⁴, Sergey A. Kalinin^{35,36}, Ovsep A. Mailyan³, Alfiya R. Safarova²⁵, Ksenia O. Semenova³⁷, Mariya A. Strokova³⁸, Ekaterina Yu. Urashkina³⁷, Olesya S. Shmygina³⁹

¹Moscow City Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia;

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

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

⁴Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia;

⁵Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

⁶Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

⁷Tula Regional Clinical Oncologic Dispensary, Tula, Russia;

⁸Tver Regional Clinical Oncologic Dispensary, Tver, Russia;

⁹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

¹⁰Yakutsk Republican Oncologic Dispensary, Yakutsk, Russia;

¹¹Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;

¹²Novokuznetsk Branch of Rappoport Kuzbass Clinical Oncologic Dispensary, Novokuznetsk, Russia;

¹³Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

¹⁴Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department, Istra, Krasnogorsk, Russia;

¹⁵Nizhnevartovsk Oncologic Dispensary, Nizhnevartovsk, Russia;

¹⁶Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

¹⁷Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary, Krasnoyarsk, Russia;

¹⁸Republican Oncology Center, Makhachkala, Russia;

¹⁹Perm Regional Oncologic Dispensary, Perm, Russia;

²⁰Moscow Regional Oncologic Dispensary, Balashikha, Russia;

²¹Rappoport Kuzbass Clinical Oncologic Dispensary, Kemerovo, Russia;

²²Sakhalin Regional Oncologic Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

Информация об авторах / Information about the authors

Подъячева Оксана Андреевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №2 ГУЗ ОКОД. E-mail: doc_ox@mail.ru

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

Маилян Овсеп Арапатович – врач-уролог отд-ния онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-9787-8842

Сафарова Альфия Риядовна – зав. дневным стационаром №3 (г. Альметьевск) ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». E-mail: alfiya70@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2988-3746

Семенова Ксения Олеговна – врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ. E-mail: semenowa.xenya2016@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-0764-7790

Строкова Мария Александровна – онколог высшей категории, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГБУЗ РК «КРОКД им. В.М. Ефетова». E-mail: strokovamaria@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3360-3401

Урашкина Екатерина Юрьевна – врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ. E-mail: U_Kate_1992@mail.ru; ORCID: 0009-0003-5085-5138

Шмыгина Олеся Станиславовна – врач-онколог, зав. отд-нием химиотерапии ООО МЦ «Лотос». E-mail: iva8439@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-4875-3203

Oksana A. Podyacheva – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: doc_ox@mail.ru

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

Ovsep A. Mailyan – urologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-9787-8842

Alfiya R. Safarova – Department Head, Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. E-mail: alfiya70@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2988-3746

Ksenia O. Semenova – oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: semenowa.xenya2016@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-0764-7790

Mariya A. Strokova – Department Head, Efetov Crimean Republican Oncologic Clinical Dispensary. E-mail: strokovamaria@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3360-3401

Ekaterina Yu. Urashkina – oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: U_Kate_1992@mail.ru; ORCID: 0009-0003-5085-5138

Olesya S. Shmygina – oncologist, Lotos Medical Center LLC. E-mail: iva8439@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-4875-3203

²³Perm Regional Hospital, Perm, Russia;

²⁴Arkhangelsk Clinical Oncologic Dispensary, Arkhangelsk, Russia;

²⁵Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

²⁶Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncological), Saint Petersburg, Russia;

²⁷Central City Clinical Hospital No. 24, Ekaterinburg, Russia;

²⁸Republican Oncologic Dispensary, Yoshkar-Ola, Russia;

²⁹Multidisciplinary Clinical Medical Center „Medical City“, Tyumen, Russia;

³⁰Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, Russia;

³¹Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary, Samara, Russia;

³²Sverdlovsk Regional Oncologic Dispensary, Ekaterinburg, Russia;

³³Orenburg Regional Clinical Oncologic Dispensary, Orenburg, Russia;

³⁴Regional Clinical Oncologic Dispensary, Ulyanovsk, Russia;

³⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³⁶Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³⁷Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

³⁸Efetov Crimean Republican Oncologic Clinical Dispensary, Simferopol, Russia;

³⁹Lotos Medical Center LLC, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the safety and toxicity of lenvatinib with pembrolizumab in unselected patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).

Materials and methods. The Russian phase IV observational study included 151 patients with advanced RCC who received lenvatinib with pembrolizumab in a standard dose regimen in 36 clinical centers of the Russian Federation. Most patients were diagnosed with clear cell RCC (n=145, 96.0%), with synchronous (n=77, 51.0%) metastases of more than one location (n=111, 73.5%), removed primary tumor (n=98, 64.9%) and were classified into intermediate and poor IMDC prognostic groups (n=111, 73.5%). Median follow-up was 9.6 (1–68) months.

Results. Any adverse events (AEs) were noted in 109 (72.2%), grade ≥ 3 AEs – in 26 (17.2%), serious AEs – in 9 (6.0%) of 151 patients. There were no deaths caused by AEs. AEs were an indication for lenvatinib dose reduction in 32 (21.2%), a dose interruptions in lenvatinib treatment in 21 (13.9%), and lenvatinib discontinuation in 2 (1.3%) cases. A dose interruptions in pembrolizumab therapy due to AEs was necessary in 15 (9.9%) cases. Both combination drugs were discontinued due to toxicity in 10 (6.6%) cases. AEs were assessed as immune-mediated in 24 (15.9%) patients (grade 3–4 – n=7, 4.6%) and required the prescription of high doses of glucocorticosteroids in 2 (1.3%) patients.

Conclusions. A Russian observational study confirmed the acceptable safety profile of lenvatinib plus pembrolizumab therapy in patients with advanced RCC.

Keywords: renal cell cancer, lenvatinib, pembrolizumab, safety, toxicity

For citation: Volkova MI, Kalpinskiy AS, Goncharova OA, Menshikov KV, Karabina EV, Dergunov AS, Polshina NI, Alexandrova EN, Lebedinets AA, Panov AK, Sultanbaev AV, Usynin EA, Volkonskiy MV, Mikhalyuk VV, Zykov RA, Anzhiganova YuV, Gusniev MA, Igumnova EN, Kuzmicheva SV, Pokataev IA, Olshanskaya AS, Pervakova NI, Parsadanova EL, Sannikova TA, Bystrov AA, Dubovichenko DM, Mukhitova MR, Chubenko VA, Shkret KA, Gorshenina MN, Davlatova MK, Kosareva AE, Lutoshkina OA, Maslova OA, Makhnutina MV, Mishina AV, Murzalina MZh, Podyacheva OA, Kalinin SA, Mailyan OA, Safarova AR, Semenova KO, Strokova MA, Urashkina EYu, Shmygina OS. Toxicity and safety of the combination of lenvatinib with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: The Russian phase IV observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):39–47. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202629

Введение

Неоперабельный местно-распространенный и диссеминированный почечноклеточный рак (ПКР) является показанием к проведению лекарственной противоопухолевой терапии. В настоящее время режимы выбора для 1-й линии лечения распространенного рака почки – это комбинации, основанные на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа [1, 2]. Одним из режимов, рекомендованных для терапии у ранее не леченных больных ПКР, является леватиниб с пембролизумабом. Эффективность и безопасность данной комбинации доказана в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы CLEAR, сравнивавшем иммунотаргетную терапию с монотерапией сунитинибом, и которое показало значимое преимущество леватиниба с пембролизумабом в отношении общей (ОВ) и беспрогрессивной (БПВ) выживаемости и частоты объективного (ЧОО), в том числе полного, ответа на лечение. Частота нежелательных явлений (НЯ) 3-й степени на фоне иммунотаргетной терапии составила 82,4%, наиболее частыми проявлениями тяжелой токсичности являлись артериальная гипертензия (АГ) и диарея [3].

Для оценки эффективности и безопасности леватиниба с пембролизумабом у неоперированных пациентов с распространенным ПКР инициировано российское наблюдательное

исследование IV фазы. Публикация отражает данные по токсичности и безопасности данной комбинации у больных, получающих лечение в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В наблюдательном исследовании приняли участие 36 клинических центров Российской Федерации. Сбор данных производили с 5 февраля 2018 г. по 16 октября 2023 г. Критериями включения в исследование служили возраст 18 лет и старше, морфологически подтвержденный диагноз распространенного ПКР и назначение пациенту пембролизумаба с леватинибом. Критериями исключения являлись противопоказания для назначения пембролизумаба и/или леватиниба, указанные в инструкциях¹. Первичной целью исследования служила БПВ. Вторичные цели включали ОВ, ЧОО и длительность ответа, частоту и длительность контроля над опухолью, а также токсичность и профиль безопасности леватиниба с пембролизумабом. Обследование пациентов производили в соответствии с принятой в каждом центре практикой. Терапию леватинибом с пембролизумабом проводили согласно инструкциям по применению препаратов¹. Использование дополнительных методов обследования и другой терапии не предусматривалось.

В исследование включили 151 пациента. Медиана возраста составила 59 (20–76) лет, доминировали мужчины (n=106, 70,2%).

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата леватиниб. Регистрационный номер: ЛПИ-003398-060720. Инструкция по медицинскому применению препарата пембролизумаб. Регистрационный номер: ЛПИ-008684, 2022.

Сниженный соматический статус (<80% по шкале Карновского) на момент старта терапии левватинибом с пембролизумабом имел 41 (27,2%) пациент. Преобладали больные светлоклеточным ПКР (n=145, 96,0%) с синхронными (n=77, 51,0%) метастазами более чем одной локализацией (n=111, 73,5%) и удаленной первичной опухолью (n=98, 64,9%). Среди локализаций метастазов доминировали легкие (n=96, 63,6%), лимфоузлы (n=74, 79,0%) и кости (n=49, 32,5%). До начала иммунотаргетного лечения в группу благоприятного прогноза по шкале IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [4] классифицированы 40 (26,5%) больных, промежуточного – 80 (53,0%) и неблагоприятного прогноза – 31 (20,5%) пациент.

Предшествующую системную противоопухолевую терапию получали 14 (9,3%) больных (от 1 до 4-й линии), 137 (90,7%) пациентам лекарственное лечение ранее не проводили.

Всем больным назначали левватиниб в стартовой дозе 20 мг/сут перорально и пембролизумаб в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед в виде внутривенной инфузии. В 148 (98,0%) случаях терапию проводили до прогрессирования или непереносимой токсичности, в 3 (2,0%) наблюдениях терапия пембролизумабом прекращена через 2 года после старта, пациенты продолжали лечение левватинибом в монорежиме. При медиане наблюдения за всеми больными 9,6 (1–68) мес 106 (70,2%) пациентов продолжают терапию, 45 (29,8%) больных прекратили лечение: по причине смерти (n=22, 8,3%), прогрессирования (n=15, 5,6%), непереносимой токсичности (n=4, 1,5%) или другим причинам, включавшим отказ от лечения и отсутствие препаратов (n=4, 1,5%). Медиана продолжительности терапии во всей популяции исследования составила 9,5 (1–64) мес: у завершивших лечение пациентов – 9,8 (1–48) мес, у продолжающих терапию больных – 9,4 (1–64) мес.

Медицинские данные пациентов формализованы в виде электронных таблиц. НЯ считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала терапии. У всех пациентов регистрировали НЯ начиная с 1-го дня терапии до окончания периода наблюдения и оценивали их степень тяжести по классификации CTCAE (Common terminology criteria for adverse events) v. 4.0 [5].

Результаты

НЯ отмечены у 109 (72,2%) пациентов, НЯ≥3-й степени – у 26 (17,2%), серьезные НЯ – у 9 (6,0%) из 151 участника исследования. Смертей, обусловленных токсичностью, не зарегистрировано ни в одном случае. НЯ были показанием к редукции дозы левватиниба в 32 (21,2%) наблюдениях, перерывы в лечении левватинибом потребовались у 21 (13,9%) больного, отмена левватиниба – у 2 (1,3%) пациентов. Перерыв в терапии пембролизумабом в связи с НЯ оказался необходим в 15 (9,9%) случаях. Оба препарата комбинации отменены из-за проявлений токсичности в 10 (6,6%) наблюдениях (табл. 1).

На фоне терапии левватинибом с пембролизумабом чаще всего регистрировались неврологические (n=71, 47,0%), сердечно-сосудистые (n=70, 46,4%) и кожные НЯ (n=33, 21,9%). Менее чем у 20% пациентов отмечалось развитие гастроинтестинальной токсичности (n=30, 19,9%) и связанных с лечением эндокринопатий (n=27, 17,9%). Гораздо реже встречались проявления печеночной (n=12, 7,9%) и почечной (n=10, 6,6%) токсичности, очень редко – костно-мышечные (n=2, 2,0%) и легочные (n=2, 1,3%) НЯ.

Наиболее частым неврологическим проявлением токсичности являлась утомляемость (n=58, 38,4%), которую считали отдельным НЯ после исключения других причин, потенциально способных вызвать данный симптом. Остальные неврологические НЯ регистрировались редко и включали диссомнию (n=2, 1,3%), периферическую нейропатию (n=2, 1,3%), миастению (n=2, 1,3%), не имеющий органической причины болевой синдром (n=2, 1,3%) и потерю сознания (n=1, 0,7%).

Среди сердечно-сосудистых НЯ доминировала АГ (n=65, 43,0%). В структуре кардиологических проявлений токсичности фигурировали кардиомиопатия (n=2, 1,3%), острый инфаркт миокарда – ОИМ (n=2, 1,3%) и острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК (n=2, 1,3%).

Таблица 1. Безопасность терапии левватинибом с пембролизумабом у 151 пациента с распространенным ПКР
Table 1. Safety of therapy with lenvatinib and pembrolizumab in 151 patients with advanced renal cell carcinoma (RCC)

Показатели безопасности	Пациенты	
	n	%
Любые НЯ	109	72,2
Тяжелые НЯ	26	17,2
Серьезные НЯ	9	6,0
Смерть из-за НЯ	0	0,0
Редукция дозы левватиниба	32	21,2
на 1 уровень	21	13,9
на 2 уровня	5	3,3
на 3 уровня	6	4,0
Перерыв в лечении левватинибом	21	13,9
Медиана длительности перерыва в лечении левватинибом (min–max), дни	10 (1–89)	
Отмена только левватиниба из-за НЯ	2	1,3
Перерыв в лечении пембролизумабом из-за НЯ	15	9,9
Медиана длительности перерыва в лечении пембролизумабом (min–max), дни	12 (1–89)	
Отмена только пембролизумаба из-за НЯ	0	0,0
Отмена комбинации из-за НЯ	10	6,6

Наиболее распространенным осложнением со стороны кожи и слизистых была сыпь (n=17, 11,3%). Сухость кожи (n=7, 4,6%), ладонно-подошвенный синдром – ЛПС (n=3, 2,0%) и зуд (n=2, 1,3%) отмечались гораздо реже. У 7 (4,6%) пациентов зарегистрирован стоматит.

Среди проявлений токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта доминировала диарея (n=22, 14,6%). Другие гастроинтестинальные НЯ отмечались редко и включали тошноту и рвоту (n=3, 2,0%), сухость во рту (n=3, 2,0%), снижение массы тела (n=3, 2,0%), запор (n=2, 1,3%), утрату аппетита (n=1, 0,7%) и панкреатит (n=1, 0,7%).

Самой распространенной эндокринопатией, связанной с лечением, являлся гипотиреоз (n=22, 14,6%), гораздо реже регистрировались случаи гипертиреоза (n=2, 1,3%) и манифестации сахарного диабета (n=3, 2,0%).

У 12 (7,9%) пациентов развился лекарственный гепатит, сопровождавшийся повышением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 10 (6,6%) наблюдениях и эскалацией уровня билирубина в 5 (3,3%).

Почечная токсичность зарегистрирована у 10 (6,6%) пациентов и проявлялась повышением уровня креатинина сыворотки крови во всех случаях. Легочная токсичность проявлялась развитием пульмонита и отмечена в 2 (1,3%) наблюдениях. Костно-мышечные НЯ включали миалгию у 2 (1,3%) и артрит у 1 (0,7%) пациента.

Самыми частыми НЯ, достигшими 3–4-й степени тяжести, оказались АГ (n=16, 10,6%) и диарея (n=4, 2,6%). Редкими (≤2%) тяжелыми проявлениями токсичности, ассоциированными с иммунотаргетной терапией, являлись ОИМ, ОНМК, кардиомиопатия, пульмонит, почечная и печеночная токсичность, утомляемость, диссомния, сыпь, ЛПС и стоматит. К серьезным НЯ относились ОИМ, ОНМК, АГ и пульмонит (табл. 2).

Среди лабораторных отклонений, зарегистрированных на фоне лечения, фигурировали повышение уровней АЛТ и/или АСТ, билирубина, гипергликемия, повышение амилазы, липазы и нейтропения. Третьей степени тяжести достигло повышение уровней трансаминаз и билирубина, остальные лабораторные отклонения относились к 1–2-й степени тяжести (табл. 3).

НЯ расценены как иммуноопосредованные (ИОНЯ) у 24 (15,9%) пациентов (3–4-я степень тяжести у 7 участников, 4,6%). ИОНЯ включали кожные, почечные НЯ, гипотиреоз

Таблица 2. НЯ на фоне терапии левватинибом с пембролизумабом у 151 пациента с распространенным ПКР
Table 2. Adverse events (AEs) during therapy with lenvatinib and pembrolizumab in 151 patients with advanced RCC

НЯ	Пациенты (n=151)			
	все степени		3–4-я степень	
	n	%	n	%
Неврологические	71	47,0	2	1,3
Утомляемость	58	38,4	1	0,7
Бессонница	2	1,3	1	0,7
Нейропатия	2	1,3	0	0,0
Потеря сознания	1	0,7	0	0,0
Болевой синдром, нет связи с ПКР	2	1,3	0	0,0
Миастения	1	0,7	0	0,0
Сердечно-сосудистые	70	46,4	20	13,2
АГ	65	43,0	16	10,6
Кардиомиопатия	3	2,0	2	1,3
Инфаркт	3	2,0	3	2,0
Инсульт	3	2,0	3	2,0
Со стороны кожи и слизистых	33	21,9	3	2,0
Сыпь	17	11,3	1	0,7
ЛПС	3	2,0	1	0,7
Зуд	2	1,3	0	0,0
Сухость кожи	7	4,6	0	0,0
Стоматит	7	4,6	1	0,7
Гастроинтестинальные	30	19,9	4	2,6
Тошнота, рвота	3	2,0	0	0,0
Диарея	22	14,6	4	2,6
Запор	2	1,3	0	0,0
Снижение аппетита	1	0,7	0	0,0
Снижение массы тела	3	2,0	0	0,0
Сухость во рту	3	2,0	0	0,0
Панкреатит	1	0,7	0	0,0
Эндокринные	27	17,9	1	0,7
Гипотиреоз	22	14,6	1	0,7
Гипертиреоз	2	1,3	0	0,0
Манифестация сахарного диабета	3	2,0	0	0,0
Печеночные	12	7,9	2	1,3
Почечные	10	6,6	4	2,6
Костно-мышечные	3	2,0	0	0,0
Артрит	1	0,7	0	0,0
Миалгия	2	1,3	0	0,0
Легочные	2	1,3	2	1,3
Пулumonит	2	1,3	2	1,3

и гипертиреоз, гепатиты, пульмониты, миокардиты, колиты, нейропатии/радикулопатии, миозиты и миастению (табл. 4). Назначение глюкокортикостероидов (ГКС) потребовалось 6 (4,0%) пациентам, в том числе в высоких дозах (>40 мг/кг/сут из расчета эквивалента преднизолона) 2 (1,3%) больным.

Сроки манифестации разных видов токсичности варьировали. Раньше всего реализовались неврологические (медиана интервала от старта терапии до манифестации симптомов – 5,1 сут), гастроинтестинальные (медиана интервала – 5,9 сут), кожные (медиана интервала – 6,2 сут) и кардиологические НЯ (медиана интервала – 6,9 сут).

Рис. 1. Сроки манифестации и регрессии НЯ на фоне терапии левватинибом с пембролизумабом у 151 пациента с распространенным ПКР.
Fig. 1. Timing of onset and resolution of AEs during therapy with lenvatinib and pembrolizumab in 151 patients with advanced RCC.

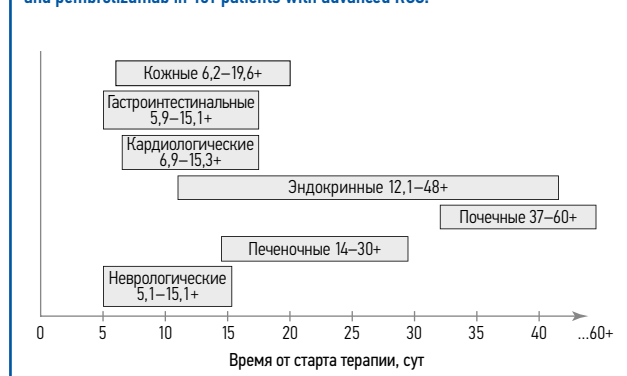


Таблица 3. Лабораторные отклонения на фоне терапии левватинибом с пембролизумабом у 151 пациента с распространенным ПКР
Table 3. Laboratory abnormalities during therapy with lenvatinib and pembrolizumab in 151 patients with advanced RCC

Лабораторные отклонения	Пациенты (n=151)	
	все, n (%)	3–4-я степень тяжести, n (%)
Повышение уровней АЛТ и/или АСТ	10 (6,6)	2 (1,3)
Повышение уровня билирубина	5 (3,3)	1 (0,7)
Гипергликемия	3 (2,0)	0 (0,0)
Повышение уровня амилазы	1 (0,7)	0 (0,0)
Повышение уровня липазы	1 (0,7)	0 (0,0)
Нейтропения	1 (0,7)	0 (0,0)

Таблица 4. НЯ на фоне терапии левватинибом с пембролизумабом у 151 пациента с распространенным ПКР
Table 4. AEs during therapy with lenvatinib and pembrolizumab in 151 patients with advanced RCC

Иммуноопосредованные НЯ	Пациенты (n=151)	
	n (%)	3–4-я степень тяжести, n (%)
Все	24 (15,9)	7 (4,6)
Кожные	3 (2,0)	0 (0,0)
Нефрит	3 (2,0)	3 (2,0)
Нейропатия/радикулопатия	3 (2,0)	0 (0,0)
Гипотиреоз	2 (1,3)	0 (0,0)
Гипертиреоз	2 (1,3)	0 (0,0)
Гепатит	2 (1,3)	0 (0,0)
Миозит	2 (1,3)	0 (0,0)
Пулumonит	2 (1,3)	2 (1,3)
Миокардит	2 (1,3)	2 (1,3)
Колит	1 (0,7)	0 (0,0)
Миастения	1 (0,7)	0 (0,0)

Эндокринные, печеночные и почечные проявления токсичности появлялись в более поздние сроки (медиана интервала от начала терапии до реализации проявлений – 12,1, 14 и 37 сут соответственно). Медиана сроков регрессии НЯ не достигнута ни для одного из видов зарегистрированной токсичности (рис. 1).

Лекарственные препараты для коррекции НЯ применяли у 44 (29,1%) пациентов, 30 (19,9%) больных получали корректирующую терапию более чем одним лекарственным средством. Чаще всего использовали гипотензивные препараты, лоперамид и L-Тироксин.

Дискуссия

Комбинация ингибитора белка программируемой клеточной смерти лимфоцитов-1 (PD-1) пембролизумаба и мультикиназного высокоаффинного тирозинкиназного ингибитора ленватиниба, направленная на реиндукцию Т-клеточного противоопухолевого иммунного ответа и подавление опухолевого ангиогенеза, продемонстрировала высокую эффективность при распространенном ПКР в РКИ III фазы CLEAR. По сравнению с предшествующим стандартом 1-й линии терапии сунитинибом иммунотаргетная комбинация достоверно увеличивала ОВ (отношение рисков 0,79, 95% доверительный интервал 0,63–0,99), БПВ (отношение рисков 0,47; 95% доверительный интервал 0,38–0,57), а также ЧОО с 36,7 до 71,3% [6].

Тирозинкиназный ингибитор ленватиниб, блокирующий рецепторы ростовых факторов, обуславливает развитие НЯ, по сути, являющихся следствием нарушения микроциркуляции в тканях и органах. Редукция капиллярного кровотока способна привести к манифестации АГ, появлению диареи, изменений кожи и слизистых, гипотиреоза, а также повреждению почечного эпителия и гепатоцитов [7]. Пембролизумаб, ингибируя PD-1 на поверхности Т-клеток, не только восстанавливает противоопухолевый иммунный ответ, но и частично блокирует распознавание собственных клеток иммунной системой, создавая условия для реализации ИОНЯ. Аутоиммунное воспаление может развиваться в любых тканях и органах, однако наиболее частыми мишенями иммуноопосредованных реакций являются кожа, желудочно-кишечный тракт и железы внутренней секреции, прежде всего – щитовидная железа [8]. Сочетание препаратов разных фармакологических групп обеспечивает комбинированный профиль токсичности данного лекарственного режима и требует внимания к его безопасности.

В регистрационном исследовании при медиане длительности терапии ленватинибом с пембролизумабом 17 мес НЯ зарегистрированы у 99,7% пациентов и достигли 3–5-й степени тяжести в 82,4% случаев. Проявления токсичности потребовали перерывов в лечении ленватинибом, пембролизумабом или обоими препаратами у 78,4% больных, редукция дозы ленватиниба – в 68,8% наблюдений, отмены терапии – в 37,2% случаев (ленватинибом – 25,6%, пембролизумабом – 28,7%, обоими препаратами – 13,4%) [3]. В российском исследовании IV фазы, включившем 151 пациента, которые получали пембролизумаб с ленватинибом в 1-й (90,7%) и последующих (9,3%) линиях терапии в среднем в течение 9,5 мес, профиль безопасности комбинации оказался более благоприятным: НЯ зарегистрированы у 72,2% больных при частоте токсичности 3–4-й степени 17,2%. Редукция дозы ленватиниба потребовалась 21,2% пациентов, перерыв в терапии ленватинибом и пембролизумабом – 13,9 и 9,9%, отмена ленватиниба, пембролизумаба или обоих препаратов – 1,3, 0,0 и 6,6% больных соответственно. Расхождение данных наблюдательного исследования с результатами регистрационного РКИ, вероятно, обусловлено меньшей частотой визитов к врачу, более низким качеством репортирования симптомов, а также сложностями объективизации и графирования жалоб в условиях реальной клинической практики. Тем не менее относительно невысокая частота редукций дозы ленватиниба, перерывов в лечении и отмен терапии, несомненно, свидетельствует о приемлемой переносимости комбинации.

В наблюдательном исследовании самыми частыми НЯ являлись АГ (43,0%), утомляемость (38,4%), диарея (14,6%), гипотиреоз (14,6%) и сыпь (11,3%). Остальные проявления токсичности репортировались с частотой менее 10%. Ранее не описанных на фоне терапии ленватинибом с пембролизумабом НЯ и лабораторных отклонений не зарегистрировано. В РКИ III фазы CLEAR наиболее распространенными НЯ были диарея (61,4%), АГ (55,4%), гипотиреоз (47,2%), снижение аппетита (40,3%) и слабость (40,1%). Среди проявлений токсичности, частота которых превышала 20%, фигурировали тошнота и рвота, стоматит, дисфония, снижение массы тела,

протеинурия, ЛПС, артралгия, запоры и сыпь [3]. Обращает на себя внимание, что в реальной клинической практике более качественно регистрировались НЯ, подлежащие объективной оценке, входящей в стандарт физикального обследования (АГ, сыпь). Проявления токсичности, репортируемые пациентом (диарея, тошнота и рвота, снижение аппетита), а также требующие выполнения дополнительных тестов (оценка уровня тиреотропного гормона – ТТГ), диагностировались реже.

Самым частым лабораторным отклонением в наблюдательном исследовании являлось повышение уровней трансаминаз сыворотки крови (6,6%), повышение липазы отмечено только в 1 (0,7%) случае. В РКИ наибольшей частоты достигло повышение уровня ТТГ, амилазы и липазы, которые не входят в стандартную панель анализов крови, выполняемую в рутинной практике [3].

В наблюдательном исследовании частота ИОНЯ составила 15,9%, включая 4,6% аутоиммунных реакций 3–4-й степени тяжести, к которым относились нефрит (n=3), пульмонит (n=2) и миокардит (n=2). В РКИ III фазы CLEAR частота НЯ, представляющих интерес для терапии пембролизумабом, отмечена у 60,8% пациентов, включая 14,8% случаев тяжелых проявлений токсичности. Необходимо подчеркнуть, что авторы не дифференцировали аутоиммунный и ленватиниб-индуцированный гипотиреоз. При этом общая частота гипотиреоза, диагностированного на основании повышения уровня ТТГ, достигла 47,2%. Из других характерных для пембролизумаба НЯ чаще всего регистрировались гипертиреоз (8,0%), пульмонит (5,4%) и надпочечниковая недостаточность (5,1%). Тяжелые проявления кожной токсичности (5,1%) по причине, изложенной выше, также автоматически относили к НЯ интереса без дифференциации их возможной этиологии [3].

Авторами регистрационного исследования не опубликованы сроки реализации НЯ. По данным наблюдательного исследования, раньше всего (в течение 1-й недели после старта терапии) появляются симптомы неврологических, гастроинтестинальных, кожных и кардиологических проявлений токсичности. Эндокринопатии и печеночные НЯ реализуются со 2-й недели лечения, а нефротоксичность проявляется после завершения 1-го цикла терапии. При медиане наблюдения 9,6 мес медиана времени до регрессии НЯ не достигнута. Эти показатели не противоречат ранее опубликованным данным [9].

Ожидая, с учетом спектра токсичности, для коррекции НЯ в реальной клинической практике чаще всего требовалось назначение антигипертензивных препаратов, лоперамида и гормонозаместительной терапии. С целью купирования ИОНЯ ГКС применялись только у 4,0% пациентов (в высоких дозах – у 1,3% больных). Следует подчеркнуть, что, по данным ретроспективного исследования (n=413), обоснованное назначение ГКС для коррекции аутоиммунных реакций на фоне терапии ингибиторами контрольных точек не приводит к снижению ОВ [10].

Заключение

Российское наблюдательное исследование подтвердило приемлемый профиль безопасности терапии ленватинибом с пембролизумабом у пациентов с распространенным ПКР. Частота НЯ, зарегистрированных на фоне терапии, составила 72,2%, включая 17,2% тяжелых проявлений токсичности. ИОНЯ развились в 15,9% случаев и достигли 3–4-й степени тяжести у 4,6% больных. Профиль токсичности комбинации соответствует ранее опубликованным данным. Новых сигналов по безопасности не получено. Самыми частыми тяжелыми НЯ являлись АГ и диарея. Ранее выявление и своевременная коррекция проявлений токсичности позволяло продолжать терапию 98,5% пациентам. Спектр НЯ, специфичных для иммунотаргетной терапии, требует дополнения схемы мониторинга пациентов, получающих ленватиниб с пембролизумабом, регулярной оценкой уровней ТТГ, АЛТ, АСТ, билирубина и амилазы сыворотки крови.

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. М.И. Волкова, А.С. Калпинский, О.А. Гончарова, К.В. Меншиков, Е.В. Карабина, А.С. Дергунов, Н.И. Польшина, Е.Н. Александрова, А.А. Лебединец, А.К. Панов, А.В. Султанбаев, Е.А. Усынин, М.В. Волконский, В.В. Михалюк, Р.А. Зуков, Ю.В. Анжиганова, М.А. Гусниев, Е.Н. Игумнова, С.В. Кузьмичева, И.А. Pokataev, А.С. Ольшанская, Н.И. Первакова, Э.Л. Парсаданова, Т.А. Санникова, А.А. Быстров, Д.М. Дубовиченко, М.Р. Мухитова, В.А. Чубенко, К.А. Шкрет, М.Н. Горшенина, М.К. Давлатова, А.Е. Косарева, О.А. Лутошкина, О.А. Маслова, М.В. Махнутина, А.В. Мишина, М.Ж. Мурзалина, О.А. Подъячева, С.А. Калинин, О.А. Маилан, А.Р. Сафарова, К.О. Семенова, М.А. Строкова, Е.Ю. Урашкина, О.С. Шмыгина – сбор данных и участие в написании текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. M.I. Volkova, A.S. Kalpinskiy, O.A. Goncharova, K.V. Menshikov, E.V. Karabina, A.S. Dergunov, N.I. Polshina, E.N. Alexandrova, A.A. Lebedinets, A.K. Panov, A.V. Sultanbaev, E.A. Usynin, M.V. Volkonskiy, V.V. Mikhalyuk, R.A. Zykov, Yu.V. Anzhiganova,

M.A. Gusniev, E.N. Igumnova, S.V. Kuzmicheva, I.A. Pokataev, A.S. Olshanskaya, N.I. Pervakova, E.L. Parsadanova, T.A. Sannikova, A.A. Bystrov, D.M. Dubovichenko, M.R. Mukhitova, V.A. Chubenko, K.A. Shkret, M.N. Gorshenina, M.K. Davlatova, A.E. Kosareva, O.A. Lutoshkina, O.A. Maslova, M.V. Makhnutina, A.V. Mishina, M. Zh. Murzalina, O.A. Podyacheva, S.A. Kalinin, O.A. Mailyan, A.R. Safarova, K.O. Semenova, M.A. Strokova, E.Yu. Urashkina, O.S. Shmygina – data collection and participation in writing the text of the article.

Источник финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений. Авторы несут полную ответственность за содержание и редактирование публикации.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration. This publication was supported by company Eisai. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion. The authors are solely responsible for the content and editing of the publication.

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. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):579–88 [Volkova MI, Alekseev BI, Gladkov OA, et al. *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu pochechnokletchnogo raka. Malignant Tumours*. 2022;12(3s2-1):579–88 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. Version 1.2024 – June 21, 2023. Available at: ef859f09-bbdb-4f93-a071-813955f982bd.pdf (raghavhealthcare.in). Accessed: 15.12.2023.
3. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1289–300. DOI:10.1056/NEJMoa2035716
4. International mRCC Database Consortium. Available at: https://www.imdconline.com/ Accessed: 15.12.2023.
5. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf. Accessed: 15.12.2023.
6. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Final prespecified overall survival analysis of CLEAR: 4-year follow-up of lenvatinib plus pembrolizumab vs sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. ASCO Annual Meeting. Abstract 4502. Presented June 5, 2023.
7. Cabanillas ME, Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Semin Oncol*. 2019;46(1):57–64. DOI:10.1053/j.seminoncol.2018.11.004
8. König D, Läubli H. Mechanisms of Immune-Related Complications in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Pharmacology*. 2021;106(3–4):123–36. DOI:10.1159/000509081
9. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther*. 2017;6:51–71. DOI:10.2147/ITT.S141577
10. De Giglio A, Mezquita L, Auclin E, et al. Impact of Intercurrent Introduction of Steroids on Clinical Outcomes in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients under Immune-Checkpoint Inhibitors (ICI). *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2827. DOI:10.3390/cancers12102827

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.01.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Наследственные формы злокачественных новообразований молочных желез: прогноз, скрининг и профилактика. Обзор литературы

А.В. Султанбаев^{1,2✉}, И.В. Колядина^{3,4}, И.Р. Гилязова², А.Ф. Насретдинов¹,

Ш.И. Мусин¹, Н.И. Султанбаева¹, К.В. Меньшиков^{1,2}

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Носители герминальных мутаций подвергаются высокому риску развития злокачественных новообразований, для которых характерны ранний возраст манифестации, агрессивное течение и высокий риск рецидива. Активное внедрение медико-генетического тестирования среди таргетной популяции потенциальных носителей герминальных мутаций позволит оптимизировать программы первичной профилактики, скрининга и лечебных подходов. Первичная профилактика (удаление органов-мишеней) при носительстве *BRCA1/2*-мутации должна учитывать соотношение пользы и риска, а разработка программ скрининга – ранний возраст манифестации заболевания, высокую плотность молочных желез у молодых женщин и преобладание агрессивных биологических подтипов заболевания, что требует более интенсифицированных программ скрининга в данной популяции. Патогенетическая адъювантная терапия олапарибом не только значительно снижает риск рецидива и смерти у больных ранним BRCA-ассоциированным раком молочной железы, но и может помочь предотвратить развитие вторых злокачественных новообразований.

Ключевые слова: рак молочной железы, герминальные мутации генов *BRCA1/2*, скрининг рака молочной железы, профилактическая мастэктомия, первичная профилактика рака молочной железы, адъювантная терапия олапарибом

Для цитирования: Султанбаев А.В., Колядина И.В., Гилязова И.Р., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В. Наследственные формы злокачественных новообразований молочных желез: прогноз, скрининг и профилактика. Обзор литературы. Современная Онкология. 2024;26(1):48–55. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202656

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

В течение последних лет за счет актуализации проблемы раннего выявления онкопатологии среди здорового населения растет потребность в генетическом консультировании на носительство герминальных мутаций (ГМ). Особое положение занимают наследственные формы рака молочной железы (РМЖ), часто ассоциированные с ГМ в генах *HRD*, отвечающих за гомологичную репарацию ДНК. Выявление ГМ в генах *HRD* помогает не только оценить прогностическую эффективность противоопухолевой терапии, но и определить группу риска среди родственников пациента. Отмечено, что у носителей ГМ наблюдается высокий риск развития злокачественных новообразований – ЗНО [1], который проявляется в виде наследственного ракового синдрома. У носителей ГМ отмечается повышенный риск развития агрессивных типов РМЖ, характеризующихся ранним возрастом манифестации, быстрым ростом и высокой частотой запущенности по сравнению с ЗНО в общей популяции. Многие ЗНО, ассоциированные с мутациями в генах *HRD*,

имеют чувствительность к терапии PARP [поли(АДФ-рибоза)-полимеразы] ингибиторами [1–4].

Отягощенный семейный анамнез среди родственников I и II поколения может являться причиной молекулярно-генетического тестирования здоровых индивидов. В настоящее время большое количество ГМ идентифицированы и продолжают выявляться у жителей различных стран и регионов проживания, что позволяет выделять группы риска с учетом популяционных особенностей. Особый интерес представляют наиболее изученные гены *BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, *CHEK2*, *CDH1*, *STK11*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIPI* и др. [1–4].

Широкое внедрение молекулярно-генетических методов исследований позволяет не только сформировать профиль генетических нарушений среди определенных этнических групп и территорий проживания населения, но и определить прогностические маркеры предрасположенности к онкологическим болезням. Поиск в здоровой популяции

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Султанбаев Александр Валерьевич** – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД, доц. каф. педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

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

Гилязова Ирина Ришатовна – канд. биол. наук, доц. каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики УФИЦ РАН. ORCID: 0000-0001-9499-5632

✉ **Alexander V. Sultanbaev** – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

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

Irina R. Gilyazova – Cand. Sci. (Biol.), Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0001-9499-5632

Hereditary forms of breast malignant neoplasms: prognosis, screening and prevention. A review

Alexander V. Sultanbaev^{1,2✉}, Irina V. Kolyadina^{3,4}, Irina R. Gilyazova², Ainur F. Nasretdinov¹, Shamil I. Musin¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2}

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

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

⁴Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Carriers of germinal mutations are at high risk of developing malignant neoplasms, characterized by an early age of manifestation, an aggressive course, and a high risk of recurrence. The wide introduction of medical genetic testing in the target population of potential carriers of germinal mutations will optimize primary prevention, screening, and treatment approaches. Primary prevention (removal of target organs) with *BRCA1/2* mutation carriers should be based on the benefit-risk ratio; the development of screening programs should take into account the early age of disease manifestation, high breast density in young women, and the predominance of aggressive biological subtypes of the disease, which requires more intensive screening programs in this population. Pathogenetic adjuvant therapy with olaparib significantly reduces the risk of recurrence and death in patients with early BRCA-associated breast cancer and can also help prevent the development of second malignant neoplasms.

Keywords: breast cancer, germline mutations of *BRCA1/2* genes, breast cancer screening, preventive mastectomy, primary prevention of breast cancer, adjuvant olaparib therapy

For citation: Sultanbaev AV, Kolyadina IV, Gilyazova IR, Nasretdinov AF, Musin ShI, Sultanbaeva NI, Menshikov KV. Hereditary forms of breast malignant neoplasms: prognosis, screening and prevention. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):48–55. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202656

пенетрантных ГМ позволяет оценить риски манифестации особых форм ЗНО, что может способствовать формированию персонализированных скрининговых мероприятий или проведению первичных профилактических мероприятий для управления названными рисками [5]. Однако после своевременного радикального лечения у носителей ГМ необходимым остается дальнейшее соблюдение рекомендаций по раннему выявлению 2-го и следующих ЗНО.

За последние 20 лет у больных РМЖ наблюдается неуклонный рост общей выживаемости (ОВ). В настоящее время предполагается, что более 90% женщин с ранним РМЖ будут живы более 5 лет после постановки диагноза, что связано не только с совершенствованием практики лечения РМЖ, но и с изменением парадигмы скрининга [6]. Наблюдение этой группы пациентов должно реализовываться с минимизацией тяжелых последствий лечения и нездорового образа жизни, с нивелированием риска рецидива и риска развития множественной опухолевой патологии. Скрининг ГМ у здорового населения позволяет определять группы пациентов с потенциально высоким кумулятивным риском развития ЗНО. При определении группы риска пациенту можно предложить варианты персонализированного скрининга и первичной профилактики ЗНО [2, 3].

Следует отметить, что в настоящее время патогенные ГМ не идентифицированы при многих семейных формах ЗНО, что может быть обусловлено эпигенетическими факторами и синергизмом нескольких мутаций, которые способствуют

канцерогенезу [2, 3, 7]. Кроме того, у 1/2 больных с ГМ наблюдается обратная картина, когда при наличии явной генетической предрасположенности семейный анамнез не отягощен, что отражает разнородность причин, влияющих на манифестацию ЗНО [8]. Таким образом, риск развития онкологических заболеваний может быть высоким при отягощенном семейном анамнезе при отсутствии ГМ, при этом у некоторых пациентов с наличием патогенных ГМ в течение всей жизни отсутствует манифестация заболевания, что отражает индивидуальные особенности канцерогенеза. Среди семейных форм ЗНО, которые в основном обусловлены наличием патогенных ГМ, наиболее изучены РМЖ и рак яичников – РЯ [1–6].

В обзоре отражены вопросы риска манифестации ЗНО у носителей патогенных ГМ, возможности скрининга и первичной профилактики РМЖ.

Риск манифестации ЗНО

РМЖ – это гетерогенное заболевание с различными молекулярными подтипами и биологическими характеристиками, для лечения которого существуют различные терапевтические подходы, специфичные для каждого суррогатного подтипа. Поэтому приоритетной является индивидуализация лечения в зависимости от клинических данных и молекулярных характеристик опухоли [7–9].

Современный уровень развития генетических исследований позволяет выявлять ГМ не только у пациентов

Информация об авторах / Information about the authors

Насретдинов Айну́р Фанутович – врач-онколог, зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ГАУЗ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Мусин Шамиль Исмагилович – канд. мед. наук., зав. хирургическим отд.-нием №6 ГАУЗ РКОД. E-mail: musin_shamil@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1185-977X

Султанбаева Надежда Ивановна – врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГАУЗ РКОД. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, врач-онколог отд. химиотерапии ГАУЗ РКОД, доц. каф. онкологии и клинической морфологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Ainur F. Nasretdinov – oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Shamil I. Musin – Cand. Sci. (Med.), Department Head, Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: musin_shamil@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1185-977X

Nadezda I. Sultanbaeva – oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

Konstantin V. Menshikov – Cand. Sci. (Med.), oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary, Republican Medical and Genetic Center. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

с опухолями, но и у здоровых людей с подозрением на носительство мутаций в генах. При определении риска развития ЗНО для различных органов необходимо учитывать семейный анамнез пациента и вероятные полигенные риски [10–13]. Отягощенный семейный анамнез больного с локализацией ЗНО в одном и том же органе часто указывает на возможное наличие ГМ [12–14]. Высокий риск заболевания РМЖ в раннем возрасте наблюдается среди женщин с мутацией генов *BRCA1* и *BRCA2*, у которых кумулятивный риск в течение жизни достигает 45–80% [13–16]. Оценка риска манифестации ЗНО в различных возрастных группах носителей патогенных ГМ генов *BRCA1/2* позволяет оптимизировать начало скрининговых и профилактических мероприятий [17–19].

ГМ, повышающие риск развития РМЖ или РЯ по меньшей мере в 4 раза, классифицируются как мутации высокого риска. Мутации, повышающие риск развития ЗНО в 2–3 раза, относятся к группе генов умеренного риска (табл. 1).

Анализ большого клинического материала говорит, что наследственные синдромы составляют около 10% случаев РМЖ, среди которых есть пациенты как с известными пенетрантными ГМ, так и с мутациями с неопределенным клиническим значением [20]. Результаты молекулярно-генетических исследований показывают, что около 6% пациентов с РМЖ имеют ГМ, из них ~ 3% ГМ в *BRCA1*, *BRCA2* и других генах, приводящие к высокому риску (например, *PALB2*), а в 1/2 случаев (≈3%) мутации обнаруживаются в генах, отвечающих за умеренный риск развития ЗНО – *ATM*, *CHEK2* и др. [20, 21]. Среди патогенных мутаций, способствующих развитию РМЖ, предположительно оставшиеся 4% ГМ еще не идентифицированы. Онкологам и генетикам предстоит большой объем работы по поиску неидентифицированных ГМ, предрасполагающих к развитию ЗНО. У больных РЯ высокой степени злокачественности ГМ выявляются в ≈15% случаев [22].

Скрининг

При наличии информации о высоком риске развития ЗНО и его вероятном возрасте манифестации появляется возможность разработать персонализированные скрининговые мероприятия для носителя ГМ. Для планирования оптимальной программы скрининга необходимо понимание наиболее уязвимых для данной генетической патологии органов-мишеней, а также средний возраст манифестации заболевания в случае наличия генетического риска [23, 24]. При формировании групп риска необходимо отметить, что анализ семейного анамнеза имеет важное значение для дифференциального диагноза и объемов диагностических мероприятий [25].

Потребность в обследовании на наличие ГМ имеет тенденцию к росту, так как этот фактор риска позволяет наиболее оптимально подобрать диагностическую тактику и спланировать эффективные профилактические мероприятия. Среди носителей ГМ выделение группы высокого риска развития РМЖ позволит с большей эффективностью выявлять ЗНО, а с целью уменьшения финансовой «токсичности» мероприятий необходимо подбирать оптимальное время начала скрининга. В соответствии с рекомендациями ESMO (European Society for Medical Oncology) при наличии у здорового носителя ГМ в генах *BRCA1*, *BRCA2* или *PALB2* скрининговые мероприятия необходимо начинать за 5 лет до возраста манифестации рака у самого младшего члена семьи, но не позднее 30 лет [26]. По мнению ряда авторов, возраст от 25 до 30 лет является наиболее оптимальным для старта программ ранней диагностики в органах-мишенях среди носителей мутаций в генах *BRCA1/2* [1, 27, 28].

При этом нужно учитывать, что в рамках скрининговых мероприятий недостаточно проводить только врачебный осмотр и клиническое обследование МЖ [26]. Весьма важным является тот факт, что у носителей ГМ риск развития РМЖ остается высоким в молодом возрасте, когда наблюдается более высокая плотность грудных желез, что препятствует

Таблица 1. Кумулятивный риск развития рака у здорового населения с ГМ умеренного и высокого риска [1, 10, 11, 17–19]
Table 1. Cumulative cancer risk in healthy individuals with moderate to high-risk germline mutations [1, 10, 11, 17–19]

Ген	РМЖ, %	РЯ, %	Рак поджелудочной железы, %	Рак толстой кишки, %	Другие виды рака, %
<i>ATM</i>	25–30	≤5	<5	н/о	30 (рак предстательной железы)
<i>BARD1</i>	~20	н/о	н/о	н/о	н/о
<i>BRCA1</i>	>60	40–60	<5	н/о	–
<i>BRCA2</i>	>60	15–30	<5	н/о	33 (рак предстательной железы)
<i>BRIP1</i>	н/о	5–10	н/о	н/о	н/о
<i>CDH1</i> (лобулярный РМЖ)	40	н/о	н/о	н/о	35–45 (диффузный рак желудка)
<i>CHEK2</i>	25–30	н/о	н/о	15	–
<i>PALB2</i>	40–60	3–5	2–3	н/о	н/о
<i>PTEN</i>	40	н/о	н/о	10	20 (рак щитовидной железы), 20 (рак эндометрия)
<i>RAD51C</i>	20	10	н/о	н/о	н/о
<i>RAD51D</i>	10	10	н/о	н/о	н/о
<i>STK11</i>	40	н/о	10–30	30	30 (рак желудка), 10–20 (стромальная опухоль полового канатика)
<i>TP53</i>	40	н/о	Вероятно	Вероятно	Саркома, лейкомия, карцинома коры надпочечников, головной мозг

Примечание. н/о – не отмечено.

выявлению РМЖ при выполнении скрининговой маммографии – ММГ [29]. В свою очередь, использование для ранней диагностики магнитно-резонансной томографии (МРТ) в молодом возрасте и у больных с высокой плотностью МЖ демонстрирует лучшие результаты по сравнению с цифровой ММГ или ультразвуковым исследованием – УЗИ [30–34]. Определенную положительную роль играет интенсификация обследования за счет сокращения межскрининговых раундов, что особенно важно при риске возникновения агрессивных вариантов РМЖ [35–38]. Особенности проведения скрининга РМЖ у носителей патогенных ГМ генов *BRCA1/2* является использование «укороченного» межскринингового интервала (6–12 мес) и чередование методов инструментальной диагностики – ММГ, УЗИ, МРТ МЖ [39–45].

Необходимо отметить и возможные недостатки скрининговых программ, а именно: повышение тревожности обследуемых, ложноположительные результаты скрининга, а также увеличение финансового бремени [14–16, 46]. В России основными методами обследования здоровых лиц остаются ММГ и УЗИ МЖ, тогда как МРТ является методом приоритетной диагностики в узкой популяции женщин [31, 34]. Более того, проведение МРТ становится менее актуальным с повышением возраста пациентки, когда уменьшение плотности МЖ делает маммографический скрининг вполне оптимальным вариантом выбора диагностики статуса МЖ [34, 39, 43]. В зависимости от вида патогенной мутации программы ранней диагностики могут значительно разниться, что нашло отражение в рекомендациях ведущих онкологических сообществ; табл. 2 [42–44]. Современным трендом стала попытка привлечения методик обработки полученной информации с помощью искусственного интеллекта, что позволяет увеличить производительность скрининга РМЖ и, в ряде случаев, снизить частоту ложноположительных заключений и последующих инвазивных процедур [47].

Таблица 2. Рекомендации по скринингу и ранней диагностике злокачественных опухолей, включая РМЖ, при мутациях в различных генах. Рекомендации ESMO, NCCN [27, 28, 39–45]
Table 2. Recommendations for screening and early diagnosis of malignancies, including breast cancer, in individuals with mutations in various genes. ESMO, NCCN Guidelines [27, 28, 39–45]

Вид мутации	Скрининговые мероприятия
<i>BRCA1/2</i>	- для женщин с <i>BRCAm+</i> - с 18 лет – самообследование МЖ - с 25 лет – клинический осмотр МЖ каждые 6 мес - с 25 до 75 лет – МРТ с контрастом 1 раз в год - с 30 до 75 лет – ММГ с томосинтезом 1 раз в год - для мужчин с <i>BRCAm+</i> - с 35 лет – самообследование МЖ - с 35 лет – клинический осмотр МЖ - с 50 лет – ежегодная ММГ у мужчин с гинекомастией - ежегодная ММГ при наличии 1 родственника-мужчины с РМЖ на 10 лет раньше возраста манифестации у родственника
Синдром Ли–Фраумени / <i>TP53</i>	- клиническое обследование МЖ каждые 6–12 мес с 20–25 лет - ежегодная МРТ/ММГ в возрасте 20–75 лет - колоноскопия каждые 5 лет с 25 лет - ежегодное дерматологическое и неврологическое обследование - ежегодная МРТ всего тела
Синдром Коудена / <i>PTEN</i>	- клиническое обследование МЖ каждые 6–12 мес с 20–25 лет - МРТ и/или ММГ 1 раз в год в возрасте 30–75 лет - ежегодное УЗИ эндометрия ± биопсия в возрасте 30–35 лет
<i>ATM</i>	ежегодная МРТ МЖ (нет данных о возрасте начала)
Синдром Линча / <i>MLH1, MSH2, MSH6, EPSAM, PMS2</i>	- колоноскопия с 20–25 лет 1 раз в год - ежегодное неврологическое обследование для скрининга опухолей центральной нервной системы - ежегодное УЗИ эндометрия ± биопсия в возрасте от 30 до 35 лет
<i>RAD51</i>	плановое клиническое обследование МЖ
<i>BRIP1</i>	плановое клиническое обследование МЖ
<i>PALB2</i>	- клиническое обследование МЖ каждые 6–12 мес с 20–25 лет - МРТ 1 раз в год с 20–29 лет - МРТ и/или ММГ 1 раз в год в возрасте 30–75 лет
<i>CHEK2</i>	- клиническое обследование МЖ каждые 6–12 мес с 20–25 лет - МРТ 1 раз в год с 20–29 лет - МРТ и/или ММГ 1 раз в год в возрасте 30–75 лет
Синдром Пейтца–Егерса / <i>STK11</i>	- клиническое обследование МЖ каждые 6–12 мес с 20–25 лет - МРТ 1 раз в год с 20–29 лет - МРТ и/или ММГ 1 раз в год в возрасте 30–75 лет - фиброгастродуоденоскопия и колоноскопия каждые 2–3 года в позднем подростковом возрасте - скрининг рака поджелудочной железы с помощью МРТ с 30 лет - ежегодное обследование органов малого таза с 25 лет - регулярное ежегодное наблюдение у гинеколога - консультирование по снижению риска рака легких
<i>CDH1</i>	- клиническое обследование МЖ каждые 6–12 мес с 20–25 лет - МРТ 1 раз в год с 20–29 лет - МРТ и/или ММГ 1 раз в год в возрасте 30–75 лет

Первичная профилактика ЗНО

Меры первичной профилактики развития ЗНО у носителей патогенных ГМ, направленные на снижение риска развития рака, включают изменение образа жизни, хирургические вмешательства по удалению органов-мишеней, а также эндокринопрофилактику. Профилактические билатеральные мастэктомии показали высокую клиническую значимость у носителей патогенных ГМ в генах *BRCA1/2* за счет снижения риска развития РМЖ на 95–100% [27, 28, 48–50]. Анализ опубликованных работ указывает, что для

Таблица 3. Рекомендации по профилактике РМЖ и других злокачественных опухолей при наличии мутаций в различных генах. Рекомендации ESMO, NCCN [27, 28, 45]
Table 3. Recommendations for the prevention of breast cancer and other malignancies in individuals with mutations in various genes. ESMO, NCCN Guidelines [27, 28, 45]

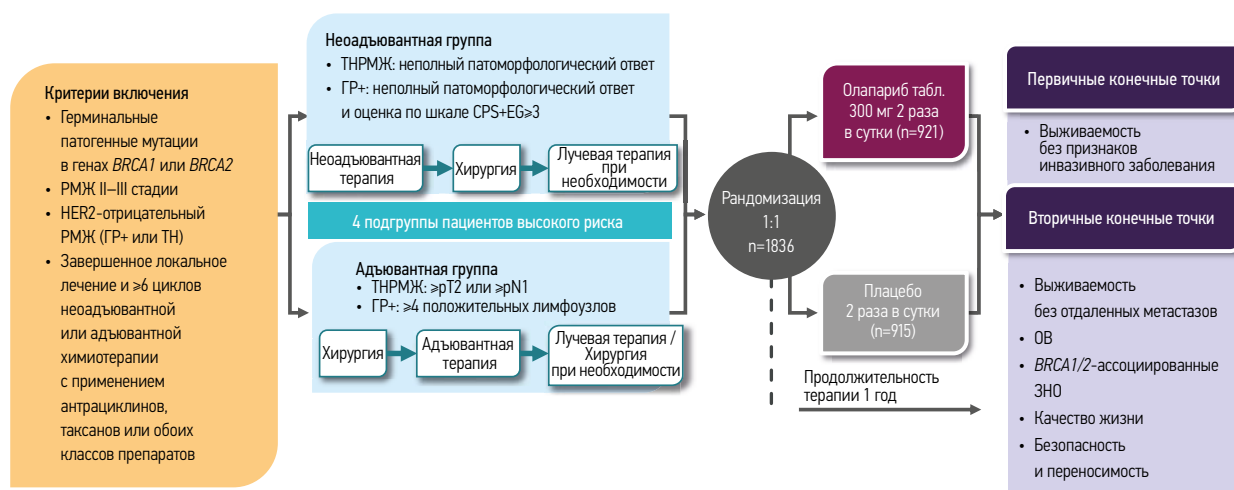
Вид мутации	Меры профилактики / снижения риска
<i>BRCA1/2</i>	- обсудить выполнение профилактической билатеральной мастэктомии - обсудить выполнение профилактической билатеральной тубовариэктомии (в 35–40 лет для <i>BRCA1m+</i> и в 40–45 лет для <i>BRCA2m+</i>)
Синдром Ли–Фраумени / <i>TP53</i>	- избегать ионизирующего излучения - рассмотреть вопросы предимплантационной генетической диагностики эмбриона до беременности - рассмотреть возможность профилактической мастэктомии
Синдром Коудена / <i>PTEN</i>	- рассмотреть возможность профилактической мастэктомии - рассмотреть возможность профилактической гистерэктомии - рассмотреть вопросы предимплантационной генетической диагностики эмбриона до беременности
<i>ATM</i>	здоровый образ жизни
Синдром Линча / <i>MLH1, MSH2, MSH6, EPSAM, PMS2</i>	рассмотреть возможность профилактической гистерэктомии и сальпингоооариэктомии после завершения родов
<i>RAD51</i>	решить вопрос о сальпингооариэктомии после 45 лет
<i>BRIP1</i>	решить вопрос о сальпингооариэктомии после 45 лет
<i>PALB2</i>	рассмотреть возможность профилактической мастэктомии
<i>CHEK2</i>	здоровый образ жизни
Синдром Пейтца–Егерса / <i>STK11</i>	рассмотреть возможность профилактической мастэктомии
<i>CDH1</i>	рассмотреть возможность профилактической мастэктомии

персонализации профилактических программ необходимо выделять группы пациентов с потенциально высоким риском развития рака, при этом мероприятия по первичной профилактике в этих группах могут различаться в зависимости от наблюдаемого наследственного синдрома (табл. 3).

Высокий риск возникновения рака контрлатеральной МЖ при уже реализовавшемся раке одной МЖ делает оправданным выполнение двусторонних операций при носительстве мутаций генов *BRCA1/2* и *PALB2* [6, 51–55]. При этом, по мнению большинства онкологов с консервативными взглядами, при отсутствии ЗНО в условиях неоднозначных рисков реализации онкопатологии применение профилактических хирургических вмешательств остается сомнительным [56–60]. При консервативных взглядах на первичную профилактику канцерофобия остается основной причиной профилактических хирургических вмешательств, которая может способствовать ошибочной оценке рисков [55]. По данным некоторых публикаций, на преимущество консервативных подходов указывают неоднозначные данные о снижении показателей смертности и рост осложнений от первичных хирургических профилактических вмешательств [61].

В странах Западной Европы пациентам с впервые выявленным РМЖ с мутациями в генах *BRCA1/2* рекомендуется профилактическое удаление и контрлатеральной МЖ [62]. В национальных руководствах и клинических рекомендациях медицинских сообществ наблюдается экспоненциальный рост рекомендаций по первичной и вторичной профилактике ЗНО у носителей пенетрантных ГМ [25, 26]. При планировании профилактических операций

Рис. 1. Дизайн исследования OlympiA [79, 80].
Fig. 1. OlympiA study design [79, 80].



Примечание. CPS+EG – система стадирования для оценки выживаемости у пациентов с PMЖ, получивших неоадьювантную терапию, включающая: CS – стадию до лечения, E – статус рецепторов эстрогена, G – степень полиморфизма ядер, PS – патоморфологическую стадию после неоадьювантной химиотерапии.

у носителей мутаций генов *BRCA1/2* следует учитывать не только высокий кумулятивный риск развития рака контрлатеральной МЖ (повышен в 3–4 раза), но и возраст манифестации первого заболевания [63–66]. При сочетании высокого риска и молодого возраста развития первого рака проведение профилактических хирургических вмешательств имеет максимальную клиническую пользу и является оправданным [48, 51, 67]. Выполнение контрлатеральной профилактической мастэктомии у носителей ГМ *BRCA1/2* приводит к уменьшению риска смерти от второго рака на 48–63% [67–70].

Другим изучаемым направлением в снижении риска развития второго рака у пациентов с уже реализовавшимся заболеванием является профилактическая контрлатеральная лучевая терапия, представленная в ряде исследований [71, 72]. Однако подобный подход вызывает сомнение не только в его эффективности, но и в безопасности, поскольку дефицит гомологичной рекомбинации может повышать риск развития радиоиндуцированных опухолей у пациентов с носительством *BRCA1/2*-мутаций [71, 72].

Профилактическая сальпингоооариэктомия, применяемая для снижения риска развития ЗНО женской репродуктивной системы, имеет патогенетическое обоснование при наличии ГМ. Однако ее профилактическая роль в снижении риска развития PMЖ продемонстрирована только при носительстве *BRCA2*-мутации [73]. Для предотвращения развития люминальных вариантов заболевания имеет значение и эндокринопрофилактика тамоксифеном или ингибиторами ароматазы в группах высокого риска развития PMЖ [55, 74].

Профилактика рецидива или отдаленных метастазов после радикального лечения *BRCA*-ассоциированного PMЖ

Профилактика *BRCA*-ассоциированных опухолей касается и случаев адьювантного лечения раннего PMЖ у пациенток с *BRCA*-мутациями.

Олапариб – представитель PARP-ингибиторов, класса препаратов, нарушающих процесс восстановления одноцепочечных разрывов ДНК, что фатально для клеток, имеющих дефицит системы репарации двухцепочечных разрывов, как, например, при мутациях в генах *BRCA* [75].

Олапариб доказал свою эффективность в лечении распространенных форм *BRCA*-ассоциированных PMЖ и РЯ:

- в работе J. Ledermann и соавт. [76] олапариб в поддерживающей терапии после лечения стандартным платиновым дуплетом у пациентов с платиночувствительным

рецидивом *BRCA*-мутированного РЯ значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с плацебо – 11,2 мес [95% доверительный интервал – ДИ 8,3 – не исчисляемо] против 4,3 мес [3,0–5,4]; отношение рисков – ОР 0,18 [0,10–0,31]; $p < 0,0001$. Надо заметить, что это же верно и для пациентов с диким типом *BRCA*, однако с меньшей разницей: 7,4 мес [5,5–10,3] против 5,5 мес [3,7–5,6]; ОР 0,54 [0,34–0,85]; $p = 0,0075$.

Данные, полученные в двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы OlympiA, указывают на преимущество назначения олапариба и в качестве адьювантной терапии у пациенток после радикального лечения раннего PMЖ [79, 80]. В исследовании OlympiA включали пациенток высокого риска рецидива с *BRCA1/2*-ассоциированным ранним PMЖ, получивших неоадьювантную химиотерапию и имевших неполный патоморфологический ответ (для трижды негативного PMЖ – ТНPMЖ) либо клиникоморфологическую стадию, соответствующую CPS-EG ≥3 (для гормонопозитивного PMЖ – ГР+ PMЖ), а также пациенток, прооперированных на I этапе и имеющих размер опухоли ≥pT2 или ≥pN1 (ТНPMЖ) или поражение ≥4 лимфоузлов (для ГР+ рака). В соответствии с дизайном исследования (рис. 1) пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 на 2 группы [79, 80]:

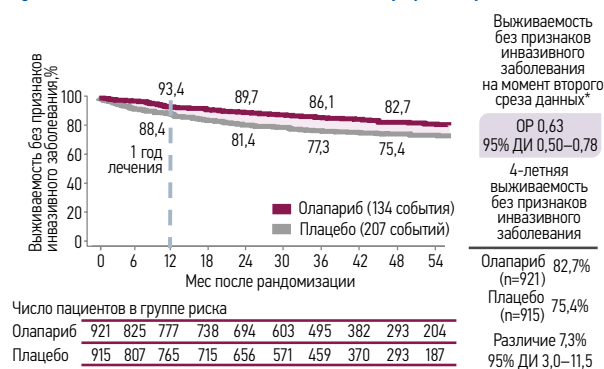
- 1) получавшие в качестве дополнительного лечения терапию олапарибом 300 мг 2 раза в день – 1 год (основная группа);
- 2) получавшие плацебо (контрольная группа).

Всего в исследовании приняли участие 1836 пациентов.

Спустя 4 года процент пациентов, оставшихся в живых и не имевших признаков инвазивного заболевания, составил 82,7% в группе олапариба и 75,4% в группе плацебо (абсолютный выигрыш составил 7,3%, 95% ДИ 3,0–11,5), снижение риска инвазивного рецидива достигло 37% в пользу олапариба (рис. 2).

Аналогичный выигрыш в назначении олапариба при раннем PMЖ высокого риска рецидива показан и для выживаемости без отдаленных метастазов: 4-летние показатели составили 86,5 vs 79,1%, абсолютный выигрыш 7,4%, 95% ДИ 3,6–11,3, снижение риска отдаленных метастазов на 39% (рис. 3).

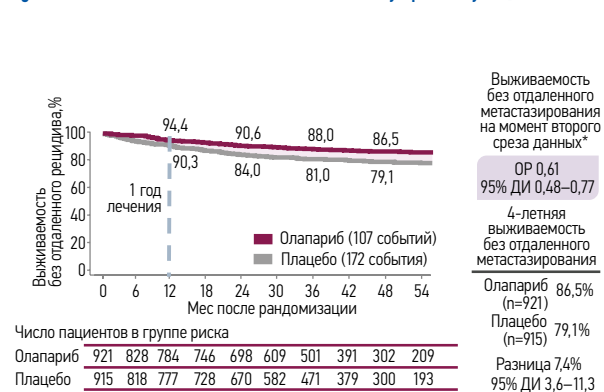
Рис. 2. Выживаемость без инвазивного рецидива в исследовании OlympiA [80].
Fig. 2. Survival without invasive recurrence in the OlympiA study [80].



Примечание. При втором промежуточном анализе ОВ приводится описательный анализ выживаемости без признаков инвазивного заболевания.

*Второй срез данных от 12 июля 2021 г. (при достижении 330 событий выживаемости без признаков инвазивного заболевания, 25% зрелости данных).

Рис. 3. Выживаемость без отдаленных метастазов в исследовании OlympiA [80].
Fig. 3. Survival without distant metastases in the OlympiA study [80].



Примечание. При втором промежуточном анализе ОВ приводился описательный анализ выживаемости без отдаленного метастазирования.

*Второй срез данных от 12 июля 2021 г. (при достижении 330 событий выживаемости без признаков инвазивного заболевания, 15% зрелости данных).

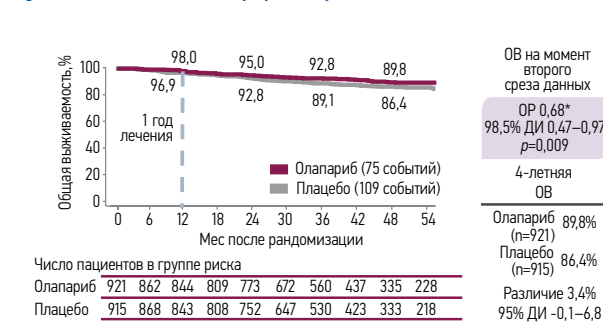
Несмотря на небольшой период наблюдения за пациентами, подтвержден и значимый выигрыш в ОВ для пациентов, получавших лечение олапарибом: 4-летняя ОВ – 89,8% vs 86,4%, снижение риска смерти на 32%, абсолютный выигрыш 3,4%, 95% ДИ -0,1–6,8 (рис. 4).

Еще одним интересным и важным результатом исследования OlympiA было выявленное преимущество олапариба перед плацебо в снижении частоты возникновения вторых опухолей (РЯ, брюшины и фаллопиевых труб и др.) – 1,2% vs 2,5%, а также в снижении частоты метастазирования в центральной нервной систему – 2,6% vs 4,2% соответственно [80].

Следует отметить, что выигрыш в назначении олапариба имели все подгруппы пациентов, а профиль безопасности был предсказуемым и управляемым. Частые нежелательные явления в исследовании представлены тошнотой, слабостью, анемией, рвотой. Анемия в 10 раз чаще встречалась в группе олапариба – 53 пациентам на исследуемой терапии потребовалась гемотрансфузия, в контрольной группе гемотрансфузия понадобилась 8 пациентам. Тем не менее частота серьезных нежелательных явлений значительно не отличалась в обеих группах: 8,7 – в группе олапариба и 8,4 – в группе плацебо [79].

Таким образом, адъювантная терапия олапарибом у пациентов с BRCA-ассоциированным ранним РМЖ высокого риска рецидива является не только патогенетически оправданной стратегией эскалации лечения, но и возможной опцией профилактики развития второго BRCA-ассоциированного рака.

Рис. 4. ОВ в исследовании OlympiA [80].
Fig. 4. Overall survival in the OlympiA study [80].



Примечание. Данные предварительно заданного второго промежуточного анализа ОВ (при достижении ~ 330 событий выживаемости без признаков инвазивного заболевания). Дата прекращения сбора данных – июль 2021 г., зрелость данных 9%.

*Непропорциональные риски; представлен 98,5% ДИ ОП для ОВ, потому что для достижения статистической значимости в отношении этой конечной точки требуется $p < 0,015$.

Заключение

За последние несколько лет кардинально изменились подходы к ведению пациентов с ГМ. Персонализация скрининга среди здоровых носителей ГМ может способствовать выявлению заболевания на ранних стадиях, что сделает лечение более эффективным и экономически рентабельным [81]. Удаление органов-мишеней как основа первичной профилактики позволит предотвратить развитие злокачественного процесса и снизить смертность от него в популяции носителей ГМ [48, 73]. Проведение адъювантной лекарственной терапии, основанной на биологических характеристиках опухоли, снижает не только риск рецидива РМЖ, но и вероятность развития контрлатерального рака [82, 83]. Патогенетическая терапия олапарибом в группах высокого риска рецидива поможет существенно улучшить результаты лечения раннего BRCA-ассоциированного РМЖ, снизить риск рецидива и смерти, а также предотвратить развитие вторых злокачественных опухолей [80].

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: А.В. Султанбаев, И.В. Колядина – концепция статьи; А.В. Султанбаев – концепция и дизайн исследования; А.В. Султанбаев, И.В. Колядина – написание текста; А.В. Султанбаев – сбор и обработка материала; А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева – обзор литературы; А.Ф. Насретдинов – перевод на английский язык; А.В. Султанбаев, И.В. Колядина – анализ материала; А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, Ш.И. Мусин, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков, И.Р. Гилязова – редактирование; А.В. Султанбаев, И.В. Колядина – утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution: A. V. Sultanbaev, I. V. Kolyadina – article concept; A. V. Sultanbaev – study concept and design; A. V. Sultanbaev, I. V. Kolyadina – text writing; A. V. Sultanbaev – data collection and processing; A. V. Sultanbaev, A. F. Nasretdinov, N. I. Sultanbaeva – literature review; A. F. Nasretdinov – translation into English; A. V. Sultanbaev, I. V. Kolyadina – data analysis; A. V. Sultanbaev, I. V. Kolyadina, Sh. I. Musin, A. F. Nasretdinov, N. I. Sultanbaeva, K. V. Menshikov, I. R. Gilyazova – editing; A. V. Sultanbaev, I. V. Kolyadina – final article approval.

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

- Sessa C, Balmaña J, Bober SL, et al; ESMO Guidelines Committee. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 2023;34(1):33–47. DOI:10.1016/j.annonc.2022.10.004
- Никитин А.Г., Бровкина О.И., Ходырев Д.С., и др. Опыт создания публичной базы данных мутаций онкоBRCA: биоинформационные решения и проблемы. *Клиническая практика*. 2020;11(1):21–9 [Nikitin AG, Brovkina OI, Khodyrev DS, et al. Creating a Public Mutation Database oncoBRCA: Bioinformatic Problems and Solutions. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):21–9 (in Russian)]. DOI:10.17816/clinpract25860
- Имянитов Е.Н. Фундаментальная онкология в 2020 году: обзор наиболее интересных открытий. *Практическая онкология*. 2021;22(1):1–8 [Imyanitov EN. Advances in fundamental oncology: the year 2020 update. *Practical Oncology*. 2021;22(1):1–8 (in Russian)]. DOI:10.31917/2201001
- Foulkes WD, Knoppers BM, Turnbull C. Population genetic testing for cancer susceptibility: founder mutations to genomes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(1):41–54. DOI:10.1038/nrclinonc.2015.173
- Ueki A, Yoshida R, Kosaka T, Matsubayashi H. Clinical risk management of breast, ovarian, pancreatic, and prostatic cancers for BRCA1/2 variant carriers in Japan. *J Hum Genet*. 2023;68(8):517–26. DOI:10.1038/s10038-023-01153-1
- Колядина И.В. По следам SABCS 2022: TOP-16 исследований по раннему раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику. *Современная онкология*. 2023;25(1):35–45 [Kolyadina IV. Following in the footsteps of SABCS 2022: top 16 early breast cancer studies that could change our clinical practice: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):35–45 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.1.202053
- Капралова М.А., Бреннер П.К., Гордеева О.О., и др. Связь полиморфного маркера гена XRCC1 с выживаемостью больных после платиносодержащей химиотерапии при тройном негативном раке молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2022;68(3S):313–4 [Kaprlova MA, Brenner PK, Gordeeva OO, et al. Sviaz' polimorfnoho markera gena XRCC1 s vyzhivaemost'iu bol'nykh posle platino-soderzhashchei khimioterapii pri troinom negativnom rake molochnoi zhelezy. *Voprosy onkologii*. 2022;68(3S):313–4 (in Russian)].
- Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г., и др. Эффективность и безопасность неoadъювантной химиотерапии в режиме PlAtax у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(2):25–37 [Gordeeva OO, Kolyadina IV, Zhukova LG, et al. Efficacy and safety of cisplatin and paclitaxel (PlAtax regimen) in the neoadjuvant treatment of patients with stage II–III triple-negative breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2020;16(2):25–37 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2020-16-2-25-37
- Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. *Архив патологии*. 2018;80(6):62–7 [Kolyadina IV, Andreeva YuYu, Frank GA, Poddubnaya IV. Role of biological heterogeneity in recurrent and metastatic breast cancer. *Archive of Pathology*. 2018;80(6):62–7 (in Russian)]. DOI:10.17116/ptol20188006162
- Melchor L, Benítez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet*. 2013;132(8):845–63. DOI:10.1007/s00439-013-1299-y
- Gabai-Kapara E, Lahad A, Kaufman B, et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(39):14205–10. DOI:10.1073/pnas.1415797111
- Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*. 1994;73(3):643–51. DOI:10.1002/1097-0142(19940201)73:3<643::aid-cnrc2820730323>3.0.co;2-5
- Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1998;62(3):676–89. DOI:10.1086/301749
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1117–30. DOI:10.1086/375033. Erratum in: *Am J Hum Genet*. 2003;73(3):709.
- Milne RL, Osorio A, Cajas TR, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res*. 2008;14(9):2861–9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-4436
- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329–33. DOI:10.1200/JCO.2006.09.1066
- Brandt A, Lorenzo Bermejo J, Sundquist J, Hemminki K. Breast cancer risk in women who fulfill high-risk criteria: at what age should surveillance start? *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(1):133–41. DOI:10.1007/s10549-009-0486-y
- Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat Genet*. 2000;26(4):411–4. DOI:10.1038/82533
- Panchal S, Bordeleau L, Poll A, et al. Does family history predict the age at onset of new breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation-positive families? *Clin Genet*. 2010;77(3):273–9. DOI:10.1111/j.1399-0004.2009.01328.x
- Breast Cancer Association Consortium; Dorling L, Carvalho S, Allen J, et al. Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 2021;384(5):428–39. DOI:10.1056/NEJMoa1913948
- Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(5):440–51. DOI:10.1056/NEJMoa2005936
- Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):482–90. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.5495
- Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol*. 2010;7(1):18–27. DOI:10.1016/j.jacr.2009.09.022
- Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008;18(7):1307–18. DOI:10.1007/s00330-008-0863-7
- Lee K, Seifert BA, Shimelis H, et al. Clinical validity assessment of genes frequently tested on hereditary breast and ovarian cancer susceptibility sequencing panels. *Genet Med*. 2019;21(7):1497–506. DOI:10.1038/s41436-018-0361-5
- Hettipathirana T, Macdonald C, Xie J, et al. The value of clinical breast examination in a breast cancer surveillance program for women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations. *Med J Aust*. 2021;215(10):460–4. DOI:10.5694/mja2.51226
- Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 3.2023 – February 13, 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. Accessed: 10.10.2023.
- Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al; ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 5):v103–10. DOI:10.1093/annonc/mdw327. Erratum in: *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl. 4):iv167–8.
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(3):227–36. DOI:10.1056/NEJMoa062790
- Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(2):377–90. DOI:10.1002/jmri.26654
- Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Возможности маммографии, УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(4):21–34 [Aliyeva GS, Korzhenkova GP, Kolyadina IV. Possibilities of mammography, ultrasound, and MRI in the differential diagnosis of microcarcinomas of various biological subtypes of invasive breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2020;16(4):21–34 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-34
- Guindalini RSC, Zheng Y, Abe H, et al. Intensive Surveillance with Biannual Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Downstages Breast Cancer in BRCA1 Mutation Carriers. *Clin Cancer Res*. 2019;25(6):1786–94. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-0200
- Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1998–2005. DOI:10.1056/NEJMoa1206809
- Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Комплексная лучевая диагностика раннего рака молочной железы (обзор литературы). *Современная онкология*. 2019;21(3):26–32 [Aliyeva GS, Korzhenkova GP, Kolyadina IV. Complex radiologic imaging of early breast cancer (literature review). *Journal of Modern Oncology*. 2019;21(3):26–32 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2019.3.190469
- Kuhl C, Weigel S, Schrading S, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1450–7. DOI:10.1200/JCO.2009.23.0839
- Riedl CC, Luft N, Bernhart C, et al. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1128–35. DOI:10.1200/JCO.2014.56.8626
- Vreemann S, van Zelst JCM, Schlooz-Vries M, et al. The added value of mammography in different age-groups of women with and without BRCA mutation screened with breast MRI. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):84. DOI:10.1186/s13058-018-1019-6
- Phi XA, Saadatmand S, De Bock GH, et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer*. 2016;114(6):631–7. DOI:10.1038/bjc.2016.32
- Lee CS, Monticciolo DL, Moy L. Screening Guidelines Update for Average-Risk and High-Risk Women. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(2):316–23. DOI:10.2214/AJR.19.22205
- Hadar T, Mor P, Amit G, et al. Presymptomatic Awareness of Germline Pathogenic BRCA Variants and Associated Outcomes in Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1460–3. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.2059

41. European Commission Initiative on Breast Cancer. Planning surgical treatment. 2021. Available at: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/surgical-planning>. Accessed: 24.04.2022.
42. Tilanus-Linthorst MM, Lingsma HF, Evans DG, et al. Optimal age to start preventive measures in women with BRCA1/2 mutations or high familial breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2013;133(1):156–63. DOI:10.1002/ijc.28014
43. Sardaneli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1296–316. DOI:10.1016/j.ejca.2010.02.015
44. Lehman CD, Smith RA. The role of MRI in breast cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(10):1109–15. DOI:10.6004/jnccn.2009.0072. Erratum in: *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(1):xxi.
45. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). National Comprehensive Cancer Network®. Version 01.2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed: 25.01.2024.
46. Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, et al. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med*. 1998;338(16):1089–96. DOI:10.1056/NEJM199804163381601
47. Lauritzen AD, Rodríguez-Ruiz A, von Euler-Chelpin MC, et al. An Artificial Intelligence-based Mammography Screening Protocol for Breast Cancer: Outcome and Radiologist Workload. *Radiology*. 2022;304(1):41–9. DOI:10.1148/radiol.210948
48. Franceschini G, Di Leone A, Terribile D, et al. Bilateral prophylactic mastectomy in BRCA mutation carriers: what surgeons need to know. *Ann Ital Chir*. 2019;90:1–2. PMID: 30872561
49. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With BRCA Mutations: A Multi-institutional Study. *JAMA Surg*. 2018;153(2):123–9. DOI:10.1001/jamasurg.2017.3422
50. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):80–7. DOI:10.1093/jnci/djn442
51. Jatoi I, Kemp Z. Risk-Reducing Mastectomy. *JAMA*. 2021;325(17):1781–2. DOI:10.1001/jama.2020.22414
52. Schmidt MK, Kelly JE, Brédart A, et al. EBCC-13 manifesto: Balancing pros and cons for contralateral prophylactic mastectomy. *Eur J Cancer*. 2023;181:79–91. DOI:10.1016/j.ejca.2022.11.036
53. Giannakeas V, Lim DW, Narod SA. The risk of contralateral breast cancer: a SEER-based analysis. *Br J Cancer*. 2021;125(4):601–10. DOI:10.1038/s41416-021-01417-7
54. Jansen J, Serafimovska A, Glassey R, et al. The implementation of a decision aid for women with early-stage breast cancer considering contralateral prophylactic mastectomy: A pilot study. *Patient Educ Couns*. 2022;105(1):74–80. DOI:10.1016/j.pec.2021.04.033
55. Scheepens JCC, Veer LV, Esserman L, et al. Contralateral prophylactic mastectomy: A narrative review of the evidence and acceptability. *Breast*. 2021;56:61–9. DOI:10.1016/j.breast.2021.02.003
56. Basu NN, Ross GL, Evans DG, Barr L. The Manchester guidelines for contralateral risk-reducing mastectomy. *World J Surg Oncol*. 2015;13:237. DOI:10.1186/s12957-015-0638-y
57. Evans DG, Barwell J, Eccles DM, et al; FH02 Study Group; RGC teams. The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services. *Breast Cancer Res*. 2014;16(5):442. DOI:10.1186/s13058-014-0442-6
58. Mao J, Jorm L, Sedrakyan A. Trends in Use of Risk-Reducing Mastectomy in a Context of Celebrity Decisions and Media Coverage: An Observational Study in the United States and Australia. *Health Serv Res*. 2018;53 Suppl. 1(Suppl. Suppl. 1):2682–95. DOI:10.1111/1475-6773.12774
59. Bellavance E, Peppercorn J, Kronsberg S, et al. Surgeons' Perspectives of Contralateral Prophylactic Mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(9):2779–87. DOI:10.1245/s10434-016-5253-9
60. Rosenberg SM, Tracy MS, Meyer ME, et al. Perceptions, knowledge, and satisfaction with contralateral prophylactic mastectomy among young women with breast cancer: a cross-sectional survey. *Ann Intern Med*. 2013;159(6):373–81. DOI:10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00003
61. Kurian AW, Lichtensztajn DY, Keegan TH, et al. Use of and mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998–2011. *JAMA*. 2014;312(9):902–14. DOI:10.1001/jama.2014.10707
62. Metcalfe K, Eisen A, Senter L, et al; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. International trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer*. 2019;121(1):15–21. DOI:10.1038/s41416-019-0446-1
63. Lizarraga IM, Schroeder MC, Jatoi I, et al. Surgical Decision-Making Surrounding Contralateral Prophylactic Mastectomy: Comparison of Treatment Goals, Preferences, and Psychosocial Outcomes from a Multicenter Survey of Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(13):8752–65. DOI:10.1245/s10434-021-10426-y
64. Krasniak PJ, Nguyen M, Janse S, et al. Emotion and contralateral prophylactic mastectomy: A prospective study into surgical decision-making. *Psychooncology*. 2022;31(10):1711–8. DOI:10.1002/pon.6013
65. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–16. DOI:10.1001/jama.2017.7112
66. Osman K, Ahmet K, Hilmi T, et al. BRCA 1/BRCA 2 Pathogenic/Likely Pathogenic Variant Patients with Breast, Ovarian, and Other Cancers. *Balkan J Med Genet*. 2023;25(2):5–14. DOI:10.2478/bjmg-2022-0023
67. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, et al; HEBON. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer*. 2015;136(3):668–77. DOI:10.1002/ijc.29032
68. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ*. 2014;348:g226. DOI:10.1136/bmj.g226
69. Evans DG, Ingham SL, Baidam A, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;140(1):135–42. DOI:10.1007/s10549-013-2583-1
70. Krontiras H, Farmer M, Whately J. Breast Cancer Genetics and Indications for Prophylactic Mastectomy. *Surg Clin North Am*. 2018;98(4):677–85. DOI:10.1016/j.suc.2018.03.004
71. Evron E, Ben-David AM, Goldberg H, et al. Prophylactic irradiation to the contralateral breast for BRCA mutation carriers with early-stage breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(3):412–7. DOI:10.1093/annonc/mdy515
72. Evron E, Ben-David MA, Kaidar-Person O, Corn BW. Nonsurgical Options for Risk Reduction of Contralateral Breast Cancer in BRCA Mutation Carriers With Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(5):964–9. DOI:10.1200/JCO.22.01609
73. Mavaddat N, Antoniou AC, Mooij TM, et al; GENEPSO; EMBRACE; HEBON; kConFab Investigators; IBCCS; kConFab; BCFR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy, natural menopause, and breast cancer risk: an international prospective cohort of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):8. DOI:10.1186/s13058-020-1247-4. Erratum in: *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):25.
74. Lopes Cardozo JMN, Byng D, Drukker CA, et al. Outcome without any adjuvant systemic treatment in stage I ER+/HER2– breast cancer patients included in the MINDACT trial. *Ann Oncol*. 2022;33(3):310–20. DOI:10.1016/j.annonc.2021.11.014
75. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, et al. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4975. DOI:10.1097/MD.0000000000004975
76. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852–61. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70228-1. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015;16(4):e158.
77. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523–33. DOI:10.1056/NEJMoa1706450. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017;377(17):1700.
78. Жукова Л.Г., Хатькова Е.И., Ганьшина И.П., и др. Олапариб в лечении HER2–негативного метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2020;(20):22–30 [Zhukova LG, Khatkova EI, Ganshina IP, et al. Olaparib in the metastatic HER2–negative breast cancer setting. *Medical Council*. 2020;(20):22–30 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-20-22-30
79. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394–405. DOI:10.1056/NEJMoa2105215
80. Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD, et al. VPI-2022: Pre-specified event driven analysis of Overall Survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in germline BRCA1/2 mutation associated breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(5):566–8. DOI:10.1016/j.annonc.2022.03.008
81. Engel C, Fischer C, Zachariae S, et al; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC). Breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers under prospective intensified surveillance. *Int J Cancer*. 2020;146(4):999–1009. DOI:10.1002/ijc.32396
82. Kramer I, Schaapveld M, Oldenburg HSA, et al. The Influence of Adjuvant Systemic Regimens on Contralateral Breast Cancer Risk and Receptor Subtype. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(7):709–18. DOI:10.1093/jnci/djz010
83. Xiong Z, Yang L, Deng G, et al. Patterns of Occurrence and Outcomes of Contralateral Breast Cancer: Analysis of SEER Data. *J Clin Med*. 2018;7(6):133. DOI:10.3390/jcm7060133

Статья поступила в редакцию /
The article received: 02.02.2024

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Безопасность и эффективность рибоциклиба в комбинации с летрозолом в расширенной популяции пациентов с HR+/HER2– распространенным раком молочной железы: анализ данных подгруппы пациентов из России в рамках исследования IIIb фазы CompLEEment-1

Л.Г. Жукова¹, Л.В. Болотина², В.В. Дворниченко³, Н.В. Фадеева⁴, И.П. Ганьшина⁵, К.С. Гречухина¹, А.И. Хасанова⁶, Н.В. Кислов⁷, И.Ю. Кудрявцев⁸, А.Г. Манихас^{9,10}, Н.Э. Мусаева¹¹, А.А. Нижегородцева¹², О.Е. Садикова¹³, Д.Д. Сакаева¹⁴, А.В. Снеговой⁵, Д.Л. Строяковский¹⁵, С.А. Тюляндин⁵, Е.А. Тришкина¹⁶, Л.Ю. Владимировна¹⁷, Н.М. Волков¹⁸, Ю.В. Косталанова¹²

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия;

⁴ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия;

⁷ГБУЗ «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия;

⁸ГБУЗ «Калужский областной клинический онкологический диспансер», Калуга, Россия;

⁹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

¹¹КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия;

¹²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;

¹³ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер», Москва, Россия;

¹⁴ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

¹⁵ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, городской округ Красногорск, пос. Истра, Россия;

¹⁶ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁸ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жукова Людмила Григорьевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: zhukova.lyudmila008@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4848-6938

✉ **Гречухина Катерина Сергеевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

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

Дворниченко Виктория Владимировна – д-р мед. наук, проф., президент ГБУЗ «Областной онкологический диспансер». ORCID: 0000-0002-1777-5449

Фадеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии) ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. ORCID: 0000-0003-3923-929X

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отд.-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-0105-9376

✉ **Liudmila G. Zhukova** – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: zhukova.lyudmila008@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4848-6938

✉ **Katerina S. Grechukhina** – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

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

Victoria V. Dvornichenko – D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk Regional Oncologic Dispensary. ORCID: 0000-0002-1777-5449

Natalia V. Fadeeva – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine. ORCID: 0000-0003-3923-929X

Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-0105-9376

Аннотация

Обоснование. Применение ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) в сочетании с эндокринной терапией – ключевой способ инициального лечения распространенного люминального HER2-негативного (HR+/HER2-) рака молочной железы. В цикле регистрационных исследований MONALEESA-2 и 7 продемонстрирована эффективность и безопасность применения рибоциклиба в сочетании с ингибиторами ароматазы в качестве первой линии лечения у пациенток в пост- и пременопаузе. В исследовании IIIb фазы ComPLEEment-1 тот же режим лечения оценивали в расширенной популяции пациентов с точки зрения как безопасности, так и эффективности. В статье представлен анализ данных подгруппы пациентов из России.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 129 пациентов из России, соответствовавших критериям включения в исследование ComPLEEment-1. Первичной конечной точкой была оценка частоты развития нежелательных явлений (НЯ) при медиане наблюдения 25,4 мес. Вторичными конечными точками являлись оценки медианы выживаемости без прогрессирования, частоты объективного ответа и контроля над заболеванием.

Результаты. Результаты эффективности и безопасности терапии в подгруппе пациентов из России соответствовали общей популяции пациентов, включенных в ComPLEEment-1. Частота НЯ, потребовавших коррекции дозы или приостановки терапии, составила 58,1%, а полной отмены препарата – 15,5%. Наиболее частыми НЯ G $\geq$ 3, связанными с лечением, были нейтропения и повышение уровня трансаминаз.

Закключение. Данные, полученные в подгруппе пациентов из Российской Федерации, подтверждают безопасность и переносимость рибоциклиба в расширенной популяции пациентов с HR+/HER2- раком молочной железы в условиях, приближенных к реальной клинической практике.

Регистрация: идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02941926.

Ключевые слова: ингибиторы CDK4/6, рибоциклиб, HR+/HER2-, распространенный рак молочной железы, исследование ComPLEEment-1, Российская Федерация

Для цитирования: Жукова Л.Г., Болотина Л.В., Дворниченко В.В., Фадеева Н.В., Ганьшина И.П., Гречухина К.С., Хасанова А.И., Кислов Н.В., Кудрявцев И.Ю., Манихас А.Г., Мусаева Н.Э., Нижегородцева А.А., Садикова О.Е., Сакаева Д.Д., Снеговой А.В., Строяковский Д.Л., Тюляндин С.А., Тришкина Е.А., Владимиров Л.Ю., Волков Н.М., Косталанова Ю.В. Безопасность и эффективность рибоциклиба в комбинации с летрозолом в расширенной популяции пациентов с HR+/HER2- распространенным раком молочной железы: анализ данных подгруппы пациентов из России в рамках исследования IIIb фазы ComPLEEment-1. Современная Онкология. 2024;26(1):56–64. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202595

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Хасанова Альфия Иреквна – канд. мед. наук, врач-онколог, ГАУЗ «РКОД Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала». ORCID: 0000-0002-4880-4353

Кислов Николай Викторович – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ ОКРОД. ORCID: 0000-0002-0077-4909

Кудрявцев Игорь Юрьевич – д-р мед. наук, зам. глав. врача ГБУЗ КОКОД, гл. внештатный онколог МЗ Калужской области. ORCID: 0000-0002-3811-3612

Манихас Алексей Георгиевич – д-р мед. наук, зав. онкологическим (маммологическим) отд-нием №1, зав. каф. радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова», СПб ГБУЗ ГКРОД. ORCID: 0000-0001-9616-6635

Мусаева Наталья Эдуардовна – зав. дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии №2 КГБУЗ «ККРОД им. А.И. Крыжановского». ORCID: 0000-0002-1999-0847

Нижегородцева Александра Анатольевна – врач-онколог химиотерапевтического отд-ния №2 ГБУЗ СОКОД.

Садикова Ольга Евгеньевна – зав. дневным стационаром ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер»

Сакаева Дина Дамировна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0003-4341-6017

Снеговой Антон Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. противоопухолевой терапии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина», председатель общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии. ORCID: 0000-0002-0170-5681

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

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-9807-2229

Тришкина Екатерина Александровна – канд. мед. наук, врач-онколог поликлинического отд-ния ГБУЗ ЛООД.

Владимирова Любовь Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. лекарственного лечения опухолей, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-4822-5044

Alfiya I. Hasanova – Cand. Sci. (Med.), Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. ORCID: 0000-0002-4880-4353

Nikolay V. Kislov – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Oncology Hospital. ORCID: 0000-0002-0077-4909

Igor Yu. Kudryavtsev – D. Sci. (Med.), Kaluga Regional Clinical Oncologic Dispensary. ORCID: 0000-0002-3811-3612

Alexey G. Manikhas – D. Sci. (Med.), Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, City Clinical Oncologic Dispensary, ORCID: 0000-0001-9616-6635

Natalia E. Musaeva – Department Head, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary. ORCID: 0000-0002-1999-0847

Alexandra A. Nizhegorodtseva – oncologist, Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary

Olga E. Sadikova – Department Head, Moscow Regional Oncologic Dispensary

Dina D. Sakaeva – D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0003-4341-6017

Anton V. Snegovoy – D. Sci. (Med.), Prof., Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-0170-5681

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

Sergei A. Tjulandin – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-9807-2229

Ekaterina A. Trishkina – Cand. Sci. (Med.), Leningrad Regional Oncologic Dispensary.

Liubov Iu. Vladimirova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4822-5044

Safety and efficacy of ribociclib in combination with letrozole in an extended population of patients with HR+/HER2- advanced breast cancer: analysis of data from a subgroup of patients from Russia in the phase IIIb CompLEEment-1 study

Liudmila G. Zhukova^{✉1}, Larisa V. Bolotina², Victoria V. Dvornichenko³, Natalia V. Fadeeva⁴, Inna P. Ganshina⁵, Katerina S. Grechukhina^{✉1}, Alfiya I. Hasanova⁶, Nikolay V. Kislov⁷, Igor Yu. Kudryavtsev⁸, Alexey G. Manikhas^{9,10}, Natalia E. Musaeva¹¹, Alexandra A. Nizhegorodtseva¹², Olga E. Sadikova¹³, Dina D. Sakaeva¹⁴, Anton V. Snegovoy⁵, Daniil L. Stroyakovskiy¹⁵, Sergei A. Tjulandin⁵, Ekaterina A. Trishkina¹⁶, Liubov Iu. Vladimirova¹⁷, Nikita M. Volkov¹⁸, Yulia V. Kostalanova¹²

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

³Regional Oncologic Dispensary, Irkutsk, Russia;

⁴Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

⁵Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁶Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

⁷Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia;

⁸Kaluga Regional Clinical Oncological Dispensary, Kaluga, Russia;

⁹Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰City Clinical Oncological Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

¹¹Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Krasnoyarsk, Russia;

¹²Samara Regional Clinical Oncological Dispensary, Samara, Russia;

¹³Moscow Regional Oncological Dispensary, Moscow, Russia;

¹⁴Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

¹⁵Moscow City Oncological Hospital No. 62, Krasnogorsk Urban District, Istra settlement, Russia;

¹⁶Leningrad Regional Oncological Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

¹⁷National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

¹⁸Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncological), Saint Petersburg, Russia

Введение

Известно, что рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию среди всех злокачественных новообразований у женщин в России: доля выявленных случаев заболевания составила 18,3% [1, 2]. В 2022 г. в России РМЖ диагностирован у 66 990 женщин, при этом в 20,2% случаев заболевание выявлено на III стадии, а в 7,5% – на IV [1]. Однако, несмотря на кажущееся небольшим относительное количество заболевших первично метастатическим РМЖ (мРМЖ), стоит помнить, что у части пациенток, ранее получивших радикальное лечение по поводу ранних стадий, впоследствии развивается прогрессирование заболевания. Таким образом, необходимость оптимизации стратегий лечения мРМЖ не оставляет сомнений.

РМЖ – гетерогенное заболевание, у которого выделяют несколько суррогатных подтипов. Наиболее распространен люминальный HER2-негативный подтип, который является наиболее прогностически благоприятным подтипом – отрицательный статус рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), гормон-рецептор положительный (HR+) – HR+/HER2- [3]. Гормонозависимый характер опухоли

предполагает возможность применения эндокринотерапии, например ингибиторов ароматазы – ИА (анастрозол, летрозол и экземестан) или фулвестранта, который относится к селективным ингибиторам рецепторов эстрогена – SERD [4–8].

Как уже отмечалось, у некоторых пациенток диагностируют прогрессирование заболевания на фоне или после радикального лечения (в том числе эндокринотерапии), в таких случаях можно говорить о развитии эндокринорезистентности. По опубликованным данным ключевыми механизмами, ответственными за развитие эндокринорезистентности являются активация PI3K/AKT/mTOR сигнального пути, MAP-киназы или комплекса циклин D1/CDK, который регулирует клеточный цикл и приводит к фосфорилированию белка ретинобластомы (Rb), что не дает ему выполнить свою роль онкосупрессора [9–12]. Результаты исследований *in vitro* показали, что гиперэкспрессия циклинзависимой киназы (CDK) 4 играет важную роль в развитии эндокринорезистентности, что послужило катализатором к разработке препаратов, блокирующих CDK4/6/Rb [12–16].

В настоящее время «золотым стандартом» лечения HR+/HER2- мРМЖ является комбинация эндокринотерапии

Информация об авторах / Information about the authors

Волков Никита Михайлович – канд. мед. наук, врач-онколог, нач. отд.-ний химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова». ORCID: 0000-0002-6232-257X

Косталанова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд.-нием № 2 ГБУЗ СОКОД. ORCID: 0000-0001-7395-0136

Nikita M. Volkov – Cand. Sci. (Med.), Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncological). ORCID: 0000-0002-6232-257X

Yulia V. Kostalanova – Cand. Sci. (Med.), Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary. ORCID: 0000-0001-7395-0136

Abstract

Background. The use of cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors in combination with endocrine therapy is a key initial treatment for advanced luminal HER2-negative (HR+/HER2-) breast cancer. The approval studies MONALEESA-2 and 7 demonstrated the efficacy and safety of ribociclib in combination with aromatase inhibitors as a first-line treatment in post- and premenopausal patients. In the Phase IIIb CompLEEmment-1 study, the same treatment regimen was evaluated in an extended patient population in terms of both safety and efficacy. The article presents an analysis of data from a subgroup of patients from Russia.

Materials and methods. The study included 129 patients from Russia who met the inclusion criteria for the CompLEEmment-1 study. The primary endpoint was the incidence of adverse events (AEs) at a median follow-up of 25.4 months. Secondary endpoints were median progression-free survival, objective response rate, and disease control.

Results. The efficacy and safety results of the therapy in the subgroup of patients from Russia were consistent with the general population of patients included in CompLEEmment-1. The incidence of AEs requiring dose adjustment or treatment interruption was 58.1%, and the permanent discontinuation rate was 15.5%. The most frequently reported treatment-related AEs grade 3 or higher were neutropenia and transaminase increased.

Conclusion. Data obtained in a subgroup of patients from the Russian Federation confirm the safety and tolerability of ribociclib in an extended population of patients with HR+/HER2- breast cancer in settings close to the real world.

Keywords: CDK4/6 inhibitors, ribociclib, HR+/HER2-, advanced breast cancer, CompLEEmment-1 study, Russian Federation

For citation: Zhukova LG, Bolotina LV, Dvornichenko VV, Fadeeva NV, Ganshina IP, Grechukhina KS, Hasanova AI, Kislov NV, Kudryavtsev IYu, Manikhas AG, Musaeva NE, Nizhegorodtseva AA, Sadikova OE, Sakaeva DD, Snegovoy AV, Stroyakovskiy DL, Tjulandina SA, Trishkina EA, Vladimirova Llu, Volkov NM, Kostalanova YuV. Safety and efficacy of ribociclib in combination with letrozole in an extended population of patients with HR+/HER2- advanced breast cancer: analysis of data from a subgroup of patients from Russia in the phase IIIb CompLEEmment-1 study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):56–64. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202595

с ингибиторами CDK4/6, что нашло свое отражение в клинических рекомендациях различных профессиональных сообществ, в том числе и российского [17–19]. Внутри группы ингибиторов CDK4/6 выделяют три препарата: рибосиклиб (LEE011), абемасиклиб (LY-2835219) и палбосиклиб (PD-0332991). Они продемонстрировали достоверное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (мВБП). Однако только первый позволил статистически значимо снизить риск смерти от заболевания, т. е. увеличить медиану общей выживаемости – мОВ [6, 7, 20–26].

Рибосиклиб представляет собой биодоступный селективный низкомолекулярный ингибитор CDK4/6, предназначенный для приема внутрь, который действует путем присоединения к аденозинтрифосфат-связывающей области CDK4/6 [12, 27]. Эффективность и безопасность рибосиклиба в комбинации с эндокринотерапией при лечении HR+/HER2-мРМЖ изучены в рамках клинических исследований цикла MONALEESA [28–31]. В исследовании MONALEESA-2 продемонстрировано значимое увеличение мВБП и мОВ при добавлении рибосиклиба к ИА в первой линии лечения у женщин в постменопаузе [28, 29, 31]. В MONALEESA-3 также показано преимущество при добавлении рибосиклиба к терапии фулвестрантом в первой и второй линиях лечения [21, 30].

Впервые изучено применение ингибиторов CDK4/6 у пре- и перименопаузальных пациенток в исследовании MONALEESA-7, в котором пациентки получали рибосиклиб в сочетании с ИА на фоне медикаментозной овариальной супрессии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). В результате показано, что добавление рибосиклиба позволяет значимо увеличить мВБП и мОВ у изучаемой популяции пациенток: за период наблюдения 53,5 мес мОВ составила 48,0 мес без применения рибосиклиба и 58,7 мес при его добавлении, при этом относительный риск смерти снижился на 24% – равен 0,76, 95% доверительный интервал – ДИ 0,61–0,95 [22, 32, 33].

На основании результатов цикла MONALEESA рибосиклиб одобрен для лечения HR+/HER2- мРМЖ как в США и Европейском союзе, так и на территории Российской Федерации [28, 34–36].

После получения первых впечатляющих результатов упомянутых исследований цикла MONALEESA инициировалось исследование реальной клинической практики IIIb фазы под названием CompLEEmment-1, которое продолжило изучение безопасности и эффективности применения рибосиклиба в сочетании с летрозолом в качестве первой линии лечения HR+/HER2- распространенного РМЖ (рРМЖ) у более

широкой популяции пациентов [37]. В CompLEEmment-1 включались как женщины (вне зависимости от их менопаузального статуса), так и мужчины. Более широкие критерии включения предполагали участие пациентов с метастатическим поражением центральной нервной системы (ЦНС), пациентов с неизмеримыми проявлениями болезни, литическими очагами в костях или 2 статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная онкологическая группа), допускалось проведение одной линии химиотерапии (ХТ) по поводу рРМЖ. Всего в исследование были включены 3246 пациентов из 508 исследовательских центров в Северной и Южной Америке, Европе, Азии, Юго-Восточной Азии, Израиле, Российской Федерации и на Ближнем Востоке.

Постменопаузальные пациентки получали только терапию рибосиклибом и ИА (как в исследовании MONALEESA-2), а пациентки в пременопаузе, а также мужчины помимо этого дополнительно получали аГнРГ. Во всей популяции (ITT) медиана времени до прогрессирования (мВДП) составила 27,1 мес, а частота объективного ответа (ЧОО) – 70,7% [37]. Еще одной конечной точкой исследования стала оценка качества жизни, которое анализировали по результатам заполняемых опросников HR-QoL. Отмечено, что общее качество жизни поддерживалось на протяжении всего периода лечения. Результаты, полученные в ITT популяции пациентов, включенных в CompLEEmment-1, подтвердили ранее опубликованные данные в цикле MONALEESA-2 и 7 и доказали, что изучаемая терапия эффективна и безопасна в том числе и у широкой популяции пациентов (близкой к «реальной клинической практике») с HR+/HER2- рРМЖ. Важно отметить, что профиль безопасности терапии полностью соответствовал таковому в исследованиях MONALEESA, а новых сигналов по безопасности получено не было [37].

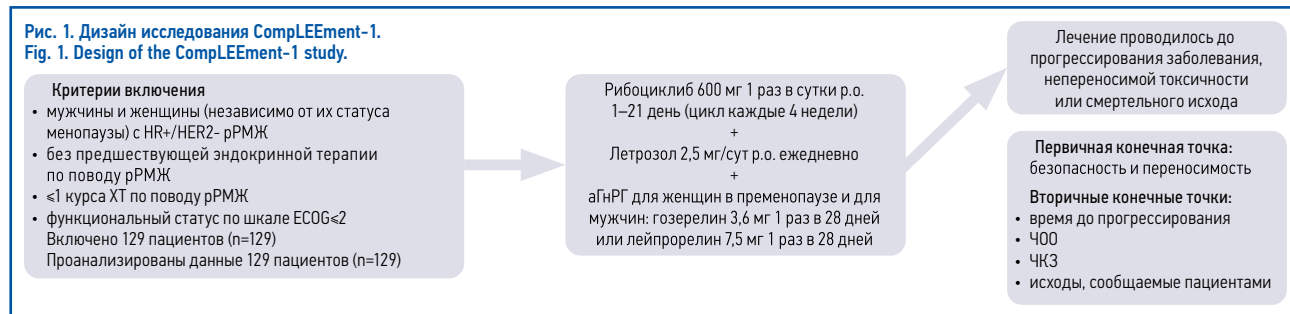
В статье представлены результаты терапии пациентов из Российской Федерации, которые принимали участие в исследовании CompLEEmment-1.

Материалы и методы

CompLEEmment-1 (NCT02941926) является открытым многоцентровым исследованием IIIb фазы. Схематично дизайн исследования представлен на рис. 1.

Ключевым критерием включения в исследование стала планируемая терапия именно в первой линии, т. е. женщины в пре- и постменопаузе, а также мужчины с HR+/HER2- рРМЖ ранее не должны были получать эндокринотерапию по поводу распространенного заболевания. Важно, что допускалось проведение ХТ в качестве первой линии лечения, а также в качестве ранее проведенного нео- или

Рис. 1. Дизайн исследования CompLEEment-1.
Fig. 1. Design of the CompLEEment-1 study.



адъювантного режима. Если в нео- или адъювантной терапии применялись ИА, то период без признаков рецидива должен был составлять не менее 12 мес с момента завершения приема терапии ИА. Предшествующая терапия ингибиторами CDK4/6 и/или системная эндокринотерапия по поводу рРМЖ не допускалась.

В исследование могли включить пациентов с метастатическим поражением ЦНС, но при условии отсутствия клинических неврологических проявлений болезни в течение как минимум 4 нед. Пациенты должны иметь соматический статус 0–2 по шкале ECOG, также требовалась сохранная функция висцеральных органов и костного мозга. Интервал Q–T по формуле Фредерика (Q–TcF) должен составлять менее 450 мс, а частота сердечных сокращений – не менее 50 уд/мин во время скрининга. Среди прочих критериев исключения перечислены клинически значимые заболевания сердца или нарушения функции желудочно-кишечного тракта, которые могли бы повлиять на фармакокинетику исследуемого препарата.

К критериям исключения отнесли и синхронные или метастатические злокачественные новообразования, в том числе выявленные в течение 3 лет до начала приема исследуемого препарата (кроме немеланоцитарных опухолей кожи или рака шейки матки, по поводу которых провели надлежащее радикальное лечение).

Пациентки в постменопаузе получали терапию в следующем режиме: рибоциклиб 600 мг/сут р.о. (перорально, лат. per os, oris) 1–21 день, каждые 4 нед + летрозол 2,5 мг/сут р.о. ежедневно. Мужчины и пременопаузальные пациентки дополнительно получали любой из аГнРГ. Лечение пациентов продолжалось до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Следует отметить, что протокол исследования CompLEEment-1 предусматривал расширенную фазу, однако ни один из пациентов РФ туда не был включен.

Первичной конечной точкой в исследовании стала оценка частоты развития нежелательных явлений (НЯ) при среднем сроке наблюдения 18 мес. Пациенты должны были находиться под наблюдением до момента прекращения применения рибоциклиба, вне зависимости от причины. Вторичные конечные точки включали оценку медианы времени до прогрессирования (мВДП), ЧОО и частоту контроля над заболеванием (ЧКЗ). Также в ИТТ популяции оценивали результаты, сообщаемые пациентами, однако проанализировать их у подгруппы пациентов из РФ, к сожалению, не удалось из-за недоступности данных.

Отмечены так называемые НЯ особого интереса, среди которых выделили гепатотоксичность [повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина и γ-глутамилтранспептидазы], нейтропению и удлинение интервала Q–TcF.

Результаты

Характеристики пациентов

В период с 3 июля 2017 по 27 сентября 2019 г. в исследование CompLEEment-1 включены 129 пациентов из России. Данные включенных пациентов доступны для последующего анализа. По результатам исследования оказалось, что 42 пациента завершили полный курс лечения, 87 пациентов прекратили терапию в связи со следующими причинами: прогрессирование заболевания (n=42), развитие НЯ (n=24), решение врача

(n=15), смертельный исход (n=4), решение пациента (n=2). Медиана продолжительности применения рибоциклиба составила 18,5 мес, медиана периода последующего наблюдения – 28,5 мес, как и в ИТТ популяции.

Характеристики пациентов в российской популяции не отличались от таковых в общей популяции и представлены в табл. 1. Средний возраст пациентов составил 55,9 года, при этом 81,4% пациентов – младше 65 лет. 98% пациентов имели функциональный статус ECOG 0–1. Подавляющее большинство включенных пациентов – женщины (127 из 129), 69,8% из них находились в постменопаузе.

Клиническая характеристика пациентов, включающая ранее полученное лечение и стадию заболевания, представлена в табл. 2. У всех включенных пациентов опухоль определялась как HER2-. У большинства (58,2%) пациентов опухоль обладала признаками высокой или умеренной дифференцировки. У 40,3% пациентов период без признаков рецидива заболевания длился более 24 мес. У 53% пациентов выявлено не менее 3 очагов метастатического поражения, при этом у 62% было висцеральное поражение. Как показано в табл. 2, более 2/3 (69,0%) пациентов ранее получали терапию по поводу РМЖ. При этом 61,2% (n=79) пациентов провели адъювантную и 51,9% – неоадъювантную ХТ, подавляющее большинство пациентов (91,5%) перенесли хирургическое вмешательство, приблизительно 1/3 пациентов (36,4%) – лучевую терапию.

Безопасность

В табл. 3 представлен краткий обзор НЯ, в том числе серьезных НЯ, связанных с лечением, и НЯ специального интереса. Отмечены НЯ, которые привели либо к прекращению лечения, либо вызвали необходимость редукции дозы, временного прерывания лечения или назначения дополнительной терапии.

В общей сложности у 117 (90,7%) пациентов зарегистрированы НЯ, при этом НЯ ≥3-й степени тяжести (G≥3) отмечены у 84 (65,1%) пациентов. Серьезные НЯ, связанные с лечением (G≥3), наблюдались у 6 пациентов (4,7%). Как показано в табл. 3, наиболее частыми НЯ были нейтропения, лейкопения, повышение активности печеночных ферментов АЛТ и АСТ, астения и тошнота. Повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) – наиболее частое НЯ со стороны печени и желчевыводящих путей. У 98 пациентов наблюдалась нейтропения (76,0%), при этом частота G≥3 у 47,3%, которая у 71,3% пациентов связана с проводимым лечением. У небольшого количества пациентов (3,9%, n=5) наблюдалось удлинение интервала Q–TcF, при этом у 3 пациентов данное НЯ расценено как G3. Важно отметить, что удлинение интервала Q–TcF во всех случаях было бессимптомным.

Редукция дозы или прерывание терапии потребовалось 58,1% пациентов, при этом у 15,5% терапия прекращена из-за развития НЯ (чаще всего гепатотоксичности). Следует отметить, что средняя относительная интенсивность дозы составила >90%.

В ходе исследования в подгруппе пациентов из России зарегистрировано 6 смертельных исходов. Центральным исследовательским комитет не исключал, что у 2 из 6 пациентов смертельный исход могло вызвать исследуемое лечение.

Таблица 1. Характеристика подгруппы пациентов из Российской Федерации в исследовании ComPLEEment-1 Table 1. Characteristics of a subgroup of patients from the Russian Federation in the ComPLEEment-1 study	
Переменная	Абс. (%)
Возраст, лет	
Среднее значение (СО)	55,9 (10,66)
Медиана (диапазон)	58,0 (27–82)
Возрастная категория, лет	
<65	105 (81,4)
От 65 до 70	12 (9,3)
От 70 до 75	6 (4,7)
≥75	6 (4,7)
Пол	
Женщины	127 (98,4)
Мужчины	2 (1,6)
Раса	
Европеоидная	127 (98,4)
Монголоидная	2 (1,6)
Этническая принадлежность	
Русские	124 (96,1)
Представители Западной Азии	4 (3,1)
Неизвестно	1 (0,8)
Индекс массы тела, кг/м²	
Среднее значение (СО)	27,67 (5,30)
Менопаузальный статус	
Пременопауза	23 (17,8)
Постменопауза	90 (69,8)
Бесплодие (в детородном возрасте)	14 (10,9)
Отсутствует	2 (1,6)
Соматический статус по шкале ECOG	
0	49 (38,0)
1	77 (59,7)
2	3 (2,3)
3 или 4	0
Примечание. Если не указано иное, данные представляют собой среднее значение, медиану (диапазон) или количество, n (%). СО – стандартное отклонение.	

Эффективность

По результатам всей ИТТ популяции (n=3246), изученной в рамках исследования ComPLEEment-1, медиана времени наблюдения составила 25,4 мес, медиана времени приема рибосиклиба – 17,5 мес, мВДП – 27,1 мес, ЧОО – 43,6% (95% ДИ 41,5–45,8), ЧКЗ – 69,1% (95% ДИ 67,1–71,1) для пациентов с измеримыми проявлениями болезни и 70,7% (95% ДИ 69,1–72,2) для всех пациентов.

В подгруппе пациентов из России медиана продолжительности терапии составила 18,5 мес, а мВДП – 22,1 мес (95% ДИ 20,8 – не достигнута), что отражено на рис. 2.

У большинства пациентов (n=104, 80,6%) на момент включения в исследование имелись измеримые метастатические очаги заболевания, у 19,4% (n=25) – неизмеримые. ЧОО составила 37,2 и 46,2% для всех пациентов и для подгруппы с измеримыми очагами соответственно (табл. 4). При этом ЧКЗ составила 77,5% для всех пациентов и 76,0% для пациентов с измеримыми проявлениями заболевания.

Обсуждение

В настоящее время ComPLEEment-1 является одним из наиболее крупных исследований реальной клинической практики, проводившихся среди пациентов с РМЖ, а также наиболее

Таблица 2. Анамнез подгруппы пациентов из Российской Федерации, включенных в исследование ComPLEEment-1 Table 2. Medical history of a subgroup of patients from the Russian Federation included in the ComPLEEment-1 study.	
Показатель	Абс. (%)
Степень дифференцировки	
Высокодифференцированная	21 (16,3)
Умеренно дифференцированная	54 (41,9)
Низкодифференцированная	17 (13,2)
Степень дифференцировки не может быть оценена	2 (1,6)
Неизвестно	35 (27,1)
Стадия заболевания на момент постановки диагноза	
I	10 (7,8)
II	33 (25,6)
III	29 (22,5)
IV	56 (43,4)
Данные отсутствуют	1 (0,8)
Стадия заболевания на момент включения в исследование	
III	4 (3,1)
IV	125 (96,9)
Время с момента выявления первичного очага, мес	
Среднее значение (СО)	39,0 (56,74)
Медиана (диапазон)	14,8 (0,2–334,6)
Время с момента выявления первичного очага, мес	
≤3	38 (29,5)
>3 и ≤12	24 (18,6)
>12	67 (51,9)
Безрецидивный период	
Впервые выявленное заболевание	54 (41,9)
Имеющееся заболевание	75 (58,1)
≤12 мес	11 (8,5)
>12 до ≤24 мес	12 (9,3)
>24 мес	52 (40,3)
Типы поражений на исходном уровне	
Таргетные очаги	14 (10,9)
Нетаргетные очаги	24 (18,6)
Таргетные и нетаргетные очаги	90 (69,8)
Неизвестно	1 (0,8)
Локализация метастазов	
Кости	87 (67,4)
Только костные метастазы	18 (14,0)
Грудная клетка	13 (10,1)
Висцеральное поражение	80 (62,0)
Печень	38 (29,5)
Легкие	62 (48,1)
Другое	10 (7,8)
Кожа	8 (6,2)
Лимфатические узлы	67 (51,9)
Другое	9 (7,0)
Терапия	
Предшествующая терапия (любого типа)	89 (69,0)
Предшествующая ХТ	79 (61,2)
Адьювантная терапия	41 (31,8)
Неоадьювантная терапия	26 (20,2)
Лечебная терапия	12 (9,3)
Паллиативная терапия	4 (3,1)
Другое	10 (7,8)
Хирургическое вмешательство в анамнезе	118 (91,5)
Предшествующая лучевая терапия	47 (36,4)
Количество метастатических очагов	
1	26 (20,2)
2	35 (27,1)
3	28 (21,7)
4	16 (12,4)
≥5	24 (18,6)

Таблица 3. Обзор НЯ, наблюдаемых в подгруппе пациентов (n=129) из Российской Федерации в рамках исследования CompLEEmenT-1. Выборка для оценки безопасности в основной фазе

Table 3. Overview of AEs observed in a subgroup of patients (n=129) from the Russian Federation in the CompLEEmenT-1 study. Main phase safety population

Параметр	Все степени тяжести, абс. (%)	Степень тяжести ≥3, абс. (%)
Любое НЯ	117 (90,7)	84 (65,1)
связанные с лечением	110 (85,3)	75 (58,1)
Серьезные НЯ	20 (15,5)	19 (14,7)
связанные с лечением	6 (4,7)	6 (4,7)
Серьезные НЯ, которые привели к смертельному исходу*	6 (4,7)	6 (4,7)
НЯ, которые привели к прекращению лечения	25 (19,4)	16 (12,4)
связанные с лечением	20 (15,5)	13 (10,1)
НЯ, которые привели к изменению дозы или прерыванию лечения	88 (68,2)	70 (54,3)
связанные с лечением	75 (58,1)	66 (51,2)
НЯ, которые привели к назначению дополнительной терапии	69 (53,5)	28 (21,7)
связанные с лечением	46 (35,7)	23 (17,8)
НЯ, зарегистрированные у более 5% пациентов		
Нейтропения	98 (76,0)	61 (47,3)
связанная с лечением	92 (71,3)	60 (46,5)
Лейкопения	37 (28,7)	12 (9,3)
связанная с лечением	35 (27,1)	12 (9,3)
Повышение уровня АСТ	28 (21,7)	11 (8,5)
связанное с лечением	23 (17,8)	9 (7,0)
Повышение уровня АЛТ	27 (20,9)	11 (8,5)
связанное с лечением	22 (17,1)	10 (7,8)
Астения	24 (18,6)	1 (0,8)
связанная с лечением	15 (11,6)	0
Тошнота	18 (14,0)	0
связанная с лечением	14 (10,9)	0
Анемия	16 (12,4)	5 (3,9)
связанная с лечением	16 (12,4)	4 (3,1)
Алоpecia	14 (10,9)	0
связанная с лечением	12 (9,3)	0
Тромбоцитопения	12 (9,3)	3 (2,3)
связанная с лечением	9 (7,0)	2 (1,6)
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови**	10 (7,8)	3 (2,3)
Кашель	8 (6,2)	0
Диарея	8 (6,2)	1 (0,8)
Периферический отек	8 (6,2)	0

*По мнению исследователей, у 2 из 6 пациентов смертельный исход мог быть вызван исследуемым лечением. Один пациент, страдавший депрессией, совершил самоубийство. У другого пациента наблюдалось общее ухудшение физического состояния, которое привело к смертельному исходу.

**Не считается связанным с лечением.

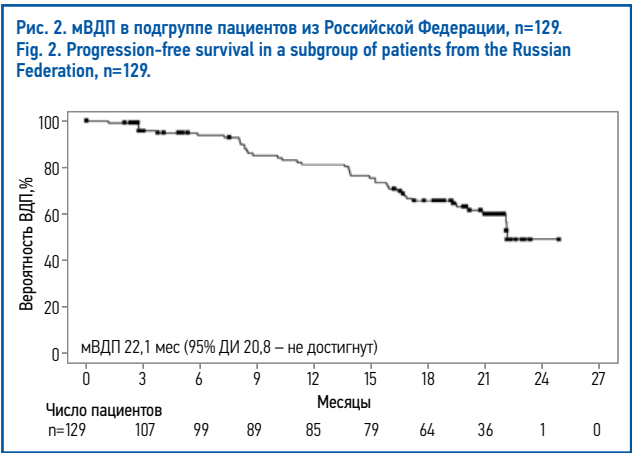


Таблица 4. ЧО в подгруппе пациентов из Российской Федерации, включенных в исследование CompLEEmenT-1

Table 4. The frequency of objective response in a subgroup of patients from the Russian Federation included in the CompLEEmenT-1 study

Параметр	Все пациенты (n=129), абс. (%)	Пациенты с измеримыми проявлениями заболевания (n=104), абс. (%)
ПО	3 (2,3)	3 (2,9)
ЧО	45 (34,9)	45 (43,3)
Неполный ответ/без прогрессирования	23 (17,8)	–
Стабилизация	46 (35,7)	46 (44,2)
Прогрессирование заболевания	5 (3,9)	4 (3,8)
Неизвестно	7 (5,4)	6 (5,8)
ЧОО (ПО + ЧО)	48 (37,2) ¹	48 (46,2) ³
ЧКЗ	100 (77,5) ²	79 (76,0) ⁴

Примечание. ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ.
95% ДИ ¹(28,9–46,2), ²(69,3–84,4), ³(36,3–56,2), ⁴(66,6–83,8).

масштабным по оценке безопасности и эффективности терапии ингибиторами CDK4/6. Подобные исследования позволяют изменить подходы к лечению рРМЖ благодаря данным, полученным на расширенной популяции пациентов, многие из которых, как правило, не включаются в рандомизированные клинические исследования и которые наиболее приближены к реальной клинической практике.

Анализ популяции пациентов из Российской Федерации продемонстрировал безопасность, переносимость и эффективность терапии рибоциклибом в комбинации с летрозолом в качестве первой линии эндокринотерапии HR+/HER2- рРМЖ, а также подтвердил результаты, полученные в общей популяции пациентов в рамках исследования CompLEEmenT-1.

Характеристика пациентов в нашем анализе абсолютно репрезентативна в отношении общей популяции, несмотря на то, что в подгруппе пациентов из России меньше пациентов

в возрасте ≥65 лет (18,6% по сравнению с 33,1%) или женщин в постменопаузе (69,8% по сравнению с 76,6%).

Популяции пациентов в исследованиях CompLEEmenT-1 и MONALEESA-2 и 7 схожи, за исключением большей доли пациентов с большим распространением болезни (≥3 очагов) в подгруппе пациентов из России: 52,7% по сравнению с 34,1% в MONALEESA-2 и 35,3% в MONALEESA-7. CompLEEmenT-1 предполагал включение мужчин в число пациентов, что не предусмотрено ни в одном из исследований MONALEESA. Пациенты, принимавшие участие в исследовании MONALEESA-2, немного старше, чем пациенты в исследовании CompLEEmenT-1: медиана возраста 62 года по сравнению с 58 годами, а в возрасте ≥65 лет были 38,7% по сравнению с 18,6% пациентов.

Результаты оценки безопасности соответствуют полученным в цикле MONALEESA, несмотря на то, что критерии включения в исследование CompLEEmenT-1 значимо шире, чем в регистрационных исследованиях: разрешалось включение пациентов с соматическим статусом ECOG 2, с метастазами в ЦНС [28, 31]. Напомним, что у 98,5% пациентов в исследовании MONALEESA-2 отмечено развитие любых НЯ, а в исследовании MONALEESA-7 – у 98,2%. В российской популяции исследования CompLEEmenT-1 частота развития НЯ составила 90,7%. Частота развития НЯ 3-й и более степени тяжести отмечена в 70,7% в MONALEESA-2, 76,7% в MONALEESA-7 и 65,1% случаев в нашем анализе. Важно отметить, что новых сигналов по безопасности не получено.

Как говорилось выше, среди НЯ особого интереса выделяли нейтропению, гепатобилиарную токсичность и удлинение интервала Q–TcF. В нашем исследовании при применении

рибоциклиба также развивалось повышение активности печеночных ферментов, которое разрешалось при редукции дозы препарата, что согласуется с данными исследований MONALEESA [38–40]. Аналогичным образом частота развития нейтропении, наблюдаемая в подгруппе пациентов из России, а также в ИТТ популяции исследования ComPLEEment-1 и в исследованиях MONALEESA абсолютно сопоставима, а сама нейтропения – вполне управляема. Удлинение интервала $Q-TcF$ наблюдалось менее чем у 5% всех пациентов в исследовании ComPLEEment-1, при этом во всех случаях оно протекало бессимптомно и имело тенденцию к самостоятельной нормализации с течением времени без назначения дополнительной терапии. Важно отметить, что для своевременного выявления НЯ следует проводить плановый мониторинг в соответствии с рекомендациями, приведенными в инструкции по применению рибоциклиба [34, 35].

В целом можно сказать, что эффективность терапии у пациентов из России аналогична таковой в общей когорте исследования ComPLEEment-1, хотя ЧКЗ у пациентов с измеримыми очагами в подгруппе пациентов из России выше (76,0% по сравнению с 69,1%).

Как уже отмечалось, в исследованиях MONALEESA-2 и 7 популяции пациентов схожи с ComPLEEment-1. У пациентов с измеримыми метастатическими очагами в ИТТ популяции ComPLEEment-1 ЧОО составила 43,6%, ЧКЗ – 69,1%, в российской популяции – 46,2 и 76,0% соответственно. Эти цифры сопоставимы с показателями в исследованиях MONALEESA-2 (40,7 и 79,6% соответственно) и MONALEESA-7 (50,9 и 79,9%), что позволяет предположить схожую эффективность терапии как в регистрационных исследованиях, так и в исследовании реальной клинической практики ComPLEEment-1, в том числе в российской популяции [28, 31].

Исследование ComPLEEment-1 имеет ряд преимуществ: включало большое число пациентов из разных стран и популяций, имело широкие критерии включения, которые обеспечили участие как женщин в разном менструальном статусе, так и мужчин, предусматривали возможность проведения ХТ в качестве первой линии лечения по поводу рРМЖ и включение пациентов с более низким функциональным статусом (ECOG 1–2), что позволило изучить эффективность и безопасность терапии среди разнообразных когорт пациентов, приближенных к реальной клинической практике.

К ограничениям нашего анализа следует отнести то, что число пациентов из Российской Федерации не столь велико ($n=129$) по сравнению с общей когортой ComPLEEment-1. Кроме того, в настоящий момент не представляется возможной оценка влияния рибоциклиба на качество жизни пациентов из России, как и влияние коморбидности, перекрестного взаимодействия применяемых препаратов и их влияния на клинический исход и частоту развития НЯ.

Заключение

Результаты, полученные в рамках анализа субпопуляции пациентов из Российской Федерации, участвовавших в международном исследовании IIIb фазы ComPLEEment-1, дополнительно подтверждают безопасность, контролируруемую переносимость и эффективность рибоциклиба в расширенной популяции пациентов, наиболее приближенной к реальной клинической практике.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы принимали участие в интерпретации данных, написании или рецензировании и редактировании статьи, а также утвердили окончательный вариант для публикации. Сбор и анализ данных выполнены представителями спонсора исследования.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors participated in the data interpretation, writing, reviewing, and editing of the article and approved the final version for publication. Data collection and analysis were performed by representatives of the study sponsor.

Соответствие принципам этики. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием людей, соответствовали этическим стандартам отдельных институциональных исследовательских комитетов, исследование одобрено на заседании этического комитета Минздрава РФ (протокол №172 от 27.03.2017), соответствует Хельсинкской декларации 1964 г. и более поздним поправкам к ней.

Ethics approval. Compliance with the ethics principles. All procedures performed in human studies complied with the ethical standards of respective institutional research committees and the 1964 Helsinki Declaration with amendments; also, the study was approved at a meeting of the Ethics Committee of the Ministry of Health of the Russian Federation (Minutes No. 172 dated 27.03.2017).

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.

Благодарности. Мы выражаем благодарность участникам исследования, их семьям и персоналу исследовательских центров. Исследование финансировала фармацевтическая компания Novartis.

Acknowledgments. We thank the study participants, their families, and the staff of the research centers. The study was funded by the pharmaceutical company Novartis.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
2. Barchuk A, Beshpalov A, Huhtala H, et al. Breast and cervical cancer incidence and mortality trends in Russia 1980–2013. *Cancer Epidemiol.* 2018;55:73–80. DOI:10.1016/j.canep.2018.05.008
3. Howlander N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(6):619–26. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-17-0627
4. Advanced breast cancer: Diagnosis and treatment (CG81). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017. PMID: 31999418
5. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623–49. DOI:10.1016/j.annonc.2020.09.010
6. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast Cancer, Version 4. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(3):310–20. DOI:10.6004/jnccn.2018.0012
7. Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5.5):552–5. DOI:10.6004/jnccn.2019.5006
8. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(5):484–93. DOI:10.6004/jnccn.2021.0023
9. Araki K, Miyoshi Y. Mechanism of resistance to endocrine therapy in breast cancer: the important role of PI3K/Akt/mTOR in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer.* 2018;25(4):392–401. DOI:10.1007/s12282-017-0812-x
10. AlFakheh A, Brezden-Masley C. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer. *Curr Oncol.* 2018;25(Suppl. 1):S18–27. DOI:10.3747/co.25.3752
11. Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu I, et al. PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):173. DOI:10.3390/ijms22010173

12. 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
13. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:129–38. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.03.002
14. McDonald ER 3rd, de Weck A, Schlabach MR, et al. Project DRIVE: A Compendium of Cancer Dependencies and Synthetic Lethal Relationships Uncovered by Large-Scale, Deep RNAi Screening. *Cell*. 2017;170(3):577–92.e10. DOI:10.1016/j.cell.2017.07.005
15. Spring LM, Wander SA, Andre F, et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet*. 2020;395(10226):817–27. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30165-3
16. Yamamoto-Ibusuki M, Arnedos M, Andre F. Targeted therapies for ER+/HER2-metastatic breast cancer. *BMC Med*. 2015;13:137. DOI:10.1186/s12916-015-0369-5
17. «Золотой стандарт» профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных ПМЖ. Российское общество онкоммаммологов (РООМ). Юбилейное издание. 2024. Режим доступа: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit#heading=h.gjdjxs>. Ссылка активна на 12.02.2024 [«Zolotoi standart» profilaktiki, diagnostiki, lecheniia i reabilitatsii bol'nykh RMZh. Rossiiskoe obshchestvo onkomammologov (ROOM). Iubileinoe izdanie. 2024. Available at: <https://docs.google.com/document/d/14XU19rSHmmg0v8aL9msY9B1uoscVK7WS/edit#heading=h.gjdjxs>. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
18. Тюлядин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):157–200 [Tiuliandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 1. *Malignant Tumours*. 2023;13(3s2):157–200 (in Russian)].
19. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российское общество онкоммаммологов. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4. Ссылка активна на 15.05.2023 [Rak molochnoi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii. Assotsiatsiia onkologov Rossii, Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii, Rossiiskoe obshchestvo onkomammologov. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4. Accessed: 15.05.2023 (in Russian)].
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):C19–24. DOI:10.1530/ERC-11-0112
21. 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
22. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307–16. DOI:10.1056/NEJMoa1903765
23. 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
24. 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(25):2875–84. DOI:10.1200/JCO.2017.73.7585
25. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol*. 2021;32(8):1015–24. DOI:10.1016/j.annonc.2021.05.353
26. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Abstract LBA17: Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol*. 2021;32:S1290–1. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.2090
27. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): Mechanism of action and clinical impact of this selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in various solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(13):3251–62. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-16-3157
28. 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
29. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29:1541–7. DOI:10.1093/annonc/mdy155
30. 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
31. 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
32. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Abstract PD2-04: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium. San Antonio, Texas, USA, 2020. *Cancer Research*. 2021;81(Suppl. 4):PD2-04-PD2-04. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-04
33. Neven P, Sonke GS, Jerusalem G. Ribociclib plus fulvestrant in the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021;21(1):93–106. DOI:10.1080/14737140.2021.1840360
34. KISQALI (ribociclib) tablets for oral use. Prescribing Information. U.S. Food & Drug Administration. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209092s000lbl.pdf. Accessed: 12.02.2024.
35. KISQALI (ribociclib) 200 mg film-coated tablets: Summary of product characteristics. European Medicines Agency (EMA). 2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 12.02.2024.
36. Новартис Оверсиз Инвестментс АГ. Рисарг (Рибоциклиб): Регистрационное удостоверение. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0cd2847c-7cb6-4842-a343-a789a6644358&t=. Ссылка активна на 25.05.2021 [Novartis Overseas Investments AG. RISARG(R) (Ribociclib): Labelling Information. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0cd2847c-7cb6-4842-a343-a789a6644358&t=. Accessed: 25.05.2021 (in Russian)].
37. De Laurentiis M, Borstnar S, Campone M, et al. Full population results from the core phase of ComPLEment-1, a phase 3b study of ribociclib plus letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;189(3):689–99. DOI:10.1007/s10549-021-06334-0
38. 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
39. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):17. DOI:10.1186/s13058-015-0661-5
40. Bilgin B, Sendur MAN, Sener Dede D, et al. A current and comprehensive review of cyclin-dependent kinase inhibitors for the treatment of metastatic breast cancer. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1559–69. DOI:10.1080/03007995.2017.1348344

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.01.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность и безопасность алпелисиба у больных с HR+ HER2-негативным метастатическим раком молочной железы в реальной клинической практике: результаты одноцентрового ретроспективного исследования

А.В. Султанбаев^{1,2}, И.В. Колядина^{3,4}, К.В. Меньшиков^{1,2}, Ш.И. Мусин¹, А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹, Р.Р. Рахимов¹, Д.О. Липатов², И.А. Меньшикова², А.А. Измайллов¹, Е.Е. Липатова²

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

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

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Комбинация алпелисиба с фулвестрантом является оптимальной таргетной эндокринотерапией пациентов с гормоноположительным (HR+) HER2-отрицательным (HER2-) метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) с мутациями в гене *PIK3CA*. Такой режим лечения показал высокую эффективность в крупных исследованиях II и III фазы. Однако рандомизированные клинические исследования не могут полностью охватить все возможные клинические популяции предлеченных пациентов, в связи с чем изучение эффективности и безопасности лекарственного режима алпелисиб + фулвестрант в рамках рутинной практики представляется особо ценным.

Цель. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения алпелисиба в реальной клинической практике у пациенток с предлеченным люминальным HER2- мРМЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 33 пациентки с диагнозом HR+ HER- мРМЖ, которые в период с 2020 по 2023 г. в рутинной практике получали алпелисиб в комбинации с фулвестрантом. У 12 (36,4%) пациенток выявлена мутация в гене *PIK3CA* в 9-м экзоне, у 21 (63,6%) – в 20-м экзоне. Алпелисиб назначался предлеченным пациенткам в разных линиях: медиана количества линий терапии мРМЖ перед назначением алпелисиба составила 5 (1–8), в 1-й линии алпелисиб получала 1 пациентка, во 2-й линии – 4, в 3-й – 6, в 4-й – 5, в 5-й – 8, в 6-й – 1, в 7-й – 7, в 8-й – 1. Доминировали пациенты с люминальным В-подтипом РМЖ – 72,7% (n=24). Статус ECOG соответствовал 0, 1 и 2 баллам у 9,1, 75,7 и 15,2% пациенток соответственно.

Результаты. Медиана общей выживаемости составила 14,0±2,5 мес (95% доверительный интервал 9–18,9), медиана выживаемости без прогрессирования – 6,0±2,7 мес (95% доверительный интервал 0,7–11,3). Прогностическим фактором было прерывание терапии препаратом по любой причине, что увеличивало риск смерти. Профиль нежелательных явлений соответствовал данным ранее представленных рандомизированных исследований.

Выводы. Результаты использования алпелисиба с фулвестрантом подтверждают его эффективность в реальной клинической практике у больных с HR+ HER2- мРМЖ с наличием соматической мутации в гене *PIK3CA*.

Ключевые слова: комбинированная эндокринотерапия, метастатический рак молочной железы, мутация *PIK3CA*, люминальный HER2-негативный подтип, ингибиторы CDK4/6, алпелисиб

Для цитирования: Султанбаев А.В., Колядина И.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Рахимов Р.Р., Липатов Д.О., Меньшикова И.А., Измайллов А.А., Липатова Е.Е. Эффективность и безопасность алпелисиба у больных с HR+ HER2-негативным метастатическим раком молочной железы в реальной клинической практике: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. Современная Онкология. 2024;26(1):65–72. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202612

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Султанбаев Александр Валерьевич** – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАОУЗ РКВД, доц. каф. педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

✉ **Alexander V. Sultanbaev** – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ 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 for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, врач-онколог отд. химиотерапии ГАОУЗ РКВД, доц. каф. онкологии и клинической морфологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Konstantin V. Menshikov – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary, Bashkir State Medical University. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Мусин Шамиль Исмагилович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд.-нием №6 ГАОУЗ РКВД. E-mail: musin_shamil@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1185-977X

Shamil I. Musin – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: musin_shamil@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1185-977X

Efficacy and safety of alpelisib in patients with HR+ HER2-negative metastatic breast cancer in real clinical practice: Results of a single-center observational retrospective study

Alexander V. Sultanbaev^{✉1,2}, Irina V. Kolyadina^{3,4}, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Shamil I. Musin¹, Ainur F. Nasretdinov¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹, Radmir R. Rakhimov¹, Danila O. Lipatov², Irina A. Menshikova², Adel A. Izmailov¹, Elena E. Lipatova²

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

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

⁴Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Background. The combination of alpelisib with fulvestrant is the optimal targeted endocrine therapy for patients with hormone-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) metastatic breast cancer (mBC) with mutations in the *PIK3CA* gene. This regimen has been shown to be highly effective in large phase II and III studies. However, randomized clinical trials cannot fully cover all possible clinical populations of pre-treated patients. Therefore, the real-world study of the efficacy and safety of the alpelisib + fulvestrant is warranted.

Aim. A retrospective analysis of the real-world efficacy and safety of alpelisib in patients with pre-treated luminal HER2- mBC.

Materials and methods. The study included 33 patients diagnosed with HR+ HER- mBC who received alpelisib in combination with fulvestrant in routine practice from 2020 to 2023. Twelve (36.4%) patients had a mutation in exon 9 of the *PIK3CA* gene, and 21 (63.6%) patients had a mutation in exon 20. Alpelisib was administered to pre-treated patients in different therapy lines: the median number of mBC treatment lines before alpelisib was 5 (1–8), 1 patient received alpelisib in line 1, 4 in line 2, 6 in line 3, 5 in line 4, 8 in line 5, 1 in line 6, 7 in line 7, and 1 in line 8. Patients with luminal B-type BC accounted for 72.7% (n=24). The ECOG status of 0, 1, and 2 points had 9.1%, 75.7%, and 15.2% of patients, respectively.

Results. The median overall survival was 14.0±2.5 months (95% confidence interval 9–18.9), and the median progression-free survival was 6.0±2.7 months (95% confidence interval 0.7–11.3). The prognostic factor was an interruption of drug therapy for any reason, which increased the risk of mortality. The adverse event profile was consistent with data from previous randomized trials.

Conclusion. The outcomes of therapy with alpelisib and fulvestrant show the effectiveness of this regimen in real-world settings in patients with HR+ HER2- advanced BC with a somatic mutation in the *PIK3CA* gene.

Keywords: combination endocrine therapy, metastatic breast cancer, *PIK3CA* mutation, luminal HER2-negative subtype, CDK4/6 inhibitors, alpelisib

For citation: Sultanbaev AV, Kolyadina IV, Menshikov KV, Musin ShI, Nasretdinov AF, Sultanbaeva NI, Rakhimov RR, Lipatov DO, Menshikova IA, Izmailov AA, Lipatova EE. Efficacy and safety of alpelisib in patients with HR+ HER2-negative metastatic breast cancer in real clinical practice: Results of a single-center observational retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):65–72. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202612

Информация об авторах / Information about the authors

Насретдинов Айну́р Фану́тович – врач-онколог, зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ГАУЗ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Ainur F. Nasretdinov – oncologist, Department Head, Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8340-7962

Султанбаева Надежда Ивановна – врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГАУЗ РКОД. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

Nadezda I. Sultanbaeva – oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: nd.sultan@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5926-0446

Рахимов Радмир Радимович – канд. мед. наук, врач-онколог отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД. E-mail: radmir-rr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2488-597X

Radmir R. Rakhimov – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: radmir-rr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2488-597X

Липатов Данила Олегович – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: lipatov911@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3193-9008

Danila O. Lipatov – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: lipatov911@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3193-9008

Меньшикова Ирина Асхатовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

Irina A. Menshikova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

Измайлов Адель Альбертович – д-р мед. наук, глав. врач ГАУЗ РКОД. E-mail: izmailov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8461-9243

Adel A. Izmailov – D. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: izmailov75@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8461-9243

Липатова Елена Ефратовна – канд. мед. наук, доц. каф. педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: lipatovoleg@bk.ru; ORCID: 0000-0003-2588-3033

Elena E. Lipatova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: lipatovoleg@bk.ru; ORCID: 0000-0003-2588-3033

Введение

С появлением ингибиторов CDK4/6 изменилось представление о возможностях и эффективности гормонотерапии больных раком молочной железы – РМЖ [1–3]. Комбинированная эндокринотерапия (ЭТ) с ингибиторами CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб) и ингибиторами ароматазы или фулвестрантом позволила значимо пролонгировать выживаемость без прогрессирования (ВБП) до 25–33 мес при использовании этих режимов в качестве дебюта лечебной стратегии метастатического РМЖ – мРМЖ [1–5]. Однако гормонорезистентность, развившаяся после такой высокоэффективной терапии, требует обдуманного подхода к назначению последующей линии лечения.

Поиск новых терапевтических агентов для ЭТ привел исследователей к изучению механизма развития резистентности в пути PI3K/AKT/mTOR [6]. Выявили важную зависимость между наличием соматической мутации гена *PIK3CA* у больных HR+ HER2- РМЖ и aberrантной активацией сигнального пути фосфатидил-инозитол-3-киназы (PI3K) [7]. Встречаемость данной мутации, по разным источникам, составляет 30–45% у больных люминальным HER2-негативным мРМЖ. При этом авторы отмечают важную роль наличия таких генетических изменений в развитии резистентности к комбинированной терапии ингибиторами CDK4/6 [8–12].

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR – крайне важная сигнальная система, которая контролирует клеточную выживаемость, рост, метаболизм и реорганизацию цитоскелета, поэтому нарушение в этом сигнальном пути может стать ключевым фактором в процессе канцерогенеза за счет увеличения онкогенных активирующих мутаций и инактивации опухолюсупрессирующих сигнальных путей [13]. Генетические аномалии в гене *PIK3CA* (амплификация или мутация) приводят к гиперактивации PI3K-опосредованного сигнального каскада [14]. Мутации в гене *PIK3CA* ассоциируются с неблагоприятным прогнозом и химиорезистентностью опухоли [7, 15]. Самыми частыми вариантами мутаций *PIK3CA* оказались три «горячие точки», они составляли 87% всех генетических aberrаций: экзон 9-й – мутации E542 и E545 и экзон 20-й – мутация H1047 [6]. Ингибиторы PI3K позволяют таргетно воздействовать при данных генетических изменениях опухоли. В лечении люминального РМЖ таким таргетным препаратом стал алпелисиб.

Алпелисиб – селективный ингибитор α -изоформы каталитической субъединицы p110, которая составляет комплекс молекулы PI3K [16]. Алпелисиб продемонстрировал противоопухолевую активность в нескольких линиях раковых клеток и моделях ксенотрансплантатов, особенно в тех, которые содержали мутацию или амплификацию *PIK3CA* [17].

В исследовании III фазы SOLAR-1 продемонстрировано преимущество добавления алпелисиба к фулвестранту у пациентов с мутацией *PIK3CA* при терапии люминальных форм мРМЖ [18]. В этом исследовании ВБП в экспериментальной группе составила 11 мес против 5,7 мес в контрольной (относительный риск 0,65, 95% доверительный интервал – ДИ 0,50–0,85; $p=0,00065$). Частота объективного ответа (ЧОО) в группе алпелисиба достигала 26,6% (95% ДИ 20,1–34,0) против 12,8% (95% ДИ 8,2–18,7) в группе фулвестранта с плацебо [10]. Одним из самых частых осложнений терапии алпелисибом стала гипергликемия, которая привела к полной отмене приема препарата у 6,1% пациентов [19]. Механизм данного осложнения связан с нарушением работы PI3K на фоне терапии алпелисибом, что приводит к инсулинорезистентности за счет нарушения сигнального пути от рецепторов инсулина [20]. Однако разработанный алгоритм оценки риска развития гипергликемии, ее профилактики, оптимальный мониторинг показателей глюкозы в крови максимально нивелируют частоту развития осложнений терапии [21, 22]. Другими значимыми нежелательными явлениями (НЯ) при терапии алпелисибом в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) стали сыпь (3-й степени у 9,9%) и диарея (3-й степени у 6,7% пациентов) [19].

Следует отметить, что алпелисиб также показал эффективность в лечении пациентов с мутацией *PIK3CA* с прогрессированием на ингибиторах CDK4/6, что нашло широкое отражение в клинических рекомендациях по лечению распространенного HR+ HER2- мРМЖ и в нашей стране [23, 24].

Цель исследования – ретроспективный анализ эффективности применения алпелисиба в реальной клинической практике (РКИ) у пациенток с люминальным HER2- мРМЖ.

Материалы и методы

В исследование для анализа включены 33 пациентки с распространенным люминальным HER2- РМЖ с выявленной мутацией в гене *PIK3CA*, получавшие комбинированную терапию алпелисиб + фулвестрант в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Уфы с 2020 по 2023 г. Медиана возраста составила 57+13 лет (95% ДИ 52–62).

При анализе опухолей обращает на себя внимание высокая частота люминального В HER2- РМЖ (72,7%). В большинстве (87,9%) случаев пациентки имели висцеральные метастазы (поражение печени и легких – 69,7 и 60,6% соответственно). Клинически значимые метастазы в головной мозг определены в 3 (9,1%) случаях. Статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) соответствовал 0, 1 и 2 баллам у 9,1, 75,7 и 15,2% женщин соответственно.

Следует отметить, что у 12 (36,4%) пациенток выявлена мутация в гене *PIK3CA* в 9-м экзоне, у 21 (63,6%) – в 20-м экзоне.

Алпелисиб назначали предлеченным пациенткам в разных линиях: медиана количества линий терапии мРМЖ перед назначением алпелисиба составила 5 (1–8), в 1-й линии лечения мРМЖ – 1 пациентке, во 2-й линии – 3, в 3-й – 6; в 4-й – 5, в 5-й – 8, в 6-й – 2, в 7-й – 7 и в качестве 8-й линии – в 1 случае. По результатам анализа анамнеза заболевания следует отметить, что большинство ($n=32$, 97%) женщин до начала терапии алпелисибом получали режимы комбинированной ЭТ с ингибиторами CDK4/6: у 14 (42,4%) пациенток была терапия палбоциклибом в комбинации с фулвестрантом, у 4 (12,1%) – палбоциклибом с ингибиторами ароматазы, у 13 (39,5%) – рибоциклибом в комбинации с фулвестрантом, у 1 (3,0%) – рибоциклибом с ингибиторами ароматазы. Кроме того, 10 пациенток на 1–5-й линиях проходили последовательное лечение ингибиторами ароматазы и фулвестрантом, 11 пациенток на 1–3-й линиях получали только ингибиторы ароматазы и 4 пациентки на 4–6-й линиях находились на терапии фулвестрантом. Таким образом, среди пациентов, получающих терапию алпелисибом, основную долю составили предлеченные пациенты (препарат назначен в качестве 3–8-й линии в 87,9% случаев) с висцеральными метастазами с сохраненным статусом (ECOG 0–1). Характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Лечение проводили до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Эффективность лечения оценивали по критериям оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1) на основании лучевых методов диагностики (компьютерной томографии – КТ, позитронно-эмиссионной КТ – ПЭТ/КТ) после каждых 3–6 курсов лекарственной терапии. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

Результаты

На момент среза данных (декабрь 2023 г.) лечение алпелисибом продолжают 25,0% пациенток, прогрессирование заболевания зарегистрировано у 66,7%, живы 42,4% женщин. Длительность применения алпелисиба варьировала от 1 до 33 мес. Медиана применения препарата составила 6 мес (межквартильный размах 4–6). НЯ зарегистрированы у всех пациенток, что явилось основной причиной временной остановки или отмены терапии. В 24,2% случаев на 1-м курсе терапии алпелисибом прием препарата после ступенчатого снижения дозы отменен у 1 (3%) пациентки из-за гепатотоксичности 4-й степени, у 2 (6,1%) пациенток – из-за неконтролируемой гипергликемии 3-й степени, у 5 (15,1%)

Таблица 1. Характеристика пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы, получавших терапию алпелисибом с фулвестрантом Table 1. Characteristics of patients with breast cancer treated with alpelisib with fulvestrant		
Показатель	Абс.	%
Возраст, лет, <i>Me (IQR)</i>	57 (52–62)	–
Тип РМЖ		
люминальный А	9	27,3
люминальный В	24	72,7
Локализация мутации		
9-й экзон	12	36,4
20-й экзон	21	63,6
Характер метастазов		
висцеральные	29	87,9
невисцеральные	22	66,7
висцеральные + невисцеральные	22	66,7
Локализация метастазов		
печень	23	69,7
легкие	20	60,6
головной мозг	3	9,1
кости	25	75,7
Статус ECOG		
0	3	9,1
1	25	75,7
2	5	15,2
Линия терапии		
1-я	1	3,0
2-я	3	9,1
3-я	6	18,2
4-я	5	15,2
5-я	8	24,2
6-я	2	6,1
7-я	7	21,2
8-я	1	3,0
Примечание. <i>Me</i> – медиана, <i>IQR</i> – межквартильный размах.		

пациенток отмечали сыпь и кожный зуд 3 и 4-й степени. Одной из серьезных и труднопреодолимых проблем при назначении алпелисиба со стороны пациентов явилось нежелание и невозможность следовать лечебным назначениям. Некомплаентность пациентов характеризовалась отклонением больных от врачебных предписаний по коррекции и профилактике сыпи и гипергликемии. В связи с развитием НЯ приостановка терапии потребовалась для 42,4% (n=14) пациенток, у одной пациентки нарушение тайминга обусловлено НЯ и перенесенной инфекцией COVID-19. РКИ дают убедительные доказательства эффективности лекарственных препаратов, однако их результаты сложно воспроизвести в условиях РКИ из-за более гетерогенной популяции пациентов. В РКИ в основном встречаются предлеченные пациенты с наличием различных сопутствующих заболеваний, которые не соответствуют критериям включения и исключения РКИ. В рамках нашего исследования особенности менеджмента НЯ определяли тайминг приема алпелисиба и эффективность терапии (табл. 2).

В течение 1-го месяца после редукции дозы и прерывания приема препарата из 14 (42,4%) пациенток окончательная отмена терапии из-за НЯ была у 8 (24,2%) пациенток. Низкий комплаенс пациентов, а также отсутствие на начальных этапах терапии в 2020 г. разработанных программ сопровождения

Таблица 2. Эффективность терапии алпелисибом и тайминг приема препарата Table 2. Efficacy of alpelisib therapy and timing of drug administration		
Показатель	Абс.	%
Объективный ответ		
полный	1	3,0
частичный	9	27,3
стабилизация	8	24,2
прогрессия	15	45,5
Прерывание приема препарата		
нет	19	57,6
да	14	42,4
Редукция дозы		
нет	25	75,8
да	8	24,2
НЯ	все степени, абс. (%)	3–4-й степени, абс. (%)
лейкопения	9 (28,1)	0
повышение активности аланинаминотрансферазы	21 (63,6)	1 (3,0)
гипергликемия	21 (63,6)	10 (30,3)
повышение концентрации креатинина	10 (30,3)	1 (3,0)
тошнота	3 (9,1)	0
повышенная утомляемость, астения	17 (51,5)	0
сыпь, кожный зуд	14 (42,4)	5 (15,2)

пациентов, принимающих алпелисиб, привели к развитию неуправляемой токсичности и отмене препарата. У 6 из 14 пациенток после коррекции НЯ прием препарата возобновлен в начальной дозе. Наиболее частыми НЯ, требовавшими редукции дозы, являлись гипергликемия и повышение уровня креатинина.

Оценка эффективности

Из результатов применения алпелисиба следует отметить, что ЧОО составила 30,3%, длительная стабилизация болезни зафиксирована в 24,2% наблюдений. Медиана ВБП в общей популяции пациенток на фоне терапии алпелисибом составила 6,0±2,7 мес (95% ДИ 0,7–11,3); рис. 1.

Меньший по сравнению с результатами исследования SOLAR-1 [18] показатель медианы ВБП в нашем анализе можно объяснить тем, что большинство пациентов получали алпелисиб в 3-й и последующих линиях, более 97% больных имели прогрессирование на предшествующей комбинированной ЭТ с ингибитором CDK4/6. Кроме того, следует отметить, что 63,6% пациентов имели предшествующее прогрессирование на фоне монотерапии фулвестрантом и 72,7% – на фоне терапии ингибиторами ароматазы.

Медиана общей выживаемости (ОВ) в общей группе пациенток на фоне терапии алпелисибом составила 14,0±2,5 мес (95% ДИ 9–18,9); рис. 2.

При оценке результатов лечения в подгруппах больных отмечено, что характер метастазирования и наличие висцеральных метастазов не оказывали значимого влияния на показатели выживаемости при терапии алпелисибом ($p>0,05$).

Анализ влияния биологического подтипа на выживаемость больных показал численное, но не достоверное увеличение продолжительности жизни пациенток с люминальным А подтипом РМЖ (медиана ОВ 23 мес от начала терапии алпелисибом, 95% ДИ 10–∞) по сравнению с группой люминального В подтипа РМЖ (медиана ОВ 14 мес от начала терапии, 95% ДИ 6–21); $p=0,277$ (рис. 3).

Следует отметить, что вид мутации *PIK3CA* не оказывал значимого влияния на показатели ОВ. Медиана продолжительности жизни у пациенток на терапии алпелисибом в группе

Рис. 1. ВБП на фоне приема алпелисиба в комбинации с фулвестрантом.
Fig. 1. Progression-free survival with alpelisib plus fulvestrant.

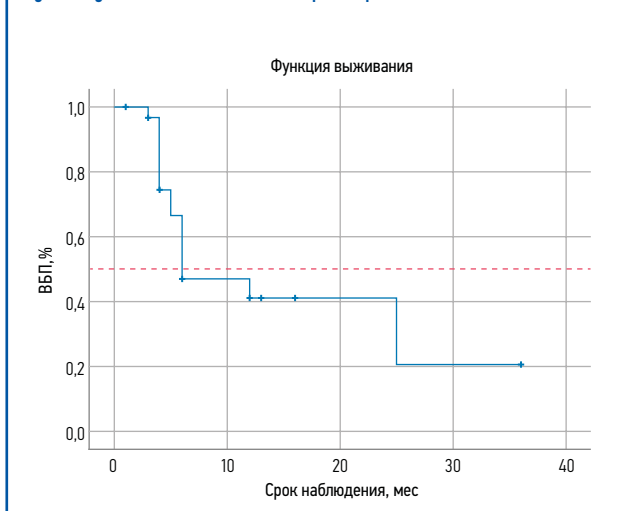
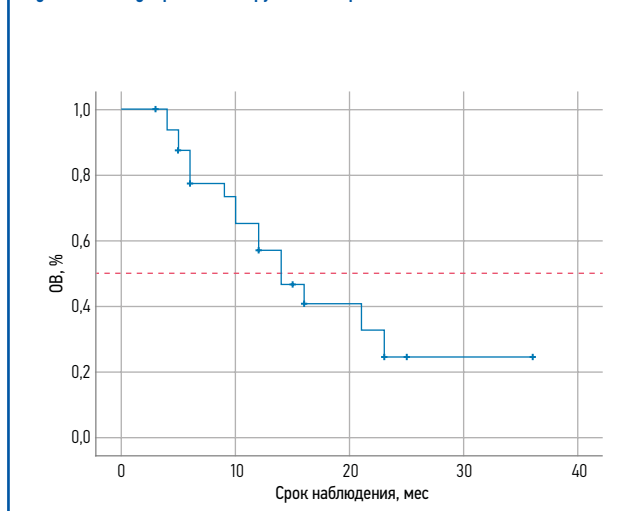


Рис. 2. ОВ на фоне терапии алпелисибом в общей группе.
Fig. 2. OS during alpelisib therapy in overall patients.



с мутацией в 20-м экзоне достигла 22 мес (95% ДИ 10–∞), а при наличии мутации в 9-м экзоне медиана ОВ составила 14 мес от начала терапии (95% ДИ 5–∞); $p=0,087$ (рис. 4).

В наше исследование были включены всего 3 пациентки с наличием метастазов в головной мозг, при этом необходимо отметить возможность длительного контроля метастатических очагов. У 2 пациенток по поводу интракраниальных метастазов проведена лучевая терапия (ЛТ), и в последующем на фоне терапии алпелисибом контроль над заболеванием продолжается у 1-й пациентки более 33 мес, у 2-й – более 22 мес. У 3-й пациентки ЛТ в анамнезе не было, на 4-м месяце лечения констатирована прогрессия заболевания.

Как отмечалось выше, регистрационные клинические исследования демонстрируют эффективность лекарственных препаратов у избранных пациентов, однако в условиях РКИ из-за более гетерогенной популяции больных показатели ВБП и ОВ могут существенно отличаться. В РКИ часто встречаются пациенты, которые не соответствуют критериям включения и исключения в РКИ, а также больные с нарушением тайминга терапии, что представляет особый клинический интерес для онкологов.

С учетом возможного влияния нарушения тайминга на показатели выживаемости проведен дополнительный анализ. Отмечено, что медиана ОВ в группе непрерывного приема препарата алпелисиб составила 21 мес от начала наблюдения (95% ДИ 9–∞), медиана ОВ в группе пациенток при нарушении тайминга составила 12 мес от начала терапии (95% ДИ 6–∞), данные различия высоко значимы. При нарушении тайминга приема алпелисиба у пациенток наблюдалось достоверно значимое увеличение риска смерти в 8,116 раза (95% ДИ 1,288–51,128; $p=0,026$); рис. 5.

В исследовании выполнили анализ безопасности лечения препаратом алпелисиб. Наиболее частым НЯ, наблюдаемым у наших пациенток, была гипергликемия (в 63,6% случаев). С учетом риска ее развития до начала применения алпелисиба в соответствии с рекомендациями по менеджменту НЯ у пациенток определяли значения глюкозы в крови и уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} . Перед началом терапии алпелисибом назначали метформин с индивидуальной дозировкой в зависимости от риска развития гипергликемии. После начала применения алпелисиба уровень глюкозы контролировали 1–2 раза в неделю на протяжении первых 2 недель, а затем не реже 1 раза в 4 недели и по клиническим показаниям. Уровень HbA_{1c} контролировали каждые 3 мес и по клиническим показаниям. При развитии гипергликемии пациентки консультировались с эндокринологом, для них корректировали диету с назначением индивидуально подобранных доз метформина или эмпаглифлозина.

Для предотвращения кожной токсичности одновременно с алпелисибом всем пациентам рекомендовано применение неседативных блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов (цетиризин в дозе 10 мг 1 раз в сутки). Прием препарата отменяли через 4–8 нед при отсутствии признаков сыпи. К сожалению, профилактика гипергликемии и сыпи не проводилась у пациенток, получавших алпелисиб в 2020 г., что обусловлено несоблюдением рекомендаций пациентками.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 1955 г.р. В 1996 г. (в возрасте 41 года) по поводу рака эндометрия pT1aN0M0 выполнена экстирпация матки с придатками (гистологическое заключение – высокодифференцированная аденокарцинома). В июне 2011 г. по поводу рака левой молочной железы pT2N0M0 выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева (гистологическое заключение – инвазивная протоковая карцинома G2, РЭ +++, РП +++, HER2-отрицательный статус, Ki67–15%). В адъювантном режиме назначена гормонотерапия тамоксифеном. Через 31 мес от старта терапии тамоксифеном при КТ в декабре 2013 г. выявлены метастазы в легкие и кости, по поводу чего с декабря 2013 по апрель 2015 г. (16 мес) проводили гормонотерапию анастрозолом. В апреле 2015 г. по данным КТ отмечается отрицательная динамика. С апреля по июль 2015 г. провели химиотерапию (ХТ) в режиме АС (доксорубин + циклофосфамид) с частичным ответом (ЧО), далее пациентка получала экместан в течение 7 мес. В январе 2016 г. на КТ зарегистрировано увеличение размеров метастатических очагов в легких и отмечено появление новых костных очагов. Проведена ЛТ на зоны костного поражения на фоне введения бисфосфонатов. В связи с отрицательной динамикой в легких на фоне лечения с марта по июль 2016 г. проведена ХТ доцетакселом с ЧО, далее – ЭТ фулвестрантом в течение 17 мес. В январе 2018 г. при ПЭТ/КТ отмечалась отрицательная динамика по метастатическим очагам в легких, в связи с чем к фулвестранту добавлен палбоциклиб. В ноябре 2019 г. на ПЭТ/КТ констатирована отрицательная динамика в виде появления новых метастатических очагов в легких и в левой плечевой кости. С декабря 2019 по январь 2020 г. проводили дистанционную ЛТ на метастатический очаг в левой плечевой кости. С января по март 2020 г. проводили ХТ паклитакселом. В марте 2020 г. из-за гематологической токсичности лечение паклитакселом отменено. С апреля 2020 по апрель 2021 г. проводили терапию рибоциклибом в комбинации с ингибиторами ароматазы. В январе 2021 г. при стабилизации по контрольным очагам выявлено прогрессирование в головной мозг. Пациентке провели дистанционную ЛТ на весь объем головного мозга. На данном этапе лечения пациентке сделали молекулярно-генетическое

Рис. 3. Показатели ОВ в зависимости от подтипа РМЖ.
Fig. 3. OS rates depending on the subtype of breast cancer.

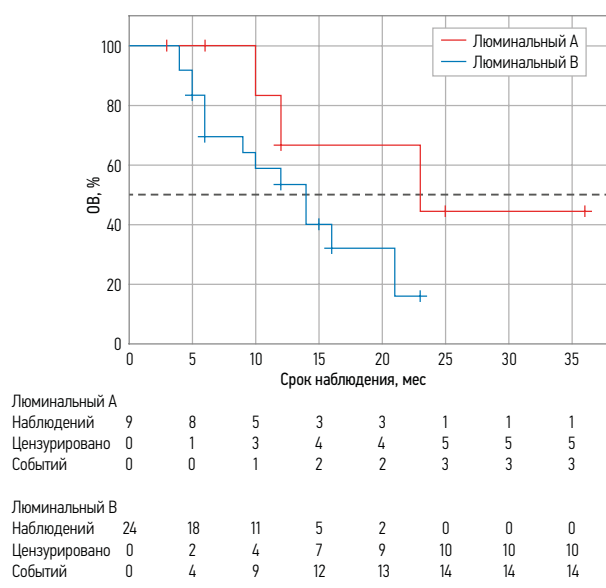
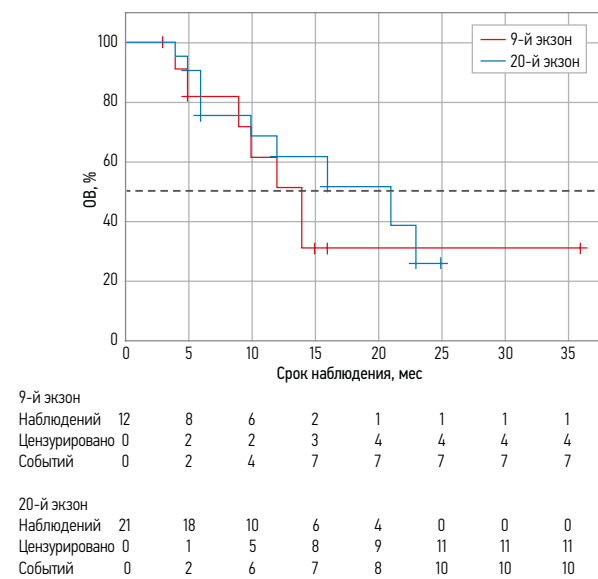


Рис. 4. Показатели ОВ в зависимости от локализации мутации.
Fig. 4. OS rates depending on the mutation site.



исследование метастатического очага и выявили мутацию гена *PIK3CA* (E542K в 9-м экзоне).

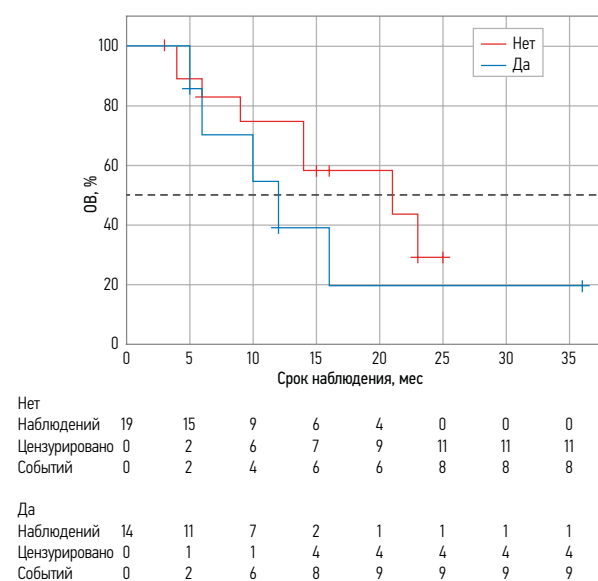
Сапреля 2021 г. назначена терапия алпелисибом в комбинации с фулвестрантом (в качестве 7-й линии ЭТ). По результатам ПЭТ/КТ от августа 2021 г. на фоне терапии алпелисибом отмечена положительная динамика – ЧО. С октября по декабрь 2021 г. пациентка прервала терапию алпелисибом в связи с коронавирусной инфекцией. По данным ПЭТ/КТ от декабря 2021 г. в сравнении с ПЭТ/КТ от августа 2021 г. отмечена отрицательная динамика опухолевого процесса. Учитывая ограниченность возможных лекарственных опций, принято решение о возобновлении терапии алпелисибом в комбинации с фулвестрантом в прежнем режиме. На фоне терапии отмечено клиническое улучшение общего состояния пациентки. По данным ПЭТ/КТ от июня 2022 г. продолжалась стабилизация заболевания: в динамике сохранялись множественные очаги в легких с умеренным снижением активности фтордезоксиглюкозы, в сегменте S_{IV} левого легкого очаг размерами 13×10 мм, SUV_{max} 3,74 (ранее 16×10 мм, SUV_{max} 4,74), в сегменте S_{IX} правого легкого до 17×14 мм, SUV_{max} 5,01 (ранее SUV_{max} 5,11), в динамике очаг в левой плечевой кости стабилен SUV_{max} 2,21 (ранее 2,35), очаг в левой бедренной кости SUV_{max} 4,83 (ранее 3,91), очаг в правой подвздошной кости SUV_{max} 2,6 (ранее 4,73). Терапию продолжили, при контрольных исследованиях от 15 декабря 2022 г. и 17 июня 2023 г. получены ЧО, 20 ноября 2023 г. ЧО сохранился. Суммарная продолжительность лечения алпелисиб + фулвестрант составила 33 мес (рис. 6, 7).

Обсуждение

По результатам исследования показатели ОВ и ВБП в общей группе пациенток (33 случая) оказались несколько меньше, чем в РКИ SOLAR-1 – ВБП 11 мес, ОВ 39,3 мес [18], что может быть обусловлено назначением алпелисиба в более поздних линиях лечения по сравнению с критериями терапии в РКИ, с наличием у 97% больных в анамнезе терапии ингибиторами CDK4/6, а также более гетерогенной группой пациентов в РКИ [18, 25]. При этом ЧОО на терапию алпелисибом по нашим данным достигла 30,3%, что было сопоставимо с результатами РКИ SOLAR-1, в котором ЧОО составила 35,7%.

Результаты нашего анализа перекликаются с данными исследования II фазы BYLieve, в котором продемонстрирована эффективность применения алпелисиба с фулвестрантом у пациенток, получавших на предшествующих линиях лечение ингибиторами CDK4/6 в комбинации с гормонотерапией [23]. В исследование включены 336 пациенток, которых распределили в 3 рукава

Рис. 5. Показатели ОВ в зависимости от нарушения тайминга приема алпелисиба.
Fig. 5. OS rates depending on the timing of alpelisib interruption.



в зависимости от режима терапии предшествующей линии. В когорту А включили пациенток, получавших в предшествующих линиях ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором ароматазы (n=112). В когорту В включили пациенток, получавших в предшествующих линиях ингибитор CDK4/6 в комбинации с фулвестрантом (n=112). В когорту С вошли пациентки с прогрессированием на ЭТ или ХТ (n=112). Наилучшие результаты лечения отмечены в когорте А, что, вероятно, связано с применением алпелисиба на ранних линиях терапии. Так, медиана ВБП в когорте А составила 8,0 мес, в когорте В – 5,7 мес, в когорте С – 5,6 мес [23]. Несмотря на существенную предлеченность наших пациентов (у 97% в анамнезе указаны ингибиторы CDK4/6, в 63,6% – терапия фулвестрантом) и поздние линии назначения алпелисиба (в качестве 3-й и далее линии лечения – 87,9% больных), таргетная терапия ингибитором PI3K позволила достичь медиану ВБП в 6 мес, а медиану ОВ – в 14 мес, что является несомненным успехом терапии в такой сложной клинической ситуации.

Рис. 6. ЧО на терапию алпеллисиб + фулвестрант по данным ПЭТ/КТ: определяются метастатические очаги в легких, в левой плечевой кости, в левой бедренной кости и в поясничном позвонке.

Fig. 6. PR for alpelisib + fulvestrant therapy according to PET/CT: metastatic lesions in the lungs, in the left humerus, in the left femur and in the lumbar vertebra are determined.



Фатальной локализацией метастазирования при РМЖ является головной мозг [26, 27]. По данным нашего исследования, при добавлении к таргетной терапии алпеллисибом локальной терапии на зоны интракраниального поражения контроль над метастазами улучшается. Существенно значимым оказался показатель прерывания препарата – несоблюдение тайминга приема алпеллисиба по любым причинам неблагоприятным образом отразилось на продолжительности жизни больных и значимо увеличило риск смерти. В нашем анализе не выявлено статистически значимых различий в показателях ОБ и ВВП в группах люминального А и В подтипов, локализации мутации *PIK3CA*, а также наличии или отсутствии висцеральных метастазов. При этом нужно отметить, что основной причиной прекращения или нарушения тайминга приема препарата являлась неуправляемая токсичность. У всех пациенток зарегистрированы НЯ разной степени. При этом у 21 (63,6%) пациентки отмечена гипергликемия (3 и 4-й степени – 30,3%) и у 14 (42,4%) пациенток – кожная токсичность (3–4 степени – 15,2%). В исследовании SOLAR-1 частота гипергликемии была сопоставима (64,8%), сыпь отмечена у 1/3 всех пациентов, что сопоставимо с нашими данными.

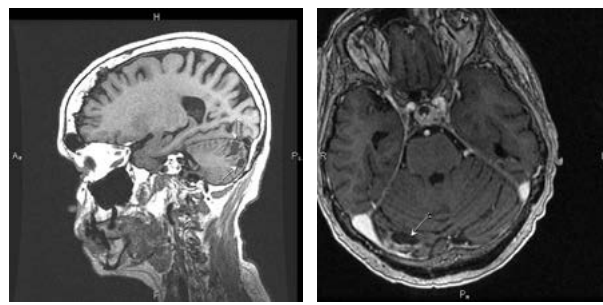
Клинический пример демонстрирует высокую эффективность терапии алпеллисибом у пациентки с предлеженным HR+ HER2- мРМЖ. Следует отметить, что в данной ситуации, несмотря на позднюю линию назначения алпеллисиба, наличие в анамнезе ингибиторов CDK4/6 и монотерапии фулвестрантом, наличие интракраниальных метастазов, длительность ответа на таргетную терапию ингибитором PI3K составила более 33 мес, что существенно превосходит результаты крупных РКИ.

Вывод

Первые результаты использования алпеллисиба с фулвестрантом подтверждают его эффективность в РКИ у больных с предлеженным HR+ HER2- мРМЖ с наличием соматической мутации в гене *PIK3CA*. Тестирование опухоли на выявление такой таргетной мишени позволяет назначать пациентам данную терапию на ранних линиях лечения мРМЖ. Назначение комбинации алпеллисиб + фулвестрант в более поздних линиях в рутинной практике чревато потерей результативности лечения, что может привести к более низким (по сравнению с данными РКИ) показателям выживаемости. Поражение головного мозга является неблагоприятным прогностическим фактором у больных с мутацией *PIK3CA*, что требует оптимизации лечебного алгоритма, в том числе и за счет лучевых методов. Нежелательным является прерывание приема препарата, которое увеличивает риск смерти в 8 раз, что подтверждает необходимость применения оптимального менеджмента профилактики и мониторинга токсичности.

Рис. 7. ЧО на терапию алпеллисиб + фулвестрант в головном мозге: в веществе правого полушария мозжечка сохраняются два очага кистозной структуры, количеством 5, неправильной формы, с наличием солидного компонента по периферии, глыбчато накапливающего контрастное вещество, в виде неравномерно утолщенного до 10 мм ободка, без наличия перифокального отека, с уменьшением размеров 35×36→24×14 мм и 16×25→11×20 мм.

Fig. 7. PR for alpelisib + fulvestrant therapy in the brain: in the right cerebellar hemisphere, there are two cystic lesions of irregular shape, with a solid peripheral component and lumpy uptake of the contrast agent, observed as an unevenly thickened rim up to 10 mm, without perifocal edema; their size decreased from 35×36 mm to 24×14 mm and from 16×25 to 11×20 mm.



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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.В. Султанбаев, И.В. Колядина – концепция статьи; А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, Ш.И. Мусин – концепция и дизайн исследования; А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков, И.В. Колядина – написание текста; А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, А.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков – сбор и обработка материала; А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, А.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков – обзор литературы; Д.О. Липатов, А.Ф. Насретдинов – перевод на английский язык; А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.В. Колядина – анализ материала; Ш.И. Мусин – статистическая обработка; А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, Ш.И. Мусин, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков, И.А. Меньшикова, Р.Р. Рахимов, Д.О. Липатов, Е.Е. Липатова, А.А. Измайлов – редактирование; А.В. Султанбаев, И.В. Колядина – утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.V. Sultanbaev, I.V. Kolyadina – article concept; A.V. Sultanbaev, I.V. Kolyadina, Sh.I. Musin – study concept and design; A.V. Sultanbaev, A.F. Nasretdinov, Sh.I. Musin, N.I. Sultanbaeva, K.V. Menshikov, I.V. Kolyadina – text writing; A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, N.I. Sultanbaeva, A.F. Nasretdinov, K.V. Menshikov – data collection and processing; A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, N.I. Sultanbaeva, A.F. Nasretdinov, K.V. Menshikov – literature review; D.O. Lipatov, A.F. Nasretdinov – translation into English; A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, I.V. Kolyadina – data analysis; Sh.I. Musin – statistical processing; A.V. Sultanbaev, I.V. Kolyadina, Sh.I. Musin, A.F. Nasretdinov, N.I. Sultanbaeva, K.V. Menshikov, I.A. Menshikova, R.R. Rakhimov, D.O. Lipatov, E.E. Lipatova, A.A. Izmailov – editing; A.V. Sultanbaev, I.V. Kolyadina – final article approval.

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.

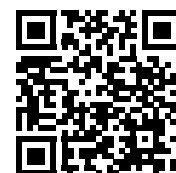
Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Spring LM, Wander SA, Zangardi M, Bardia A. CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(3):25. DOI:10.1007/s11912-019-0769-3
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425–39. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00613-0
- Колядина И.В. По следам SABCs 2022: TOP-12 исследований по распространенному раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику. *Современная онкология.* 2023;25(1):46–54 [Kolyadina IV. Following in the footsteps of SABCs 2022: top 12 advanced breast cancer studies that could change our clinical practice: A review. *Journal of Modern Oncology.* 2023;25(1):46–54 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.1.202102
- Колядина И.В. Рибоциклиб в лечении больных HR+ HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: обновленные результаты рандомизированных клинических исследований и их роль для клинической практики. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2021;17(2):58–67 [Kolyadina IV. Ribociclib in the treatment of HR+ HER2-negative metastatic breast cancer: updated results from the randomized clinical trials and their role in the clinical practice. *Tumors of Female Reproductive System.* 2021;17(2):58–67 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-40 98-2021-17-2-58-67
- Гречухина К.С., Воронцова К.А., Куко Т.М., и др. Абемациклиб – уникальный представитель класса ингибиторов CDK4/6 в лечении HR+ HER2- метастатического рака молочной железы. *Фарматека.* 2021;28(7):15–27 [Grechukhina KS, Vorontsova KA, Kuko TM, et al. Abematsiklib – unikal'nyi predstavitel' klassa ingibitorov CDK4/6 v lechenii HR+ HER2- metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy. *Farmateka.* 2021;28(7):15–27 (in Russian)].
- Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):45. DOI:10.1186/s13058-020-01284-9
- Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):377–86. DOI:10.1016/j.annonc.2019.11.006
- Sultanbaev A, Nasretidinov A, Menshikov K, et al. Abstract P1-07-09: Results of treatment with inhibitors of cyclin-dependent kinase CDK4/6 in patients with breast cancer in the presence of different types mutation in the PIK3CA gene. In: Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2021 Dec 7–10. *Cancer Res.* 2022;82(Suppl. 4): Abstract P1-07-09. DOI:10.1158/1538-7445.SABC21-P1-07-09
- Mangone FR, Bobrovitchaia IG, Salaorni S, et al. PIK3CA exon 20 mutations are associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(11):1285–90. DOI:10.6061/clinics/2012(11)11
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–40. DOI:10.1056/NEJMoa1813904
- Липатов О.Н., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. Опыт определения мутаций в гене PIK3CA у больных раком молочной железы в Республике Башкортостан. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3S1):108–9 [Lipatov ON, Sultanbaeva NI, Men'shikov KV, Sultanbaev AV. Opyt opredeleniya mutatsii v gene PIK3CA u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy v Respublike Bashkortostan. *Malignant Tumours.* 2020;10(3S1):108–9 (in Russian)].
- Семиглазова Т.Ю., Сорокина И.В. Прогностическое и предиктивное значения мутации гена PIK3CA у больных раком молочной железы. *Фарматека.* 2019;26(7):10–20 [Semiglazova TIu, Sorokina IV. Prognostic and predictive values of the PIK3CA gene mutation in patients with breast cancer. *Farmateka.* 2019;26(7):10–20 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateka.2019.7.10-20
- Noorolyai S, Shajari N, Baghbani E, et al. The relation between PI3K/AKT signaling pathway and cancer. *Gene.* 2019;698:120–8. DOI:10.1016/j.gene.2019.02.076
- Kaklamani VG, Richardson AL, Arteaga CL. Exploring Biomarkers of Phosphoinositide 3-Kinase Pathway Activation in the Treatment of Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Receptor 2 Negative Advanced Breast Cancer. *Oncologist.* 2019;24(3):305–12. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0314
- Sobhani N, Roviello G, Corona SP, et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2018;119(6):4287–92. DOI:10.1002/jcb.26687
- Juric D, Rodon J, Tabernero J, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase α -Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1291–9. DOI:10.1200/JCO.2017.72.7107
- Fritsch C, Huang A, Chatenay-Rivauday C, et al. Characterization of the Novel and Specific PI3K α Inhibitor NVP-BYL719 and Development of the Patient Stratification Strategy for Clinical Trials. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(5):1117–29. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-13-0865
- André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021;32(2):208–17. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.011
- Rugo HS, André F, Yamashita T, et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1001–10. DOI:10.1016/j.annonc.2020.05.001
- Kushi R, Hirota Y, Ogawa W. Insulin resistance and exaggerated insulin sensitivity triggered by single-gene mutations in the insulin signaling pathway. *Diabetol Int.* 2020;12(1):62–7. DOI:10.1007/s13340-020-00455-5
- Tankova T, Senkus E, Beloyartseva M, et al. Management Strategies for Hyperglycemia Associated with the α -Selective PI3K Inhibitor Alpelisib for the Treatment of Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(7):1598. DOI:10.3390/cancers14071598
- Шливно И.Л., Гаранина О.Е., Артамонова Е.В., и др. Консенсус по профилактике и коррекции сыпи у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная Онкология.* 2021;23(4):572–6 [Shlivko IL, Garanina OE, Artamonova EV, et al. The consensus on the prevention and correction of rash in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. *Journal of Modern Oncology.* 2021;23(4):572–6 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.4.201275
- Chia S, Neven P, Ciruelos EM, et al. Alpelisib + endocrine therapy in patients with PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, advanced breast cancer: Analysis of all 3 cohorts of the BYLieve study. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl. 16):1078. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1078
- Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2):157–200 [Tiulandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 1. *Malignant Tumours.* 2023;13(3s2):157–200 (in Russian)].
- Turner S, Chia S, Kanakamedala H, et al. Effectiveness of Alpelisib + Fulvestrant Compared with Real-World Standard Treatment Among Patients with HR+, HER2-, PIK3CA-Mutated Breast Cancer. *Oncologist.* 2021;26(7):e1133–42. DOI:10.1002/onco.13804
- Банов С.М., Гуторов С.Л., Колядина И.В., и др. Рак молочной железы с метастазами в головной мозг: современные возможности лечения. *Вопросы онкологии.* 2021;67(5):614–23 [Banov SM, Gutovov SL, Kolyadina IV, et al. Breast cancer with brain metastases: current treatment options. *Voprosy onkologii.* 2021;67(5):614–23 (in Russian)].
- Филоненко Д.А., Белогурова А.В., Султанбаев А.В., и др. Эффективность алпелисиба при метастазах в головном мозге люминального HER2-негативного рака молочной железы: клинические наблюдения. *Вопросы онкологии.* 2023;69(1):135–42 [Filonenko DA, Belogurova AV, Sultanbaev AV, et al. Alpelisib efficacy in luminal HER2-negative breast cancer with brain metastases: clinical cases. *Voprosy onkologii.* 2023;69(1):135–42 (in Russian)]. DOI:10.37469/0507-3758-2023-69-1-135-142

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Преимущества и ограничения грудного вскармливания у матерей со злокачественными новообразованиями

О.Б. Ладодо¹, М.В. Юрова^{1,2}, С.В. Хохлова^{1,3}, В.В. Родионов¹, Е.Л. Шешко⁴,
В.В. Зубков^{1,2}, М.И. Макиева¹, Д.А. Чуткова^{✉1}, Е.С. Ахапкина¹, Д.Н. Дегтярев^{1,2}

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

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

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

⁴Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Аннотация

В современном мире грудное вскармливание (ГВ) рассматривается как значимый фактор снижения рисков развития злокачественных новообразований (ЗНО) молочной железы (МЖ), яичников. Однако по-прежнему открытым остается вопрос сохранения лактации или отказа от ГВ при ЗНО. В последние годы наблюдается неуклонный рост числа ЗНО, особенно в развитых странах, при этом более 10% всех ЗНО МЖ диагностируется у женщин моложе 40 лет. В представленной статье освещены аспекты сохранения лактации в разные периоды актуальности ГВ по отношению к срокам манифестации ЗНО, а также приведены данные многоцентрового исследования POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer) возможностей реализации репродуктивной функции и ГВ у женщин, получающих терапию по поводу гормон-рецептор-положительного (HR+) рака МЖ I–III стадии. ГВ у пациенток с ЗНО, выявленным в послеродовой период, зависит от терапии основного заболевания. Больным, подвергшимся хирургическому лечению, ГВ не противопоказано, однако технически не всегда возможно. На фоне химиотерапии ГВ не рекомендовано. При проведении радиотерапии возможно ГВ с использованием здоровой МЖ. В настоящее время отсутствуют какие-либо данные в пользу того, что кормление грудью, в которой диагностировано ЗНО, может иметь какие-либо негативные эффекты. В целом показано, что сохранение и поддержание лактации у женщин с ЗНО в анамнезе безопасно как для матери, так и для ребенка.

Ключевые слова: BRCA, POSITIVE, гипогалактия, грудное вскармливание, лактация, рак молочной железы, рак яичников, онкофертильность
Для цитирования: Ладодо О.Б., Юрова М.В., Хохлова С.В., Родионов В.В., Шешко Е.Л., Зубков В.В., Макиева М.И., Чуткова Д.А., Ахапкина Е.С., Дегтярев Д.Н. Преимущества и ограничения грудного вскармливания у матерей со злокачественными новообразованиями. Современная Онкология. 2024;26(1):73–79. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202571

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Чуткова Дарья Александровна** – вед. спец. Национального координирующего центра по поддержке грудного вскармливания ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: huhreva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0356-1220

✉ **Dar'ia A. Chutkova** – Leading Specialist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: huhreva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0356-1220

Ладодо Ольга Борисовна – канд. мед. наук, рук. Национального координирующего центра по поддержке грудного вскармливания ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-4720-7231

Olga B. Ladodo – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-4720-7231

Юрова Мария Владимировна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, онколог, науч. сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», ассистент каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0179-7635

Mariia V. Iurova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0179-7635

Хохлова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4121-7228

Svetlana V. Khokhlova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-4121-7228

Родионов Валерий Витальевич – д-р мед. наук, проф., врач – онколог-маммолог, хирург, зав. отд-нием патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-0096-7126

Valerii V. Rodionov – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-0096-7126

Шешко Елена Леонидовна – канд. мед. наук, доц., врач – акушер-гинеколог, дир. Департамента медицинской помощи детям, службы родовспоможения и общественного здоровья Минздрава России. ORCID: 0000-0002-8105-3109

Elena L. Sheshko – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-8105-3109

Зубков Виктор Васильевич – д-р мед. наук, врач-неонатолог, дир. Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», зав. каф. неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9697-9596

Victor V. Zubkov – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9697-9596

Benefits and limitations of breastfeeding for mothers with malignant tumors: A review

Olga B. Ladodo¹, Mariia V. Iurova^{1,2}, Svetlana V. Khokhlova^{1,3}, Valerii V. Rodionov¹, Elena L. Sheshko⁴, Victor V. Zubkov^{1,2}, Mziya I. Makieva¹, Dar'ia A. Chutkova[✉], Elena S. Akhapkina¹, Dmitriy N. Degtyarev^{1,2}

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

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

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

⁴Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

In the modern world breastfeeding (BF) is considered as a significant factor in reducing the risk of developing malignant tumors of the mammary gland and ovaries. However, the problem of maintenance or refusing BF in malignant neoplasms (malignant neoplasms) still remains open. In recent years, there has been a steady increase in breast cancer (BC), especially in developed countries, with more than 10% of all breast malignancies (BC) diagnosed in women under 40 years of age. The presented article highlights aspects of maintaining lactation in different periods of the relevance of BF in relation to the timing of manifestation of cancer, and also presents data from the multicenter study POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer) on the possibilities of implementing reproductive function and BF in women receiving therapy for hormone-receptor positive (HR+) BC stages I–III. BF with cancer detected in the postpartum period depends on the treatment of the underlying disease. In patients undergoing surgical treatment, BF is not contraindicated, but it is not always technically possible. During chemotherapy, BF is not recommended. When carrying out radiotherapy, it is possible to undergo BF using a healthy mammary gland. There is currently no evidence to suggest that BF woman diagnosed with cancer may have any negative effects. In general, it has been shown that preserving and maintaining lactation in women with a history of cancer is safe for both mother and child.

Keywords: BRCA, POSITIVE, hypogalactia, breastfeeding, lactation, breast cancer, ovarian cancer, oncofertility

For citation: Ladodo OB, Iurova MV, Khokhlova SV, Rodionov VV, Sheshko EL, Zubkov VV, Makieva MI, Chutkova DA, Akhapkina ES, Degtyarev DN. Benefits and limitations of breastfeeding for mothers with malignant tumors: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):73–79. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202571

Введение

В современном мире неуклонно растет заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) различной локализации. В частности, данные эпидемиологии рака молочной железы (РМЖ и МЖ соответственно) демонстрируют, что распространенность среди женщин в возрасте 20–49 лет постепенно увеличивается [1], это приобретает особенное значение при устойчивой тенденции к повышению возраста наступления 1-й беременности.

Ведение беременности у женщин, получавших химиотерапию (ХТ) по поводу онкологического заболевания или с диагностированным злокачественным процессом во время гестации, является актуальной междисциплинарной проблемой. Изначально подход к терапии таких пациентов предусматривал в первую очередь спасение жизни матери, а вопрос пролонгирования беременности или выполнения органосберегающего объема лечения не рассматривался. Однако в настоящее время все большему числу пациенток удается сохранить наступившую беременность и последующую фертильность на фоне лечения. Это связано как с разработкой новых схем ХТ, так и с развитием вспомогательных репродуктивных технологий [2].

Заболеваемость в репродуктивном возрасте

В последние годы наблюдается неуклонный рост злокачественных пролиферативных процессов, особенно в развитых странах, при этом более 10% ЗНО МЖ диагностируется

у женщин моложе 40 лет [3]. Большинство этих опухолей ассоциировано с генами *BRCA1* и/или *BRCA2*. Данные генетические мутации также имеют взаимосвязь с ЗНО яичников – раком яичников (РЯ), в частности с их манифестацией в более молодом возрасте. Наиболее распространенными ЗНО, манифестировавшими во время беременности и кормления грудью, являются РМЖ, рак шейки матки, гематологические заболевания и меланома. РМЖ и рак шейки матки в совокупности составляют до 50% всех случаев ЗНО на фоне беременности. Менее распространены во время беременности ЗНО яичников, щитовидной железы и толстой кишки. В связи с этим вопросы сохранения репродуктивной функции, а также грудного вскармливания (ГВ) при онкологических заболеваниях матери являются актуальными и социально значимыми.

Под термином «рак молочной железы, ассоциированный с беременностью» подразумевается ЗНО, возникающее во время беременности или в течение года после родов, особенно характерно увеличение частоты встречаемости РМЖ в послеродовой период, в течение первых 6 мес. Зарегистрированная заболеваемость составляет 15–35 случаев на 100 тыс. родов. Частота встречаемости составляет примерно 1:3000 беременных женщин: это эквивалентно 7% всех случаев РМЖ у женщин до 45 лет, 10% – у женщин до 40 лет и до 15,6% – у женщин до 35 лет [4].

Помимо РМЖ в репродуктивном возрасте также актуальна проблема ЗНО яичников: общая выживаемость при данной патологии кумулятивно составляет примерно 49%. Известно, что использование комбинированных

Информация об авторах / Information about the authors

Макиева Мзия Ильинична – канд. мед. наук, врач-неонатолог, зав. отд-нием новорожденных №2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-2632-4666

Ахapkина Елена Сергеевна – специалист-эксперт центра цифровой трансформации здравоохранения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-5874-0082

Дегтярев Дмитрий Николаевич – д-р мед. наук, проф., врач-неонатолог, зам. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», зав. каф. неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-8975-2425

Mziya I. Makieva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-2632-4666

Elena S. Akhapkina – Employee of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-5874-0082

Dmitriy N. Degtyarev – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-8975-2425

гормональных контрацептивов, сальпингоофорэктомия и высокий паритет беременности считаются факторами защиты от РЯ. Под «высоким паритетом», согласно позиции Всемирной организации здравоохранения, подразумевается 5 беременностей и более сроком не менее 20 нед гестации. Однако беременность, даже не завершившаяся рождением ребенка, хирургическая стерилизация и лактация имеют определенное профилактическое действие в развитии РЯ [5]. Большинство опубликованных данных подтверждает превентивный эффект ГВ в траектории рисков развития РЯ, который основан на физиологических изменениях, возникающих на фоне ГВ. В процессе овуляции происходит повторяющееся повреждение поверхностного эпителия яичников; также высокий уровень гонадотропина в этот период приводит к его дополнительной пролиферации. Лактация, в свою очередь, подавляет высвобождение гонадотропинов и помогает отсрочить овуляцию, что совместно обеспечивает протективный эффект.

Дополнительными факторами для профилактики онкопатологии у женщин могут являться поддержание массы тела в пределах нормальных значений и регулярная физическая нагрузка. Кроме того, прием комбинированных гормональных препаратов также может способствовать снижению риска [6].

Таким образом, в последние годы наблюдается тенденция к росту ЗНО различной локализации в репродуктивном возрасте. Это характерно прежде всего для развитых стран. В настоящее время все методы профилактики развития ЗНО являются неспецифическими.

Онкофертильность

Сохранение репродуктивной функции у женщин с ЗНО является социально важным аспектом. ХТ и радиотерапия (РТ) имеют выраженный цитотоксический эффект, который значимо и иногда необратимо влияет, в том числе, на ткань яичников. Кроме того, некоторые оперативные вмешательства, в первую очередь при ЗНО женских половых органов, приводят к невозможности зачатия и вынашивания ребенка. В данной группе пациенток не всегда удается сохранить фертильность. Однако современные исследования демонстрируют, что, несмотря на тяжесть основного заболевания, женщины не хотели бы отказываться от возможности в будущем иметь детей. Это очень важно, так как установлено, что пациенты с ЗНО, имеющие возможность сохранить репродуктивный потенциал, более привержены терапии и не жалеют о своих решениях касательно тактики лечения, а также отмечают лучшее качество жизни в восстановительный период [7]. Врачи недостаточно информированы о способах сохранения репродуктивной функции у пациенток, получавших лечение по поводу ЗНО, поэтому необходимо профессиональное усовершенствование для оптимизации тактики ведения столь сложной группы больных.

В современном мире существуют различные варианты сохранения фертильности у женщин на фоне противоопухолевой терапии. В подобной ситуации активно применяются различные вспомогательные репродуктивные технологии. Наиболее распространенным способом сохранения репродуктивной функции является криоконсервация (КК) эмбрионов и/или ооцитов [3]. Этот метод представляет собой наиболее изученный и надежный способ сохранения фертильного потенциала в репродуктивный период [8]. В 2016 г. проведено исследование для сравнения безрецидивной выживаемости 2 групп женщин с РМЖ на фоне овариальной стимуляции и без нее для сохранения фертильности. В ходе работы установлено, что в когорте пациенток с BRCA-ассоциированным РМЖ не отмечено достоверных различий между группами [9]. Однако, несмотря на все преимущества, КК ооцитов также имеет определенные ограничения. Во-первых, это манифестация заболевания до достижения репродуктивного возраста. Поскольку проведение стимуляции яичников для получения ооцитов эффективно только в репродуктивный период, применение данного метода сопряжено с возрастным ограничением. Во-вторых, существует проблема нарушения хромосомной стабильности за счет воздействия низкой температуры, которую не всегда удается преодолеть [8].

Еще один метод сохранения репродуктивной функции у женщин с онкологическими заболеваниями – это КК овариальной ткани [3]. Например, адъювантная гормонотерапия (ГТ), проводимая в течение 5–10 лет, значимо снижает риск рецидива заболевания, однако сопровождается негативным воздействием на овариальный резерв. В настоящий момент процедура КК ткани яичника является методом выбора сохранения фертильности у пациенток, планирующих адъювантную ХТ, а также иные гонадотоксичные воздействия. Важно, что КК овариальной ткани позволяет сохранить не только фертильность, но и отчасти эндокринную функцию органа. Однако этот способ также имеет определенные ограничения. В первую очередь это короткая продолжительность жизни трансплантатов яичников из-за потенциальной ишемии во время посттрансплантационного «окна» и, как следствие, атрезия фолликулов.

Наиболее масштабной программой сохранения репродуктивной ткани у пациентов является Оксфордская программа криоконсервации (Oxford Reproductive Cryopreservation programme). У большинства молодых участников этой программы диагностированы ЗНО или им была проведена трансплантация костного мозга по различным показаниям. Некоторые пациенты также проходили ХТ до забора тканей [10]. Подобные криобанки существуют и в других странах, например в Соединенных Штатах Америки, Израиле, Бельгии и т.д. В Российской Федерации данная технология тоже применяется, в том числе и у пациентов с онкологическими заболеваниями [8].

Несмотря на значительное число больных, сохранивших желание родить ребенка после перенесенного РМЖ, фактическое число беременностей остается невысоким. Известно, что вероятность успешного зачатия в группе онкобольных значительно ниже по сравнению с общей популяцией. Однако это не единственная причина. Важным аспектом также являются определенные сомнения в безопасности деторождения, которые разделяют как пациенты, так и их лечащие врачи. Наиболее актуальная проблема – риск рецидива на фоне беременности. Тем не менее в последнее время публикуется все большее количество данных в пользу безопасности беременности у реконвалесцентов на фоне адекватного лечения РМЖ и полноценного наблюдения. К сожалению, обычно такие исследования носят ретроспективный характер и включают небольшую группу пациентов [3].

Таким образом, у пациенток, которым диагностировали ЗНО, существуют различные варианты сохранения репродуктивной функции, которые необходимо рассмотреть до начала терапии основного заболевания. Кроме того, информированность в данном вопросе необходимо повышать также среди медицинских работников.

Лактация

В современной литературе ГВ рассматривается как значимый фактор, который может снизить риск развития ЗНО МЖ; это утверждение справедливо и для РЯ. Метаанализ 9 исследований типа «случай-контроль» демонстрирует снижение риска ЗНО яичников на 30% у женщин, кормивших ребенка грудью. Данные наблюдения справедливы также и для рака эндометрия [6]. В целом Всемирная организация здравоохранения рекомендует исключительно ГВ в течение как минимум первых 6 мес и его продолжение с прикормом до двух и более лет. При анализе частоты встречаемости онкологических заболеваний у пациенток отмечено значительное снижение распространенности ЗНО яичников у женщин, кормивших грудью более одного года, наблюдался регресс риска развития РЯ на 22% по сравнению с контрольной группой, в которую были включены женщины, никогда не кормившие грудью [11].

Важно, что не было статистически значимой разницы между группами среди тех, кто кормил грудью менее одного года, или тех, кто изначально стартовал с искусственного вскармливания. Однако некоторые работы все же демонстрируют, что даже для периода ГВ со средней продолжительностью менее 3 мес возможно снижение риска ЗНО на 18% [12].

Превентивный эффект лактации связан с физиологическими изменениями, происходящими в организме. ГВ тормозит процесс овуляции и продлевает длительность аменореи. В этот период высокий уровень пролактина подавляет овуляцию, что, в свою очередь, препятствует секреции гонадотропинов – фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Во время овуляции эпителий яичников значительно меняется. Он регулярно проходит фазы повреждения и восстановления, а также подвергается воздействию богатой эстрогеном фолликулярной жидкости. Такая непрерывная пролиферация эпителиальных клеток составляет основу теории непрекращающейся овуляции [12]. Это свидетельствует в пользу высокой вероятности спонтанных мутаций у женщин, т.е. чем больше овуляций возникает в жизни женщины, тем выше вероятность развития ЗНО, в первую очередь РЯ [5].

Другая гипотеза предполагает, что высокие уровни фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов увеличивают риск развития РЯ за счет повышенной стимуляции эстрогенами, что, в свою очередь, способствует разрастанию поверхностного эпителия и увеличивает вероятность злокачественного перерождения. Таким образом, исходя из всех этих гипотез, длительное ГВ может снизить риск развития эпителиальных ЗНО яичников за счет влияния на овуляцию и концентрацию гонадотропинов [5].

В настоящее время отсутствуют масштабные рандомизированные исследования, касающиеся особенностей ГВ у женщин после перенесенного РМЖ. Однако женщинам, ранее получавшим лечение по поводу РМЖ, рекомендовано кормить грудью, так как нет никаких доказательств того, что это может иметь негативные последствия для здоровья матери или ребенка. Тем не менее в такой ситуации естественное вскармливание имеет определенные трудности. В частности, несмотря на фактическую возможность лактации даже из пролеченной МЖ, женщины отмечают неуверенность в возможности полноценного вскармливания, боли и дискомфорт в сосках, отсутствие поддержки со стороны врачей и членов семьи, сложности с поиском консультанта по ГВ, компетентного в данном вопросе [2].

Для формирования успешного процесса ГВ возможно выделить 2 группы факторов: социальные и клинические. К 1-й группе относятся мотивация к ГВ, адекватная поддержка как со стороны медицинских работников, так и членов семьи. Клинические факторы включают использование контрактальной груди, поддержку специализированных консультантов, частые кормления и использование лактогонных средств [13]. Однако все перечисленные трудности являются преодолимыми.

К сожалению, сохранить лактацию у женщин, перенесших ЗНО, удается нечасто. Важно, что основными препятствиями для формирования и становления ГВ у пациенток после РМЖ являются медицинские рекомендации против ГВ, недостаточная выработка молока. Кроме того, часть женщин указывали на отказ младенца от кормления из пролеченной груди. Важным контраргументом являлся дискомфорт при кормлении только одной грудью [13]. Необходимо обратить внимание на психологический аспект ГВ. Известно, что даже у здоровых женщин выбор в пользу ГВ, а также и его продолжительность формируются на фоне эмоционального настроя. В частности, такие факторы, как тревога, невротические черты характера и расстройство восприятия тела, особенно в послеродовой период, могут негативно сказываться на намерении кормить грудью [14]. Все указанные сложности в равной степени справедливы и для пациенток с онкопатологией в анамнезе. Дисфория часто встречается у женщин, которые перенесли лечение по поводу РМЖ. Для данной группы больных характерны такие психологические черты, как неуверенность в возможности ГВ, боязнь кормить одной грудью и страх нехватки молока. Однако эти трудности могут быть преодолены посредством профессионального консультирования [2].

Женщины, которые ранее получали лечение по поводу РМЖ, находятся в группе риска по развитию гипогалактии.

В связи с этим необходимо уделять особое внимание показателям физического развития их детей. Продукция молока на пораженной стороне после тотальной мастэктомии независимо от техники ее проведения невозможна. В этом случае производится удаление более 95% тканей МЖ. Даже при сохранении ареолярного комплекса соска, функционально он более не может быть использован для вскармливания. В редких случаях остаточная ткань МЖ может гипертрофироваться во время лактации, тем не менее она не способна к полноценному функционированию. Важно понимать, что даже в случае секторальной резекции могут быть повреждены нервные волокна, которые необходимы для обеспечения процесса экскреции молока.

В случае проведения РТ или частичной мастэктомии выработка молока снижена в той груди, где было проведено лечение [15]. Это связано с тем, что в результате лечения происходят необратимые изменения тканей железы, включая фиброз, атрофию и дольковый склероз [16]. Кроме того, вследствие РТ могут изменяться органолептические свойства молока, в частности вкус. Немаловажным фактором также является потеря эластичности тканей. В связи с этим нарушается акт сосания, и процесс требует больших усилий со стороны ребенка [17].

Снижение выработки молока симметрично из обеих МЖ может возникать также после ХТ. Прерывание адъювантной эндокринной терапии для вынашивания ребенка с последующим ГВ и без него является предметом активного изучения. Сегодня для стимуляции лактации популярно использование различных лактогонных средств. Многие из этих веществ являются фитоэстрогенами [18]. Их использование не рекомендовано у данной группы пациенток. Хотя фитоэстрогены в целом и могут быть безопасными при употреблении с пищей, но опубликованы данные, что в концентрированной форме они могут способствовать онкогенезу, а также снижать эффективность эндокринной терапии. Кроме того, доперидон и другие препараты, стимулирующие секрецию пролактина, тоже могут повышать риск развития РМЖ. В связи с этим они не могут быть рекомендованы для рутинного приема у данной категории пациенток [15].

Однако мнения зарубежных авторов в данной ситуации противоречивы [15, 19, 20]. Многоцентровое контролируемое исследование POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer) разработано Международной группой по изучению РМЖ (IBCSG) для оценки безопасности приостановки ГТ на период беременности и лактации у женщин с гормонозависимым РМЖ [20]. Критерии включения в исследование следующие: возраст до 42 лет включительно (медиана – 37 лет), гормон-рецептор-положительный (HR+) РМЖ I–III стадии (у 33,8% пациенток были метастазы в лимфатические узлы, у 93,4% – I–III стадия заболевания), адъювантная ГТ в течение 18–30 мес, настоящее желание пациентки приостановить терапию на период реализации репродуктивной функции (1499 женщин из исследований SOFT и TEXT, соответствовавших данным критериям, составили группу контроля). В исследование включены 518 женщин, каждая из которых прекращала получать ГТ за 1 мес до включения в исследование, период «паузы» не превысил 24 мес (естественное зачатие или наступление беременности в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, вынашивание, роды, в ряде случаев – лактация) с возобновлением терапии длительностью 5–10 лет после реализации репродуктивной функции или при отсутствии условий для наступления беременности, установленных в результате дообследования через год после попыток ее достижения, однако 15,4% пациенток оказались некомплаентными для возобновления терапии. В результате исследования показано, что при сравнении исходов в сбалансированной когорте с группой контроля не было значимого ухудшения, что свидетельствует о безопасности перспективы временного прекращения ГТ для возможности реализации репродуктивной функции у женщин с гормонозависимым РМЖ в анамнезе.

В целом женщины, у которых в анамнезе был РМЖ, менее ориентированы на ГВ. По сравнению с общей популяцией они

имеют меньшую длительность ГВ. В данной группе пациенток чаще отмечается тревожность относительно качества и количества молока, а также его пользы для ребенка. Кроме того, эти женщины чаще отмечают различные трудности с налаживанием процесса лактации [21], поскольку успешность ГВ у пациенток с онкологическими заболеваниями сопровождается как психологическими, так и физиологическими трудностями. В связи с этим в данной группе больных процесс подготовки к лактации необходимо начинать в дородовой период. Важно провести оценку физической возможности вскармливания, а также сформировать персонализированные рекомендации относительно процесса лактации. Кроме того, актуальны психологическое консультирование женщин и создание позитивного настроя на естественное вскармливание.

ЗНО в послеродовой период

Алгоритм обследования пациента во время лактации не отличается от стандартного протокола ведения больных при подозрении на наличие патологии. На I этапе инструментальной диагностики необходимо проведение ультразвукового исследования МЖ, чувствительность которого колеблется от 93 до 100% в отношении РМЖ, ассоциированного с беременностью. Далее, при необходимости уточнения характера новообразования, возможно проведение маммографии и других методов диагностики [22]. Диагностика ЗНО в период лактации представляет определенные сложности для специалистов. В целом проведение исследований визуализации, в том числе с контрастом, не противопоказано. Однако лактирующая МЖ имеет особенности визуализации. К ним относятся усиленная васкуляризация, повышенная плотность паренхимы, а также расширение протоков с остаточным количеством молока [23]. Все эти факторы затрудняют диагностику и чаще приводят к ложноположительным результатам, требующим дополнительных исследований [24]. Для улучшения качества визуализации возможно кормление ребенка или сцеживание непосредственно перед проведением исследования [23].

При подозрении на ЗНО в послеродовой период возможно проведение любых инструментальных исследований. Большинство из них совместимы с ГВ, но некоторые диагностические процедуры требуют непродолжительных периодов прерывания. В этот период возможно использовать сцеженное молоко. В случае проведения ультразвукового исследования, маммографии и магнитно-резонансной томографии не требуется каких-либо ограничений ГВ. При использовании контрастных лекарственных средств на основе гадолиния также возможно продолжение ГВ без перерывов, так как их выделение с грудным молоком минимально. В случае если женщина хочет избежать попадания контраста в организм ребенка, возможно прекращение ГВ на срок 24 ч [25]. При необходимости проведения позитронно-эмиссионной томографии и скинтиграфии костей необходимо прекратить кормление грудью на период от 4 до 12 ч. В этот период возможно кормить ребенка заранее сцеженным молоком. Данные рекомендации основаны на том, что, несмотря на минимальное выделение радиопрепарата с грудным молоком, исследуемые органы могут сохранять радиоактивность [15].

ГВ не является абсолютным противопоказанием после РТ. Однако установлено, что такой тип лечения приводит к гипоплазии тканей МЖ и последующей гипогалактии. Этот эффект сохраняется даже при условии, что РТ проведена в детском возрасте [26]. Чаще всего это возможно преодолеть путем кормления из контралатеральной груди, не подвергавшейся облучению. Кроме того, в зависимости от дозы и места облучения данный вид лечения может оказывать токсический эффект на эндокринную систему в целом. В связи с этим возможно развитие гипогалактии центрального генеза [27]. После лечения РМЖ между здоровой МЖ и подвергшейся РТ также могут наблюдаться различия в составе молока. В частности, после облучения характерны повышение уровня натрия, снижение уровней калия, фосфатов и триглицеридов [28]. Как минимум 50% женщин после РТ способны к выработке молока, но в сниженном количестве [17].

На фоне проведения ХТ возможно сохранение лактации, однако характерна гипогалактия. Некоторые исследования показали, что такое молоко может сохранять токсические свойства, в связи с чем использование его у младенцев не рекомендовано [29]. В частности, нередко наблюдается развитие нейтропении у детей 1-го года жизни [30], в связи с чем ХТ противопоказана в I триместре, а также за 3–4 нед до предполагаемой даты родов [31]. Проведение ГВ в послеродовой период возможно до возобновления курса ХТ. Естественное вскармливание не рекомендуется во время адъювантной терапии, анти-HER2- и эндокринной терапии [15].

РМЖ, диагностированный в период до 5 лет после родов, как правило, имеет более агрессивный характер. Терапия РМЖ, ассоциированного с беременностью, значимо влияет на перспективу ГВ. В первую очередь это актуально для пациенток, нуждающихся в хирургическом лечении. Следует, по возможности, сохранить одну МЖ до периода завершения ГВ. В случае если оперативное вмешательство планируется в послеродовой период, то нет необходимости в остановке лактации. Установлено, что прерывание ГВ не влияет на вероятность развития такого осложнения, как свищ [15]. Однако при необходимости проведения биопсии лимфатических узлов следует исключить ГВ на 24 ч. В этот период молоко должно сцеживаться для поддержания его выработки организмом и утилизироваться.

Таким образом, ГВ в послеродовой период у пациенток с ЗНО зависит от терапии основного заболевания. Пациенткам, подвергшимся хирургическому лечению, ГВ не противопоказано, однако технически не всегда возможно. На фоне ХТ ГВ не рекомендовано. При проведении РТ возможно ГВ с использованием здоровой МЖ. В настоящее время отсутствуют какие-либо данные в пользу того, что кормление грудью, в которой диагностировано ЗНО, может иметь какие-либо негативные эффекты на здоровье матери или ребенка.

Поддержка ГВ после перенесенного ЗНО

В настоящее время различные исследования демонстрируют, что приблизительно 1/2 женщин, перенесших РМЖ, хотели бы кормить ребенка грудью [32]. Важно, что нет никаких достоверных доказательств того, что ГВ увеличивает риск рецидива или развития рака второй МЖ, а также того, что оно представляет какой-либо риск для здоровья ребенка. Женщин, ранее получавших лечение по поводу РМЖ, у которых нет признаков рецидива, следует мотивировать к естественному вскармливанию детей. Важно информировать пациенток, что кормления только одной грудью часто бывает достаточно для адекватного роста и развития ребенка и не является поводом для отказа от ГВ [33].

В целом нет исследований, подтверждающих негативное влияние лактации на здоровье новорожденного в рассматриваемой когорте женщин. Ребенок от матери с ЗНО в анамнезе получает все те же преимущества ГВ, как и от здоровой матери. Однако существуют работы, изучающие влияние ХТ и ее долговременные последствия. В 2020 г. проведено исследование группы шестилетних детей, у матерей которых диагностированы онкологические заболевания во время беременности. Все они подверглись воздействию ХТ в пренатальный период. Установлено, что эти дети имели риск более низкого вербального коэффициента интеллекта и зрительно-пространственной долговременной памяти. Кроме того, в этой группе наблюдалось более высокое диастолическое артериальное давление. Однако другие когнитивные функции, а также другие показатели сердечно-сосудистой системы не отличались от группы контроля. Важно отметить, что, несмотря на достоверные снижения показателей двух когнитивных шкал, сдвиги минимально отличались от контрольной группы [34].

Важным аспектом является вопрос контрацепции. Как правило, женщинам рекомендуется избегать беременности во время ХТ или лучевой терапии, так как они обладают тератогенным эффектом. Пациенткам с гормонозависимым раком рекомендуется исключить зачатие до тех пор, пока не пройдет период с максимальной вероятностью рецидива. Для РМЖ этот

срок составляет 3 года после проведенного лечения. В целом после ХТ минимальный интервал до наступления беременности составляет не менее 2 лет. В настоящее время отсутствуют достоверные данные о том, что после проведенного лечения у плода возрастает риск врожденных дефектов. Помимо этого, не установлено влияние последующей беременности на повышение риска рецидива онкологических заболеваний. Однако некоторые методы лечения рака (например, облучение органов малого таза и яичников, центральной нервной системы и неалкилирующая ХТ) повышают риск невынашивания беременности и рождения детей с низкой массой тела. Таким образом, контрацепция в послеродовой период, несмотря на лактацию, необходима, чтобы последующая беременность развивалась в период оптимального здоровья [35].

Лактационная аменорея является эффективным методом контрацепции в первые 6 мес после родов при условии, что ребенок находится исключительно на естественном вскармливании. Однако эффективность применения такого метода значительно снижается при введении прикорма, использовании пустышек, отсутствии ночных прикладываний, возобновлении менструального цикла, а также во II полугодии жизни детей. Для женщин, перенесших онкологическое заболевание, возможно использовать такие методы, как воздержание, барьерная контрацепция, различные гормональные препараты, а также стерилизация [36]. Первые два способа женщина может применять самостоятельно, в остальных случаях необходим специализированный подбор. В период лактации не противопоказано использование обратимой контрацепции длительного действия (Long-Acting Reversible Contraception – LARC) [37]. Эффективность этих методов достигает более 99%, поскольку не зависит от комплаентности женщины, в то время как эффективность комбинированных гормональных контрацептивов при типичном их использовании в клинической практике существенно ниже (91%) в сравнении с их теоретической эффективностью при «идеальном» использовании (>99%). К методам LARC относятся подкожные имплантаты, прогестаген-содержащие инъекционные контрацептивы и внутриматочные средства: как негормональные – медьсодержащие спирали, так и гормональные – левоноргестрелсодержащие внутриматочные системы (ЛНГ-ВМС). В настоящее время ВМС – это одна из самых надежных и доступных форм контрацепции, показатели эффективности которой не зависят от соблюдения режима приема препарата, при этом наблюдается очень низкая частота контрацептивных неудач (менее 1%), – показатели сопоставимы с хирургической стерилизацией [38]. Данные об использовании гормональных методов контрацепции у женщин, перенесших онкологические заболевания во время лактации, ограничены. Однако в нескольких исследованиях изучалось использование ЛНГ-ВМС женщинами с РМЖ в анамнезе, получавшими лечение тамоксифеном. В данной группе пациентов в большинстве работ не было установлено повышенного риска рецидива. Вместе с тем подгруппа женщин, которые использовали ЛНГ-ВМС на момент постановки диагноза и продолжали его использовать, имели повышенный риск рецидива заболевания. Именно поэтому необходимы дополнительные исследования для определения долгосрочной безопасности использования ЛНГ-ВМС пациентами с риском гормональнозависимого РМЖ. Тем не менее для реконвалесцентов, получающих лечение тамоксифеном, который может вызвать пролиферативные изменения эндометрия, в том числе злокачественные, ЛНГ-ВМС является методом выбора. Это связано с тем, что ЛНГ-ВМС уменьшает пролиферацию эндометрия и снижает объем вагинального кровотечения [35].

Таким образом, сохранение и поддержание лактации у женщин с ЗНО в анамнезе безопасно как для матери, так и для ребенка. Однако лактационная аменорея далеко не всегда является достаточно надежным методом контрацепции. Самостоятельно женщина дополнительно может использовать барьерные методы, а также сексуальное воздержание. Использование гормональных средств контрацепции не противопоказано, но имеет определенные ограничения в зависимости от основного заболевания.

Особенности междисциплинарного консультирования и ведения

Для ведения пациентов с онкологическими заболеваниями необходимо тесное взаимодействие онкологов, акушеров-гинекологов, неонатологов и консультантов по ГВ для выбора наиболее эффективной и безопасной тактики лечения и ведения беременности для матери и дальнейшего ведения новорожденного [31]. Важно разъяснить пациенткам возможности такого взаимодействия по сохранению репродуктивного потенциала до начала терапии. На самых ранних этапах женщинам необходимо пояснить значимость влияния лечения на овариальный резерв. Эффект может наблюдаться отсроченно, что выражается в раннем развитии менопаузы. В связи с этим при планировании семьи необходимо учитывать этот факт и не откладывать деторождение. Кроме этого, сохранение фертильности не является единственным фактором для реализации репродуктивного потенциала. Это связано с тем, что ХТ может воздействовать на дыхательную, мочевыделительную, сердечно-сосудистую и другие системы организма. Эти факторы также могут влиять на возможность вынашивания беременности. Более того, РТ области таза и брюшной полости может нарушать целостность мышц и сосудов матки.

Таким образом, всем женщинам, имеющим ЗНО в анамнезе, которые планируют беременность, сначала необходима консультация профильного специалиста для оценки состояния органов и систем в целом, далее – направление к врачу – акушеру-гинекологу для определения непосредственно репродуктивного потенциала. Данный междисциплинарный подход позволит достичь наиболее благоприятных материнских и перинатальных исходов при соблюдении принципов онкологической безопасности [7].

Заключение

Женщинам, имеющим ЗНО в анамнезе, которые планируют беременность, сначала необходима консультация профильного специалиста для оценки состояния органов и систем в целом, далее – направление к врачу – акушеру-гинекологу. Использование гормональных средств контрацепции при ЗНО не противопоказано, но имеет определенные ограничения в зависимости от основного заболевания. В настоящее время отсутствуют какие-либо данные в пользу того, что кормление грудью, в которой диагностировано ЗНО, может иметь какие-либо негативные эффекты. В целом показано, что сохранение и поддержание лактации у женщин с ЗНО в анамнезе безопасно как для матери, так и для ребенка.

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

- Ellington TD, Miller JW, Henley SJ, et al. Trends in breast cancer incidence, by race, ethnicity, and age among women aged ≥20 Years—United States, 1999–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(2):43–7. DOI:10.15585/mmwr.mm7102a2
- Di Mattei VE, Perego G, Taranto P, et al. Psychological issues in breast cancer survivors confronted with motherhood: Literature review and a call to action. *Front Psychol*. 2023;14:1133204. DOI:10.3389/fpsyg.2023.1133204
- Lambertini M, Di Maio M, Poggio F, et al. Knowledge, attitudes and practice of physicians towards fertility and pregnancy-related issues in young BRCA-mutated breast cancer patients. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(5):835–44. DOI:10.1016/j.rbmo.2018.11.031
- Galati F, Magri V, Arias-Cadena PA, et al. Pregnancy-associated breast cancer: A diagnostic and therapeutic challenge. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):604. DOI:10.3390/diagnostics13040604
- Shanmugam S, Balakrishnan S. Association of breast feeding in ovarian malignancy: Is breastfeeding a boon? A single institutional experience. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2023;12(6):1666–9.
- Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(1):1–12. DOI:10.1016/j.hoc.2011.10.009
- Holman DA. Fertility preservation in gynecologic cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(2):202–10. DOI:10.1016/j.soncn.2019.02.007
- Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Шмидт А.А., и др. Криоконсервация репродуктивной ткани – возможность сохранения фертильности (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2020;26(5):99–106 [Yupatov EYu, Kurmanbaev TE, Schmidt AA, et al. Cryopreservation of reproductive tissue – the possibility of preserving fertility (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(5):99–106 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20202605199
- Kim J, Turan V, Oktay K. Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1364–71. DOI:10.1210/jc.2015–3878
- Lakhoo K, Davies J, Chakraborty S, et al. Development of a new reproductive tissue cryopreservation clinical service for children: The Oxford programme. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(11):1271–8. DOI:10.1007/s00383-019-04503-3
- Jordan SJ, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, et al. Breast feeding and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control*. 2012;23(6):919–27. DOI:10.1007/s10552-012-9963-4
- Babic A, Sasamoto N, Rosner BA, et al. Association between breastfeeding and ovarian cancer risk. *JAMA Oncol*. 2020;6(6):e200421. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.0421
- Bhurosy T, Niu Z, Heckman CJ. Breastfeeding is possible: A systematic review on the feasibility and challenges of breastfeeding among breast cancer survivors of reproductive age. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(7):3723–35. DOI:10.1245/s10434-020-09094-1
- Dagla M, Mrvoljak-Theodoropoulou I, Karagianni D, et al. Women's mental health as a factor associated with exclusive breastfeeding and breastfeeding duration: Data from a Longitudinal Study in Greece. *Children (Basel)*. 2021;8(2):150. DOI:10.3390/children8020150
- Johnson HM, Mitchell KB; Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #34: Breast cancer and breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2020;15(7):429–34. DOI:10.1089/bfm.2020.29157.hmj
- Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, Cohen RB. Radiation-induced changes in the breast. *Hum Pathol*. 1984;15(6):545–50. DOI:10.1016/s0046-8177(84)80008-8
- Leal SC, Stuart SR, Carvalho Hde A. Breast irradiation and lactation: A review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13(2):159–64. DOI:10.1586/era.12.178
- Duffy C, Cyr M. Phytoestrogens: Potential benefits and implications for breast cancer survivors. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003;12(7):617–31. DOI:10.1089/154099903322404276
- Lambertini M, Blondeaux E, Bruzone M, et al. Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(29):3293–305. DOI:10.1200/JCO.21.00535
- Partridge A, Pagani O, Niman S, et al. Abstract GS4-09: Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer: Primary Results from the POSITIVE Trial (IBCSG 48-14/BIG 8-13). *Cancer Research*. 2023;83(5 Suppl.): GS4-09–GS4-09. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS22-GS4-09
- Ogg S, Klosky JL, Chermaitilly W, et al. Breastfeeding practices among childhood cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2020;14(4):586–99. DOI:10.1007/s11764-020-00882-y
- Haliloglu N, Ustuner E, Ozkavukcu E. Breast ultrasound during lactation: Benign and malignant lesions. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(1):30–4. DOI:10.1159/000491781
- Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, et al. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics*. 2007;27(Suppl. 1):S101–24. DOI:10.1148/rq.27si075505
- di Florio-Alexander RM, Slanetz PJ, Moy L, et al.; Expert Panel on Breast Imaging. ACR Appropriateness Criteria® breast imaging of pregnant and lactating women. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(11S):S263–75. DOI:10.1016/j.jacr.2018.09.013
- Chung M, Ruiz-Cordero R, Lee AY, et al. MRI evaluation of the lactating breast. *Curr Radiol Rep*. 2022;10(5):57–67. DOI:10.1007/s40134-022-00395-9
- Lo AC, Ronckers C, Aznar MC, et al. Breast hypoplasia and decreased lactation from radiation therapy in survivors of pediatric malignancy: A PENTEC comprehensive review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;S0360-3016(21)02725-5. DOI:10.1016/j.ijrobp.2021.08.032
- Wheeler G, Grassberger C, Samers J, et al. Central endocrine complications among childhood cancer survivors treated with radiation therapy: A PENTEC comprehensive review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023;S0360-3016(23)00416-9. DOI:10.1016/j.ijrobp.2023.04.024
- Radiotherapy. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development, 2006. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000783/>. Accessed: 30.07.2023.
- Pistilli B, Bellettini G, Giovannetti E, et al. Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growth-factors in human milk: How should we counsel cancer patients about breastfeeding? *Cancer Treat Rev*. 2013;39(3):207–11. DOI:10.1016/j.ctrv.2012.10.002
- Begg EJ, Duffull SB, Hackett LP, Ilett KF. Studying drugs in human milk: Time to unify the approach. *J Hum Lact*. 2002;18(4):323–32. DOI:10.1177/089033402237904
- Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, et al. Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy. *Oncologist*. 2017;22(3):324–34. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0208
- Sella T, Sorouri K, Rosenberg Sh, et al. Abstract P5-08-06: Breastfeeding in survivors of early breast cancer. *Cancer Research*. 2023;83:P5-08. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS22-P5-08-06
- Linkeviciute A, Notarangelo M, Buonomo B, et al. Breastfeeding after breast cancer: Feasibility, Safety, and ethical perspectives. *J Hum Lact*. 2020;36(1):40–3. DOI:10.1177/0890334419887723
- Vandenbroucke T, Verheeecke M, van Gerwen M, et al. Child development at 6 years after maternal cancer diagnosis and treatment during pregnancy. *Eur J Cancer*. 2020;138:57–67. DOI:10.1016/j.ejca.2020.07.004
- Schwarz EB, Hess R, Trussell J. Contraception for cancer survivors. *J Gen Intern Med*. 2009;24(Suppl. 2):S401–6. DOI:10.1007/s11606-009-1023-8
- Юрова М.В., Межевитинова Е.А., Якушевская О.В., и др. Влияние гормональной контрацепции на риск развития рака молочной железы. *Современная Онкология*. 2023;25(2):199–207 [Iurova MV, Mezhevitinova EA, Yakushevskaya OV, et al. The effect of hormonal contraception on the risk of breast cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):199–207 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.2.202287
- FSRH Guideline Contraception After Pregnancy. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, 2020. Available at: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/contraception-after-pregnancy-guideline-january-2017/>. Accessed: 30.07.2023.
- Чернуха Г.Е., Пронина В.А. Низкодозированная внутриматочная контрацепция – инновационный подход к профилактике нежелательной беременности. *Медицинский совет*. 2022;16(5):40–5 [Chernukha GE, Pronina VA. Low-dose intrauterine contraception is an innovative approach to the prevention of unwanted pregnancy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(5):40–5 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-5-40-45

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Опыт применения протокола like-SJMB03 в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет: результаты межцентрового пилотного исследования

А.С. Левашов^{✉1}, С.Р. Загидуллина¹, Т.Т. Валиев¹, А.М. Строганова¹, Д.А. Хоченков¹, В.А. Григоренко¹, Е.В. Михайлова¹, Е.В. Тюрина¹, М.В. Рыжова², С.К. Горелышев², Ш.У. Кадыров², В.Г. Поляков¹

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

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В данной статье представлен опыт применения программы терапии like-SJMB03, цель которой – оценить потенциальную возможность редукции дозы краниоспинального и локального этапов лучевой терапии у пациентов в группах стандартного и высокого риска, выявить клинические, терапевтические, морфологические и молекулярно-биологические факторы, определяющие прогноз заболевания.

Материалы и методы. С 2008 по 2016 г. в данное исследование включены 48 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет с впервые установленным диагнозом «медуллобластома». В большинстве случаев (85%) локализация первичного опухолевого очага представлена поражением червя мозжечка с распространением в полость IV желудочка. Тотальное или практически тотальное удаление первичного опухолевого очага (R0-статус) достигнуто в 32 (66,7%) случаях. Наличие метастатического поражения перед началом адъювантного программного лечения установлено у 15 (31,2%) пациентов. Молекулярно-биологическое исследование опухолевых образцов проведено с применением флуоресцентной гибридизации in situ (FISH), секвенирования по Сэнгеру и Illumina Infinium Human Methylation 450/850K BeadChip. Распределение пациентов в группы стандартного и высокого риска соответствовало критериям протокола SJMB03 (группа стандартного риска: R0M0; группа высокого риска: R1M0, R0/1M+). Отличительной особенностью данного протокола является редукция суммарной очаговой дозы (СОД) краниоспинального облучения до 36 Гр для пациентов с M2/M3-статусом (без дополнительного облучения зон метастатического поражения), СОД локального этапа лучевой терапии – до 54 Гр (независимо от R-статуса).

Результаты. В группе стандартного риска (R0M0) показатели 5- и 10-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) составили 84,0±7,3 и 67,2±9,6%, 5- и 10-летней общей выживаемости (ОВ) – 92,0±5,4 и 76,4±9,9%, в группе высокого риска (R1M0): 5- и 10-летней БСВ – 62,5±17,1 и 62,5±17,1%, 5- и 10-летней ОВ – 75,0±15,3 и 62,5±17,1%, в группе высокого риска (R0/1M+): 5- и 10-летней БСВ – 33,3±12,2 и 33,3±12,2%, 5- и 10-летней ОВ – 60,0±12,6 и 33,3±12,2%. В структуре событий установлено 15 рецидивов заболевания (7 локализованных – 2 ранних, 5 поздних; 8 диссеминированных – 3 ранних, 5 поздних), 2 прогрессирования заболевания, 2 случая возникновения вторых опухолей (в 1-м – остеосаркомы, во 2-м – глиобластомы) и 2 эпизода фатальных септических осложнений. Большинство событий выявлено у пациентов с опухолью 4-й молекулярной группы. В группе стандартного риска отмечено два пика возникновения событий (1-й – в течение 2 лет после завершения программного лечения преимущественно в возрастной группе от 8 лет и старше, 2-й – в течение 3 лет после 5-го года наблюдения преимущественно в группе от 3 до 7 лет). В группе высокого риска при наличии метастатического поражения редукция СОД краниоспинального облучения до 36 Гр для пациентов с M2/M3-статусом (без дополнительного облучения зон метастатического поражения) привела к снижению показателей 5-летней БСВ; отмечена тенденция к более низким показателям 5-летней БСВ и ОВ у пациентов в возрастной группе 8 лет и старше, а также при наличии в опухолевых клетках амплификации генов *C-MYC*, *N-MYC*, изохромосомы 17q.

Заключение. Несмотря на накопленный опыт, остается необходимость дополнительного изучения взаимосвязи между возрастными группами и молекулярной биологией опухолевых клеток при медуллобластоме.

Ключевые слова: дети, медуллобластома, протокол SJMB, группы стандартного и высокого риска, краниоспинальная лучевая терапия, высокодозная химиотерапия, молекулярно-биологические факторы, прогноз

Для цитирования: Левашов А.С., Загидуллина С.Р., Валиев Т.Т., Строганова А.М., Хоченков Д.А., Григоренко В.А., Михайлова Е.В., Тюрина Е.В., Рыжова М.В., Горелышев С.К., Кадыров Ш.У., Поляков В.Г. Опыт применения протокола like-SJMB03 в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет: результаты межцентрового пилотного исследования. Современная Онкология. 2024;26(1):80–86.

DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202594

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Левашов Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. детского онкологического отд-ния хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: andreyslevashov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5081-3964

Загидуллина Светлана Рустамовна – врач детский онколог детского отд-ния химиотерапии гемобластозов № 1 Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-6606-3106

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, зав. отд-нием онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов №1) Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-1469-2365

✉ Andrey S. Levashov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: andreyslevashov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5081-3964

Svetlana R. Zagidullina – Pediatric Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-6606-3106

Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-1469-2365

Experience of like-SJMB03 protocol in treatment of children with medulloblastoma in the age group over 3 years: results of an intercenter pilot study

Andrey S. Levashov^{✉1}, Svetlana R. Zagidullina¹, Timur T. Valiev¹, Anna M. Stroganova¹, Dmitry A. Khochenkov¹, Vasiliy A. Grigorenko¹, Elena V. Mikhaylova¹, Elizaveta V. Tyurina¹, Marina V. Ryzhova², Serhii K. Horielyshev², Shavkat U. Kadyrov², Vladimir G. Polyakov¹

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

²Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia

Abstract

Background. The experience of using the like-SJMB03 therapeutic program is presented. The aim of this study was to assess the potential possibility of reducing the dose of craniospinal and local radiation therapy in the standard and high-risk group patients, and to identify clinical, therapeutic, morphological and molecular-biological factors that determine disease prognosis.

Materials and methods. From 2008 till 2016 years 48 patients with newly diagnosed medulloblastoma were included in the study. In most cases (85%), localization of the primary tumor site was presented by a lesion of the cerebellar vermis with spread into the 4-th ventricle cavity. Gross total or near gross total resection of the primary tumor focus (R0 status) was achieved in 32 (66.7%) cases. The presence of a metastatic disease was established in 15 (31.2%) patients. Molecular biological characteristics of tumor samples were assessed using fluorescent hybridization in situ (FISH), Sanger PCR sequencing, and Illumina Infinium Human Methylation 450/850K BeadChip. Risk group stratification was according to SJMB03 (standard risk group was defined as: R0, M0 status; high-risk group: R1M0 or R0/1M+). A distinctive feature of this protocol was a reduction of the craniospinal irradiation dose down to 36 Gy for patients with M2/M3 status (without additional irradiation of metastatic foci) and the local irradiation dose down to 54 Gy (regardless of R status).

Results. In the standard risk group (R0M0), 5-year and 10-year EFS were 84.0±7.3% and 67.2±9.6%, 5-year and 10-year OS were 92.0±5.4% and 76.4±9.9%, in the high-risk group (R1M0): 5-year and 10-year EFS – 62.5±17.1% and 62.5±17.1%, 5-year and 10-year OS – 75.0±15.3% and 62.5±17.1%, in the high-risk group (R0/1M+): 5-year and 10-year EFS – 33.3±12.2% and 33.3±12.2%, 5-year and 10-year OS – 60.0±12.6% and 33.3±12.2%. Structure of events was presented by 15 disease recurrences (7 localized – 2 early, 5 late; 8 disseminated – 3 early, 5 late), 2 cases of disease progression, 2 cases of secondary tumors (in the first – osteosarcoma, in the second – glioblastoma) and 2 episodes of fatal septic complications. Most of the events were found in patients with a Group 4 tumor. Two peaks of the events were established in standard risk group (the first peak was within 2 years after the end of treatment program, mainly in the age group of 8 years and older, the second peak was within 3 years after the fifth year of observation, predominantly in the group from 3 to 7 years). CSI dose reduction down to 36 Gy for patients with M2/M3 status (without additional irradiation of metastatic foci) in the high-risk group led to a dramatic decrease of 5-year EFS. There was a trend towards a decrease in 5-year EFS and OS in patients aged 8 years and older, as well as in the presence of the *C-MYC*, *N-MYC* genes amplification, isochromosome 17q in tumor cells.

Conclusion. Despite the accumulated experience, it is necessary to continue studying the relationship between age groups and the molecular biology of tumor cells in medulloblastoma.

Keywords: children, medulloblastoma, SJMB protocol, standard and high-risk groups, craniospinal irradiation, high-dosed chemotherapy, molecular-biological factors, prognosis

For citation: Levashov AS, Zagidullina SR, Valiev TT, Stroganova AM, Khochenkov DA, Grigorenko VA, Mikhaylova EV, Tyurina EV, Ryzhova MV, Horielyshev SK, Kadyrov SU, Polyakov VG. Experience of like-SJMB03 protocol in treatment of children with medulloblastoma in the age group over 3 years: results of an intercenter pilot study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):80–86. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202594

Введение

Эволюция представлений об одном из наиболее известных протоколов лечения детей с медуллобластомой SJMB в возрастной группе старше 3 лет (в версиях от 1996 г. – SJMB96, от 2003 г. – SJMB03, от 2012 г. – SJMB12) детально представлена в предыдущем номере журнала [1–5].

С учетом результатов лечения детей с медуллобластомой по программам SJMB96 и SJMB03, а также других международных протоколов (COG ACNS0331, COG ACNS

0332, HIT 2000, HIT SIOP PNET 4, I-HIT-MED, PNET HR 5), установлены клинические факторы, морфологические и молекулярно-биологические особенности опухолевых клеток, определяющие прогноз заболевания. К группе факторов с благоприятным прогнозом относятся: тотальное или практически тотальное удаление первичного очага опухолевого поражения, отсутствие метастатического поражения, наличие десмопластического гистологического варианта опухоли с отсутствием амплификации гена *N-MYC*, *WNT* молекулярной

Информация об авторах / Information about the authors

Строганова Анна Михайловна – канд. мед. наук, зав. молекулярно-биологической лаб. отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-7297-5240

Хоченков Дмитрий Александрович – канд. биол. наук, зав. лаб. биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-5694-3492

Григоренко Василий Андреевич – врач-радиолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-2391-4142

Anna M. Stroganova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7297-5240

Dmitry A. Khochenkov – Cand. Sci. (Biol.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-5694-3492

Vasiliy A. Grigorenko – Radiologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-2391-4142

группы опухоли с мутацией в 3 экзоне гена *CTNNB1*, моносомией 6 хромосомы при параллельном отсутствии мутации в гене *TP53* и увеличении количества копий гена *OTX2*. В свою очередь, неблагоприятными прогностическими факторами являются: субтотальное или частичное удаление первичного очага опухолевого поражения, наличие метастатического поражения, крупноклеточного-анapластического гистологического варианта опухоли; наличие в опухолевых клетках амплификации гена *C-MYC*, амплификации гена *N-MYC*, мутации в гене *TP53*. Прогностическая значимость наличия в опухолевых клетках *Isol7q* требует дополнительного изучения [6–17].

В контексте указанных выше исследований изучение редукции дозы краниоспинального облучения (КСО) для пациентов в группе высокого риска не проводилось. Суммарная очаговая доза (СОД) локального этапа определялась в соответствии с протоколом и типом фракционирования (54–59,4 Гр при конвенциональном фракционировании, 68 Гр – при режиме гиперфракционирования) [2–17].

В данной статье представлен опыт применения программы терапии like-SJMB03 в рамках межцентрового исследования при участии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», целью которой являлось оценить потенциальную возможность редукции дозы КСО у пациентов в группе высокого риска и локального этапа лучевой терапии у пациентов в группах стандартного и высокого риска, выявить клинические, терапевтические, морфологические и молекулярно-биологические факторы, определяющие прогноз заболевания.

Материалы и методы

С 2008 по 2016 г. в данное исследование включены 48 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет с впервые установленным диагнозом «медуллобластома». Гендерное соотношение мальчиков и девочек составило 1,4:1. В возрастной группе от 3 до 7 лет – 23 пациента, в группе 8 лет и старше – 25. Медиана возраста для всей выборки пациентов – 7 лет. В большинстве случаев (85%) локализация первичного опухолевого очага представлена поражением червя мозжечка с распространением в полость IV желудочка. Тотальное или практическое тотальное удаление первичного опухолевого очага (R0-статус) достигнуто в 32 (66,7%) случаях. Наличие метастатического поражения перед началом адъювантного программного лечения установлено у 15 (31,2%) пациентов.

Морфологический диагноз первоначально установлен в соответствии с критериями классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения 2007 г. [18]. Далее структура диагноза пересмотрена

в соответствии с данными классификаций Всемирной организации здравоохранения от 2016 и 2021 г. с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли [19, 20].

Оценка гистологического варианта опухоли выполнена у всех пациентов. Проведение флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с целью определения наличия или отсутствия в опухолевых клетках амплификации гена *C-MYC* выполнено на 42 (87,5%) опухолевых образцах, амплификации гена *N-MYC* – на 38 (79%), изохромосомы 17q – на 36 (75%) с применением следующих ДНК-зондов: 6q21/MYC(8q24), MYC(8q24)SE8, NMYC(2p24)/LAF(2q11), TP53(17p13)/MPO(17q22). Определение в опухолевых клетках мутации в 3 экзоне гена *CTNNB1* выполнено у пациентов с WNT молекулярной группой опухоли, в 5–9 экзонах гена *TP53* – при WNT и SHN молекулярных группах. Поиск данных мутаций проводился с помощью секвенирования по Сэнгеру. Тип молекулярной группы опухоли установлен с помощью применения методики Illumina Infinium Human Methylation 450/850K BeadChip в 36 (75%) случаях (табл. 1).

Распределение пациентов в группы стандартного и высокого риска соответствовало критериям протокола SJMB03 (группа стандартного риска: R0M0; группа высокого риска: R1M0, R0/1M+) [3].

В рамках программы терапии like-SJMB03 предусмотрено проведение 3 этапов лечения.

На I этапе – оперативное удаление первичного очага опухолевого поражения. Перед началом адъювантного программного лечения выполнялись мобилизация и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. При этом в результате процедуры афереза на курс терапии требовалось получить не менее 1×10^6 /кг CD34+ клеток.

На II этапе проводилась лучевая терапия. С 2008 по 2013 г. применялся режим 2D, с 2013 по 2016 г. – режим IMRT (intensity – modulated radiotherapy). В соответствии с протоколом лечения в группе стандартного риска предусмотрено КСО в СОД 23,4 Гр с последующим облучением задней черепной ямки (ЗЧЯ)/зоны удаления первичного очага опухолевого поражения до 54 Гр, при разовой очаговой дозе (РОД) 1,8 Гр, в группе высокого риска – КСО в СОД 36 Гр с последующим облучением ЗЧЯ до 54 Гр, РОД 1,8 Гр, без дополнительного облучения зон метастатического поражения. С 2013 г. при локальной лучевой терапии в группе стандартного риска проводилось облучение не всей ЗЧЯ, а только зоны удаления первичного очага опухолевого поражения.

Начало III этапа – через 6 нед после лучевой терапии. Предусмотрено проведение 4 курсов химиотерапии [винкристин (1 мг/м², дни –4, +6), цисплатин (75 мг/м², день –4), циклофосфамид (2 г/м², дни –3, –2)], с последующей транс-

Информация об авторах / Information about the authors

Михайлова Елена Владимировна – канд. мед. наук, зав. рентгенодиагностическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7630-7496

Тюрин Елизавета Владимировна – врач детский онколог детского онкологического отд-ния хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №4 (детей раннего возраста) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-4019-5247

Рыжова Марина Владимировна – д-р мед. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-7206-6365

Горелышев Сергей Кириллович – д-р мед. наук, зав. 1-м нейрохирургическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0003-1318-7823

Кадыров Шавкат Умидович – канд. мед. наук, врач-нейрохирург 1-го нейрохирургического отд-ния ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-5879-1333

Поляков Владимир Георгиевич – акад. РАН, проф., зав. детским онкологическим отд-нием хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-8096-0874

Elena V. Mikhaylova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7630-7496

Elizaveta V. Tyurina – Pediatric Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4019-5247

Marina V. Ryzhova – D. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-7206-6365

Serhiy K. Horielyshev – D. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0003-1318-7823

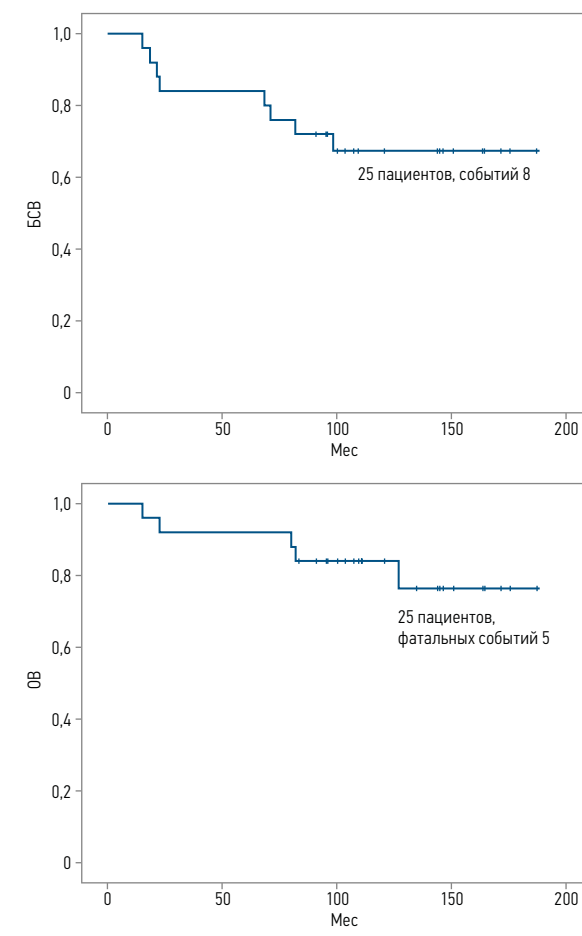
Shavkat U. Kadyrov – Cand. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-5879-1333

Vladimir G. Polyakov – Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-8096-0874

Таблица 1. Клинические группы пациентов в зависимости от пола, возраста, R- и M-статуса, морфологических и молекулярно-биологических характеристик опухолевых клеток Table 1. Clinical groups of patients depending on gender, age, R- and M-status, morphological and molecular biological characteristics of tumor cells				
Характеристика	R0M0	R1M0	R0/1M+	Всего
Количество пациентов	25	8	15	48
Гендерное соотношение: • мальчики • девочки	14 11	6 2	8 7	28 20
Медиана возраста, лет	7 [4; 17]	6 [4; 17]	10 [4; 17]	7 [4; 7]
Возрастные группы: • от 3 до 7 лет • 8 лет и старше	13 12	5 3	5 10	23 25
Локализация первичного опухолевого очага: • червь и IV желудочек • полушария мозжечка	21 4	8 0	12 3	41 7
Метастатическое поражение: • M1/M2 • M3/M4	–	–	4 / 2 9 / 0	4 / 2 9 / 0
Радикальность оперативного удаления первичного опухолевого очага: • R0/R1	25 / 0	0 / 8	7 / 8	32 / 16
Гистологический вариант опухоли: • классический • десмопластический / нодулярный • крупноклеточный–анapластический	22 1 2	7 0 1	13 1 1	42 2 4
Молекулярная группа опухоли: • WNT • SHN • группа 3 • группа 4 • нет данных	3 3 4 9 6	1 0 2 2 3	1 2 3 6 3	5 5 9 17 12
Амплификация гена C-MYC: • есть / нет • нет данных	0 / 22 3	0 / 5 3	1 / 14 0	1 / 41 6
Амплификация гена N-MYC: • есть / нет • нет данных	1 / 21 3	0 / 5 3	2 / 9 4	3 / 35 10
Изохромосома 17q: • есть / нет • нет данных	2 / 18 5	2 / 3 3	4 / 7 4	8 / 28 12

Таблица 2. Показатели 5-летней БСВ и ОВ у пациентов с медуллобластомой в группе стандартного риска в зависимости от клинических, морфологических и молекулярно-биологических прогностических факторов Table 2. 5-year EFS and OS rates in patients with medulloblastoma in the standard risk group depending on clinical, morphological and molecular biological prognostic factors					
Прогностический фактор	n	5-летняя БСВ, %	p	5-летняя ОВ, %	p
Гендерное соотношение: • мальчики • девочки	14 11	85,7 ± 9,4 81,8 ± 11,6	0,676	100 81,8 ± 11,6	0,919
Возрастные группы: • от 3 до 7 лет • 8 лет и старше	13 12	100 66,7 ± 13,6	0,215	100 83,3 ± 10,8	0,545
Локализация первичного опухолевого очага: • червь и IV желудочек • полушария мозжечка	21 4	81,0 ± 8,6 100	0,739	90,5 ± 6,4 100	0,872
Гистологический вариант опухоли: • классический • десмопластический / нодулярный • крупноклеточный–анapластический	22 1 2	81,8 ± 8,2 100 100	0,530	90,9 ± 6,1 100 100	0,667
Молекулярная группа опухоли: • WNT • SHN • группа 3 • группа 4 • нет данных	3 3 4 9 6	66,7 ± 27,2 100 100 77,8 ± 13,9 83,3 ± 15,2	0,661	100 100 100 88,9 ± 10,5 83,3 ± 15,2	0,934

Рис. 1. Показатели БСВ и ОВ в группе стандартного риска.
Fig. 1. Event-free survival (EFS) and overall survival (OS) rates in the standard risk group.



плантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (день 0). Продолжительность курса составила 28 дней.

Статистический анализ проведен с использованием IBM SPSS Statistics-21. Непараметрические данные сравнивались по критерию χ^2 Пирсона при построении таблиц сопряженности признаков. Общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) больных оценивались с помощью метода Каплана–Мейера, значимость различий между кривыми выживаемости – по методу log-rank.

Результаты

В группу стандартного риска включены 25 пациентов с R0M0-статусом. Полное программное лечение завершено в 23 случаях, в 2 – проведено менее 4 курсов в связи с развитием острой почечной недостаточности.

При этом показатели 5- и 10-летней БСВ составили $84,0 \pm 7,3$ и $67,2 \pm 9,6\%$ при среднем значении для времени выживания $142,5 \pm 13,4$ мес, показатели 5- и 10-летней ОВ – $92,0 \pm 5,4$ и $76,4 \pm 9,9\%$ при среднем значении для времени выживания $160,7 \pm 10,9$ мес (рис. 1).

Значения клинических, морфологических и молекулярно-биологических факторов для показателей 5-летней БСВ и ОВ не установлены (табл. 2).

Структура событий представлена 6 рецидивами заболевания и 2 случаями возникновения вторых опухолей (в 1-м – остеосаркомы с поражением затылочной кости через 82 мес от момента выявления первой опухоли в возрасте 4 лет, во 2-м – глиобластомой в проекции моста и ножек мозжечка через 98 мес от момента выявления первой опухоли в возрасте 5 лет). Три поздних рецидива заболевания установлены у пациентов с опухолью 4-й молекулярной группы, один поздний рецидив у пациента с опухолью WNT молекулярной группы

Рис. 2. Показатели БСВ и ОВ в группе стандартного риска в зависимости от возраста.
Fig. 2. EFS and OS rates in the standard risk group depending on age.

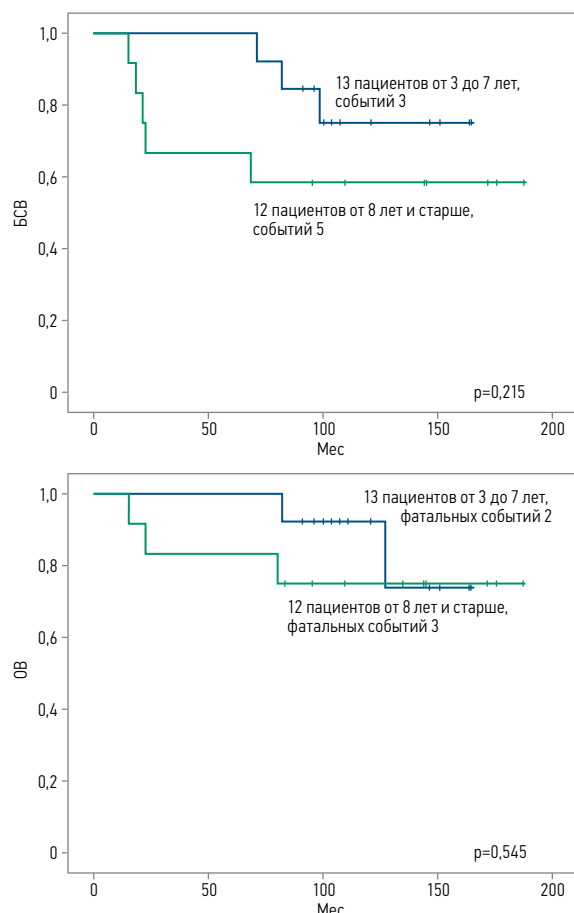


Рис. 3. Показатели БСВ и ОВ в группе высокого риска при R1M0-статусе.
Fig. 3. EFS and OS rates in the high-risk group with R1M0 status.

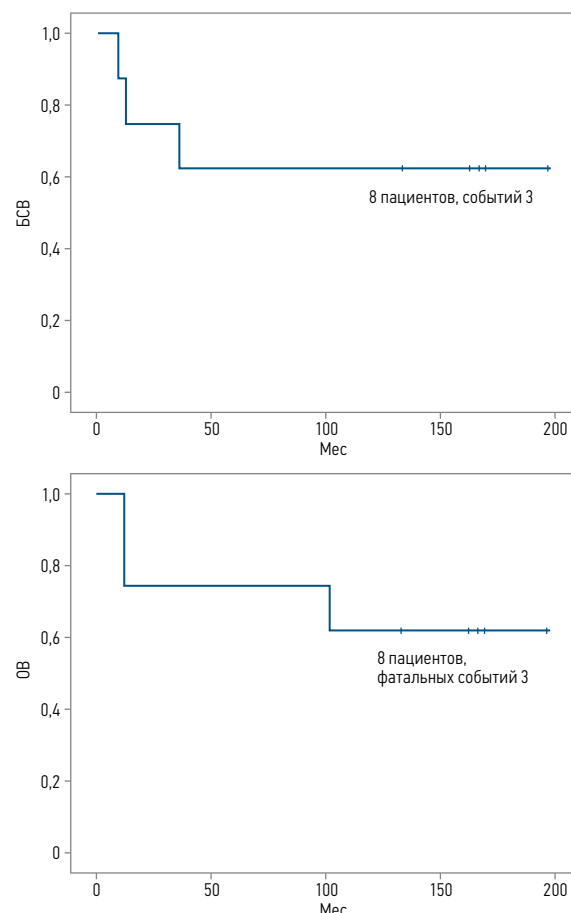


Таблица 3. Структура событий в зависимости от терапевтической группы
Table 3. The structure of events depending on the therapeutic group

Структура событий	R0M0	R1M0	R0/1M+	Всего
Рецидив заболевания: локализованный: ранний / поздний	6 0 / 2	1 0 / 1	8 2 / 2	15 2 / 5
диссеминированный: ранний / поздний	2 / 2	0 / 0	1 / 3	3 / 5
Прогрессирование заболевания	0	1	1	2
Вторая опухоль	2	0	0	2
Фатальные септические осложнения	0	1	1	2

(при наличии в опухолевых клетках соматической мутации в 5 экзоне гена *TP53*), один ранний диссеминированный рецидив в случае с опухолью 4-й молекулярной группы с наличием амплификации гена *N-MYC*. Два эпизода выявления второго злокачественного новообразования отмечены у пациентов с опухолью 3-й молекулярной группы (табл. 3).

Интересно отметить два пика возникновения событий: 1-й – в течение 2 лет после завершения программного лечения, 2-й – в течение 3 лет после 5-го года наблюдения. Необходимо подчеркнуть, что у пациентов в возрасте от 3 до 7 лет события наступали позже, чем в группе от 8 лет и старше, при среднем значении для времени выживания 144,6±9,9 и 121,4±22,7 мес – для показателей БСВ, 151,1±8,2 и 150,2±18,9 мес – для показателей ОВ (рис. 2).

Также важно отметить, что оба пациента, которые не прошли полное программное лечение, живы при продолжительности наблюдения 143 и 100 мес (в первом случае – с WNT молекулярной группой опухоли, во втором – с опухолью 4-й молекулярной группы).

В группу высокого риска включены 8 пациентов с R1M0-статусом. Полное программное лечение завершено в 6 случаях, в 2 случаях проведено менее 4 курсов химиотерапии вследствие кардиотоксических эффектов в одном, нейротоксических осложнений – в другом (отека медиальных отделов таламических структур).

При этом показатели 5- и 10-летней БСВ оказались 62,5±17,1 и 62,5±17,1% при среднем значении для времени выживания 97,2±22,8 мес, показатели 5- и 10-летней ОВ составили 75,0±15,3 и 62,5±17,1% при среднем значении для времени выживания 103,7±20,9 мес (рис. 3).

В структуре событий выявлены 1 поздний локализованный рецидив заболевания у пациента с опухолью 4-й молекулярной группы, 1 случай прогрессирования заболевания после 4-го курса химиотерапии в случае с опухолью 3-й молекулярной группы (при наличии в опухолевых клетках изохромосомы 17q), 1 случай фатальных септических осложнений у пациентки с WNT группой опухоли после 4-го курса терапии. Оба пациента, которые не прошли полное программное лечение, живы при продолжительности наблюдения 124,5 и 99,4 мес (в одном случае – опухоль 3-й группы в сочетании с изохромосомой 17q).

Также в группу высокого риска включены 15 пациентов с R0/1M+ статусом. Полное программное лечение завершено в 12 случаях, в 3 случаях проведено менее 4 курсов химиотерапии вследствие кардиотоксических эффектов в одном, фатальных септических осложнений – во втором и прогрессирования заболевания после этапа лучевой терапии – в третьем.

При этом показатели 5- и 10-летней БСВ оказались 33,3±12,2 и 33,3±12,2% при среднем значении для времени выживания 75,7±17,9 мес, показатели 5- и 10-летней ОВ составили 60,0±12,6 и 33,3±12,2% при среднем значении для времени выживания 88,4±17,0 мес (рис. 4).

Рис. 4. Показатели БСВ и ОВ в группе высокого риска с R0/1M+-статусом.
Fig. 4. EFS and OS rates in the high-risk group with R0/1M+ status.

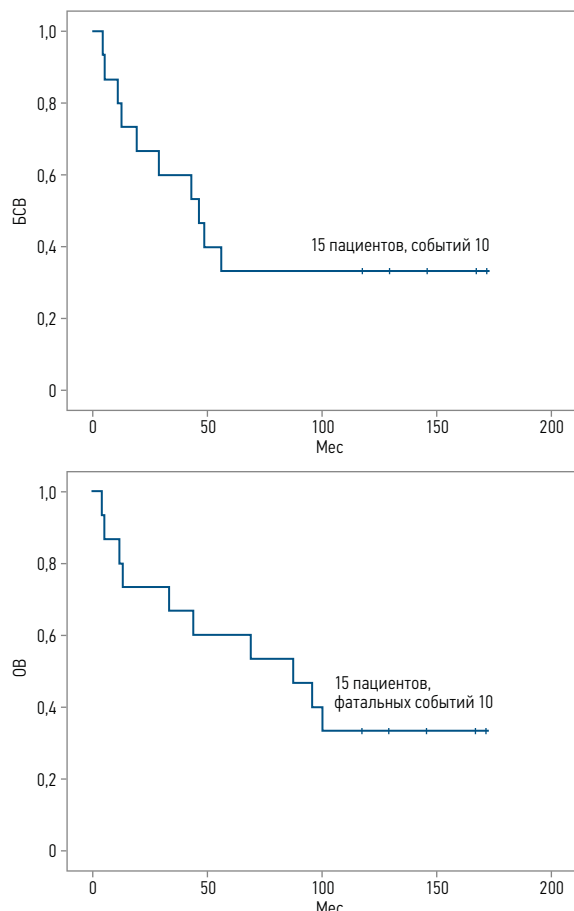


Таблица 4. Показатели 5-летней БСВ и ОВ у пациентов с медуллобластомой (с R0/1M+-статусом) в группе высокого риска в зависимости от клинических, морфологических и молекулярно-биологических прогностических факторов
Table 4. 5-year EFS and OS rates in patients with medulloblastoma (with R0/1M+ status) in the high-risk group depending on clinical, morphological and molecular biological prognostic factors

Прогностический фактор	n	5-летняя БСВ, %	p	5-летняя ОВ, %	p
Гендерное соотношение:					
• мальчики	8	37,5 ± 17,1	0,297	37,5 ± 17,1	0,387
• девочки	7	28,6 ± 17,1		28,6 ± 17,1	
Возрастные группы:					
• от 3 до 7 лет	5	60,0 ± 21,9	0,049	60,0 ± 21,9	0,098
• 8 лет и старше	10	20,0 ± 12,6		20,0 ± 12,6	
Локализация первичного опухолевого очага:					
• червь и IV желудочек	12	33,3 ± 13,6	0,756	33,3 ± 13,6	0,756
• полушария мозжечка	3	33,3 ± 27,2		33,3 ± 27,2	
Радикальность удаления первичного очага:					
• R0	7	42,9 ± 18,7	0,523	42,9 ± 18,7	0,523
• R1	8	25,0 ± 15,3		25,0 ± 15,3	
Характер метастатического поражения:					
• M1	4	50,0 ± 25,0	0,227	50,0 ± 25,0	0,259
• M2 / M3	11	27,3 ± 13,4		27,3 ± 13,4	
Гистологический вариант опухоли:					
• классический	13	30,8 ± 12,8	0,351	30,8 ± 12,8	0,351
• десмопластический / нодулярный	1	100		100	
• крупноклеточный-анпластический	1	0		0	
Молекулярная группа опухоли:					
• WNT	1	100	0,316	100	0,222
• SHH	2	50,0 ± 35,4		50,0 ± 35,4	
• группа 3	3	33,3 ± 27,2		33,3 ± 27,2	
• группа 4	6	33,3 ± 19,2		33,3 ± 19,2	
• нет данных	3	0		0	
Наличие в опухолевых клетках:					
• амплификации генов C-MYC, N-MYC	3	0	0,001	0	0,001
• изохромосомы 17q	4	25,0 ± 21,7		25,0 ± 21,7	
• других генетических изменений	5	80,0 ± 17,9		80,0 ± 17,9	
• нет данных	3	0		0	

При проведении анализа клинических, морфологических и молекулярно-биологических прогностических факторов отмечена тенденция к более низким показателям 5-летней БСВ и ОВ у пациентов в возрастной группе 8 лет и старше ($p=0,049$ и $0,098$), а также при наличии в опухолевых клетках амплификации генов C-MYC, N-MYC и изохромосомы 17q ($p=0,001$). Но данные факты требуют дополнительного изучения при большем количестве наблюдений (табл. 4).

В структуре событий выявлены 1 случай прогрессирования заболевания с опухолью 3-й молекулярной группы в сочетании с наличием амплификации гена C-MYC, 2 случая раннего локализованного рецидива (в первом – с опухолью молекулярной группы SHH с крупноклеточным-анпластическим вариантом и амплификацией гена N-MYC, но без мутации в гене TP53, во втором – с неутонченной молекулярной группой), 2 поздних локализованных рецидива (в первом – с опухолью 3-й молекулярной группы, во втором – 4-й группы, с изохромосомой 17q в обоих), 1 случай раннего диссеминированного рецидива с неутонченной молекулярной биологией, 3 случая позднего диссеминированного рецидива (в 1 и 2-м – с опухолью 4-й молекулярной группы, из которых один – с изохромосомой 17q, в 3-м – с неутонченной молекулярной группой). У 1 пациента с опухолью 4-й молекулярной группы отмечено фатальное септическое осложнение.

Обсуждение

Таким образом, после анализа результатов исследования получены следующие данные.

В группе стандартного риска редукция СОД до 54 Гр на локальном этапе лучевой терапии не привела к снижению показателей 5-летней БСВ и ОВ в сравнении с историческим контролем; установлены два пика возникновения событий

(1-й – в течение 2 лет после завершения программного лечения преимущественно в возрастной группе 8 лет и старше, 2-й – в течение 3 лет после 5-го года наблюдения преимущественно в группе от 3 до 7 лет); большинство событий выявлено у пациентов с опухолью 4-й молекулярной группы; возникновение других онкологических заболеваний отмечено в 2 случаях с опухолью 3-й молекулярной группы [1–3].

В группе высокого риска с R1M0-статусом показатель 5-летней БСВ составил 62,5%. При этом 2 случая рецидива и прогрессирования заболевания выявлены в течение 2,5 года от момента верификации диагноза. В контрольной группе из 6 пациентов, которым проведено лечение по протоколу SJMB96, данный показатель оказался 100% [2]. Анализ результатов протокола SJMB03 показал наличие R1-статуса у 14 пациентов (в 2 случаях с WNT молекулярной группой опухоли, в 2 – с SHH, в 3 – с 3-й группой, в 7 – с 4-й группой). Число пациентов с R1M0-статусом не указано. Показатель 5-летней выживаемости без признаков прогрессирования заболевания в данной выборке составил 63%. Пять событий установлено в течение 2 лет от момента верификации диагноза. Другие 2 события выявлены после 10-летнего периода катамнестического наблюдения [3]. Оценить достоверность влияния редукции СОД на локальном этапе лучевой терапии с 55,8–59,4 до 54 Гр в рамках данных исследований невозможно в связи с недостаточным количеством наблюдений.

В группе высокого риска с наличием метастатического поражения редукция СОД КСО до 36 Гр для пациентов с M2/M3-статусом (без дополнительного облучения зон метастатического поражения) привела к снижению показателей 5-летней БСВ до 33,3% – в группах исторического контроля 66% (SJMB96) и 58% (SJMB03); отмечена тенденция к более низким показателям 5-летней БСВ и ОВ у пациентов в возрастной

группе 8 лет и старше ($p=0,049$ и $0,098$), а также при наличии в опухолевых клетках амплификации генов *N-MYC*, *C-MYC*, изохромосомы 17q ($p=0,001$ и $0,001$) [1–3].

Заключение

Постепенно появляются представления о группах пациентов с медуллобластомой, которым необходимо деэскалировать или, наоборот, интенсифицировать программное лечение. Особенно важным аспектом остается необходимость дополнительного изучения взаимосвязи между возрастными группами и молекулярной биологией опухолевых клеток, что в конечном итоге может привести к созданию программ терапии с оптимальным профилем эффективности и токсичности.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (протокол №4 от 13 мая 2009 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Blokhin National Medical Research Center of Oncology (protocol №4 dated 13.05.2009). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Левашов А.С., Загидулина С.Р., Валиев Т.Т. Международный опыт применения протоколов SJMB в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет (обзор литературы). *Современная Онкология*. 2023;25(3):385–90 [Levashov AS, Zagidullina SR, Valiev TT, et al. International experience by using of the SJMB protocols in treatment of children with medulloblastoma in the age group over 3 years (literature review). *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):385–90 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.3.202437
- Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):813–20. DOI:10.1016/S1470-2045(06)70867-1
- Gajjar A, Robinson GW, Smith KS. Outcomes by clinical and molecular features in children with medulloblastoma treated with risk – adapted therapy: results of in International phase III trial (SJMB03). *J Clin Oncol*. 2021;39(7):822–35. DOI:10.1200/JCO.20.01372
- Kumar R, Smith KS, Deng M. Clinical outcomes and patient-matched molecular composition of relapsed medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):807–21. DOI:10.1200/JCO.20.01359
- Stewart CF, Lacono LC, Chintagumpala M. Results of a phase II upfront window of pharmacokinetically guided topotecan in high-Risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3357–65. DOI:10.1200/JCO.2004.10.103
- Bueren AO, Kortmann RD, Hoff K. Treatment of children and adolescents with metastatic medulloblastoma and prognostic relevance of clinical and biologic parameters. *J Clin Oncol*. 2016;34(34):4151–60. DOI:10.1200/JCO.2016.67.2428
- Clifford SC, Lannering B, Schwalbe EC. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOP PNET4 clinical trial. *Oncotarget*. 2015;6(36):38827–39. DOI:10.18632/oncotarget.5149
- Dufour C, Foulon S, Geoffray A. Prognostic relevance of clinical and molecular risk factors in children with high risk medulloblastoma treated in the Phase II trial PNET HR+5. *Neuro Oncol*. 2021;23(7):1163–72. DOI:10.1093/neuonc/noaa301
- Fukuoka K, Kurihara J, Shofuda T. Subtyping of Group 3/4 medulloblastoma as a potential prognostic biomarker among patients treated with reduced dose of craniospinal irradiation: a Japanese Pediatric Molecular Neuro – Oncology Group study. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11:153. DOI:10.1186/s40478-023-01652-4
- Goddard J, Castle J, Southworth E. Molecular characterisation defines clinically – actionable heterogeneity within Group 4 medulloblastoma and improves disease risk – stratification. *Acta Neuropathol*. 2023;145(5):651. DOI:10.1007/s00401-023-02566-0
- Goschzik T, Mynarek M, Doerner E. Genetic alterations of *TP53* and *OTX2* indicate increased risk of relapse in WNT medulloblastoma. *Acta Neuropathol*. 2022;144(6):1143–56. DOI:10.1007/s00401-022-02505-5
- Kennedy C, Bull K, Chevignard M. Quality of survival and growth in children and young adults in the PNET4 European controlled trial of hyperfractionated versus conventional radiation therapy for standard-risk medulloblastoma. *Int Journal of Radiat Oncol, Biol, Phys*. 2014;88(2):292–300. DOI:10.1016/j.ijrobp.2013.09.046
- Lannering B, Rutkowski S, Doz F. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 Trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3187–93. DOI:10.1200/JCO.2011.39.8719
- Leary SES, Packer RJ, Li Y. Efficacy of carboplatin and isotretinoin in children with high – risk medulloblastoma: a randomized clinical trial from the Children's Oncology Group. *JAMA Oncol*. 2021;7(9):1313–20. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.2224
- Michalski JM, Janss AJ, Vezina LG. Results of COG ACNS0331: A Phase III Trial of involved-field radiotherapy (IFRT) and low dose craniospinal irradiation (LD-CSI) with chemotherapy in average-risk medulloblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *Int J Rad Oncol*. 2016;96(5):937–8. DOI:10.1016/j.ijrobp.2016.09.046
- Mynarek M, Obrecht D, Sill M. Identification of low and very high – risk patients with non – WNT/non – SHH medulloblastoma by improved clinico – molecular stratification of the HIT2000 and I – HIT – MED cohorts. *Acta Neuropathol*. 2023;145(1):97–112. DOI:10.1007/s00401-022-02522-4
- Sursal T, Ronecker JS, Dicipinigit AJ. Molecular stratification of medulloblastoma: clinical outcomes and therapeutic interventions. *Anticancer Res*. 2022;42(5):2225–39. DOI:10.21873/anticancer.15703
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD. The 2007 WHO Classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97–109. DOI:10.1007/s00401-007-0243-4
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131:803–20. DOI:10.1007/s00401-016-1545-1
- Louis DN, Perry A, Wesseling P. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231–51. DOI:10.1093/neuonc/noab106

Статья поступила в редакцию /
The article received: 01.02.2023

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Интенсивность повторной инвалидности вследствие злокачественных новообразований головного мозга среди женского населения в г. Москве за 2017–2021 гг.

С.П. Запарий^{✉1}, О.И. Потапенко²

¹ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по г. Москве» Минтруда России, Москва, Россия;

²ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Московской области» Минтруда России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить показатели повторной инвалидности вследствие злокачественных новообразований (ЗНО) головного мозга среди женского населения в г. Москве за период 2017–2021 гг. с разработкой мероприятий по профилактике заболеваемости и снижения инвалидности от этих причин.

Материалы и методы. Исследование сплошное, использована информационная база данных «Единой автоматизированной вертикально-интегрированной информационно-аналитической системы по проведению медико-социальной экспертизы» МСЭ ФКУ «ГБ МСЭ по г. Москве» по результатам переосвидетельствования в бюро медико-социальной экспертизы лиц женского пола с ЗНО головного мозга. Период исследования: 2017–2021 гг.

Результаты. Изучение повторной инвалидности женского населения вследствие ЗНО головного мозга в г. Москве за 2017–2021 гг. показало увеличение абсолютного числа и уровня лиц, повторно признанных инвалидами; преобладание лиц трудоспособного возраста (63,8%) с тенденцией к росту; превалирование инвалидов II группы с тенденцией к увеличению их абсолютного числа, удельного веса и уровня; среди женщин трудоспособного возраста – преобладание инвалидов II–III групп, среди лиц старше трудоспособного возраста – инвалидов I–II групп.

Заключение. Изучение повторной инвалидности женского населения вследствие ЗНО головного мозга в г. Москве за 2017–2021 гг. показало увеличение абсолютного числа и уровня лиц повторно признанных инвалидами; преобладание лиц трудоспособного возраста (63,8%) с тенденцией роста; превалирование инвалидов II группы с тенденцией к увеличению их абсолютного числа, удельного веса и уровня; среди женщин трудоспособного возраста – преобладание инвалидов II–III групп, среди лиц старше трудоспособного возраста – инвалидов I–II групп, что свидетельствует о необходимости проведения профилактических мероприятий, скринингов по раннему выявлению ЗНО головного мозга прежде всего у населения трудоспособного возраста, с расширением объемов высокотехнологических мероприятий, соблюдая маршрутизацию на всех этапах реабилитации с внедрением современных технологий.

Ключевые слова: инвалиды, повторная инвалидность, структура инвалидности, злокачественные новообразования головного мозга, сравнительный анализ

Для цитирования: Запарий С.П., Потапенко О.И. Интенсивность повторной инвалидности вследствие злокачественных новообразований головного мозга среди женского населения в г. Москве за 2017–2021 гг. Современная Онкология. 2024;26(1):88–91. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202627

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

В мире растут заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований (ЗНО). К 2030 г. эксперты Всемирного фонда по изучению онкологических заболеваний прогнозируют рост заболеваемости раком на 30% [1]. С возрастом увеличиваются риск развития ЗНО и гендерные различия [2, 3] Женщины имеют более высокий уровень инвалидности, чем мужчины [4]. Методологические подходы к оценке потребностей инвалида в реабилитации и абилитации опираются на международные принципы [5–7], дополненные отечественной практикой.

Цель исследования – изучение показателей повторной инвалидности вследствие ЗНО головного мозга среди женского населения в г. Москве за период 2017–2021 гг. с разработкой мероприятий по профилактике заболеваемости и снижения инвалидности от этих причин.

Материалы и методы

Исследование сплошное. Использована информационная база данных «Единой автоматизированной вертикально-интегрированной информационно-аналитической системы по проведению медико-социальной экспертизы» МСЭ ФКУ «ГБ МСЭ по г. Москве» по результатам переосвидетельствования в бюро медико-социальной экспертизы лиц женского пола с ЗНО головного мозга. Методы исследования: выкопировка данных, сравнительный анализ, описательная статистика (абсолютные, экстенсивные, интенсивные показатели), средняя арифметическая – М, ошибка репрезентативности – m. Период исследования: 2017–2021 гг.

По результатам исследования повторной инвалидности вследствие ЗНО головного мозга среди женского населения в г. Москве за 2017–2021 гг. выявлено, что всего за 5-летний период общее число составляло 995 человек. Отмечался рост абсолютного числа от 147 человек в 2018 г. до 245 – в 2020 г., однако в 2021 г. отмечено незначительное снижение до 238, в среднем за год – 199 человек. Их удельный вес в общей структуре ЗНО в динамике незначительно увеличивался от 0,7% в 2017 г. до 0,8% в 2019 г. и уменьшался до 0,4% в 2021 г., в среднем составлял 0,7%. Уровень повторной инвалидности вследствие ЗНО головного мозга среди женского населения в динамике регистрировался с ростом от 0,16±0,03 до 0,19±0,03, в среднем составлял 0,17±0,03 на 10 тыс. соответствующего населения (табл. 1).

Результаты и обсуждение

По результатам исследования повторной инвалидности вследствие ЗНО головного мозга среди женского населения в г. Москве за 2017–2021 гг. выявлено, что всего за 5-летний период общее число составляло 995 человек. Отмечался рост абсолютного числа от 147 человек в 2018 г. до 245 – в 2020 г., однако в 2021 г. отмечено незначительное снижение до 238, в среднем за год – 199 человек. Их удельный вес в общей структуре ЗНО в динамике незначительно увеличивался от 0,7% в 2017 г. до 0,8% в 2019 г. и уменьшался до 0,4% в 2021 г., в среднем составлял 0,7%. Уровень повторной инвалидности вследствие ЗНО головного мозга среди женского населения в динамике регистрировался с ростом от 0,16±0,03 до 0,19±0,03, в среднем составлял 0,17±0,03 на 10 тыс. соответствующего населения (табл. 1).

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Запарий Сергей Петрович – д-р мед. наук, рук., гл. эксперт, врач по медико-социальной экспертизе ФКУ «ГБ МСЭ по г. Москве». E-mail: zapariy.sp@mse77.ru; ORCID: 0000-0002-4636-1130

Потапенко Ольга Ивановна – рук. 5 экспертного состава ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Московской области». E-mail: o.i.potapenko@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-3953-0312

✉ Sergey P. Zaparii – D. Sci. (Med.), Main Bureau of Medical and Social Expertise in Moscow. E-mail: zapariy.sp@mse77.ru; ORCID: 0000-0002-4636-1130

Olga I. Potapenko – Head of the 5th Expert Team, Main Bureau of Medical and Social Expertise for the Moscow Region. E-mail: o.i.potapenko@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-3953-0312

Intensity of repeated disability due to brain malignancies in the female population in Moscow for 2017–2021

Sergey P. Zaparii^{✉1}, Olga I. Potapenko²

¹Main Bureau of Medical and Social Expertise in Moscow, Moscow, Russia;

²Main Bureau of Medical and Social Expertise for the Moscow Region, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the rates of repeated disability due to brain malignancies in the female population in Moscow for 2017–2021 and develop measures to prevent morbidity and reduce disability from these causes.

Materials and methods. The study was continuous; the information database of the Single Automated Vertically Integrated Information and Analytics System for Social Security Medical Assessments of the Main Office of Medical and Social Assessment was used based on the results of a re-examination of female patients with brain malignancies (BM) at the Bureau of Medical and Social Expertise for 2017–2021.

Results. The study of repeated disability of the female population due to brain malignancies in Moscow for 2017–2021 showed an increase in the absolute number and percentage of persons repeatedly recognized as disabled; the predominance of persons of working age (63.8%) with an upward trend; the predominance of disabled people of group II with a tendency to increase in absolute number, proportion and level; the predominance of disabled people of groups II–III among women of working age and groups I–II among persons older than working age.

Conclusion. The study of repeated disability of the female population due to brain malignancies in Moscow for 2017–2021 showed an increase in the absolute number and percentage of persons repeatedly recognized as disabled; the predominance of persons of working age (63.8%) with an upward trend; the predominance of disabled people of group II with a tendency to increase in absolute number, proportion and level; the predominance of disabled people of groups II–III among women of working age and groups I–II among persons older than working age. It indicates the need for preventive measures, screening for early detection of brain malignancies, primarily of the working-age population, with the expansion of high-tech approaches to patients, observing routing at all stages of medical rehabilitation with the introduction of modern technologies.

Keywords: disabled persons, repeated disability, structure of disability, brain malignancies, comparative analysis

For citation: Zaparii SP, Potapenko OI. Intensity of repeated disability due to brain malignancies in the female population in Moscow for 2017–2021. Journal of Modern Oncology. 2024;26(1):88–91. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202627

Среди данного контингента инвалидов преобладали лица трудоспособного возраста, в среднем 127 (63,8%) человек. В 2017 г. их абсолютное число составляло 101 (60,8%), в 2018 г. выявлено уменьшение их числа до 92 (62,6%), в дальнейшем отмечался рост до 159 (64,9%) человек в 2020 г. Уровень повторной инвалидности среди лиц трудоспособного возраста имел тенденцию к росту от 0,26±0,05 в 2018 г. до 0,45±0,04 – в 2021 г., в среднем за период составлял 0,35±0,04 на 10 тыс. соответствующего населения. Число женщин старше трудоспособного возраста, повторно признанных инвалидами (ППИ) вследствие ЗНО головного мозга, варьировало от 65 до 86, в среднем составляло 72 человека в год. За исследуемый период уровень имел колебание от 0,24±0,06 до 0,37±0,05, в среднем равнялся 0,31±0,05 на 10 тыс. соответствующего населения (табл. 2).

Изучение повторной инвалидности среди женского населения вследствие ЗНО головного мозга по группам инвалидности показало, что наибольший удельный вес составляли инвалиды II группы: абсолютное их число увеличивалось от 69 до 126, в среднем составляло 96 человек за год. Уровень повторной инвалидности II группы имел тенденцию к росту от 0,12±0,04 в 2017 г. до 0,22±0,04 – в 2021 г., в среднем составлял 0,16±0,04. Их доля в структуре ППИ составляла 41,6% в 2017 г. с последующим увеличением до 53,0% в 2021 г., в среднем – 48,2%. Второе ранговое место занимали инвалиды III группы. Число женщин ППИ вследствие ЗНО головного мозга III группы имело тенденцию к увеличению от 40 человек в 2017 г. до 70 – в 2021 г., в среднем составляло 58 человек за год. Их удельный вес колебался от 24,1 до 32,0% и в среднем составлял 29,2%. Уровень повторной инвалидности III группы регистрировался от 0,07±0,04 до 0,12±0,04, в среднем составлял 0,10±0,04. Инвалиды I группы составляли наименьшую долю, в динамике отмечалось

ее уменьшение от 34,3 до 17,6%, в среднем равнялось 22,6%. Абсолютное их число в 2017 г. составляло 57 человек, в дальнейшем уменьшилось до 33 – в 2018 г. и увеличилось до 42 – в 2020 г., в среднем за год составляло 45 человек. Уровень повторной инвалидности I группы в среднем составлял 0,08±0,04 (табл. 3).

Изучение структуры повторной инвалидности женского населения вследствие ЗНО головного мозга с учетом возрастных категорий и тяжести инвалидности за 2017–2021 гг. показало, что наибольший удельный вес среди лиц трудоспособного возраста составляли инвалиды II группы, в среднем 52,8% со средним уровнем 0,19±0,05 на 10 тыс. соответствующего населения. В динамике их число имело тенденцию к увеличению от 43 человек в 2017 г. до 94 – в 2021 г., в среднем 67 человек за год. Среди инвалидов I группы соответствующего населения преобладали лица старше трудоспособного возраста, их число увеличилось от 17 человек в 2017 г. до 30 – в 2019 г., в дальнейшем отмечалось незначительное уменьшение до 26 – в 2021 г., в среднем составляло 24 (33,3%) человека за год. Среднее значение их уровня составляло 0,10±0,06. В динамике абсолютное число инвалидов I группы трудоспособного возраста имело тенденцию к уменьшению от 40 (39,6%) человек в 2017 г. до 16 (10,1%) – в 2021 г., в среднем за год составляло 21 (16,5%). Их уровень варьировал от 0,11±0,05 до 0,03±0,05, в среднем за год составлял 0,06±0,05. Наименьшую долю среди лиц старше трудоспособного возраста составляли инвалиды III группы – 26,4% с тенденцией к уменьшению от 33,8% в 2017 г. до 22,4% – в 2019 г. В 2017 г. их абсолютное число составляло 22 человека, в 2018 г. – 13 с последующим увеличением до 22 – в 2021 г., в среднем – 19 человек. За период исследования средний уровень составлял 0,08±0,06 (табл. 4).

Таблица 1. Динамика ППИ среди женского взрослого населения вследствие ЗНО головного мозга в г. Москва за 2017–2021 гг. (абс. число, %, на 10 тыс., M±m) Table 1. Trends of repeatedly recognized persons with disabilities among the female adult population due to brain malignancies in Moscow for 2017–2021 (abs. number, %, per 10 thousand, M±m)						
Годы	Общее число ППИ вследствие ЗНО			Число ППИ вследствие ЗНО головного мозга		
	абс. число	уд. вес	уровень	абс. число	уд. вес	уровень
2017	22 342	23,7	21,6±0,28	166	0,7	0,16±0,03
2018	22 555	26,0	21,6±0,28	147	0,7	0,14±0,03
2019	23 974	30,6	22,8±0,27	199	0,8	0,19±0,03
2020	35 506	34,1	33,2±0,25	245	0,7	0,19±0,03
2021	53 195	35,1	50,8±0,22	238	0,4	0,19±0,03
Среднее значение	29 835	28,5	28,5±0,26	199	0,7	0,17±0,03

Таблица 2. Динамика показателей повторной инвалидности вследствие ЗНО головного мозга среди женского населения г. Москвы с учетом возраста (абс. число, %, на 10 тыс. населения, M±m) Table 2. Trends in rates of repeated disability due to of the brain malignancies among the female population in Moscow, by age (abs. number, %, per 10 thousand, M±m)									
Годы	Всего ППИ вследствие ЗНО головного мозга			Возрастные группы					
				трудоспособного возраста			старше трудоспособного возраста		
	абс. число	уд. вес	уровень	абс. число	уд. вес	уровень	абс. число	уд. вес	уровень
2017	166	100,0	0,16±0,03	101	60,8	0,29±0,05	65	39,2	0,29±0,06
2018	147	100,0	0,14±0,03	92	62,6	0,26±0,05	55	37,4	0,24±0,06
2019	199	100,0	0,19±0,03	123	61,8	0,35±0,04	76	38,2	0,32±0,05
2020	245	100,0	0,19±0,03	159	64,9	0,42±0,04	86	35,1	0,37±0,05
2021	238	100,0	0,19±0,03	158	66,4	0,45±0,04	80	33,6	0,35±0,05
Среднее значение	199	100,0	0,17±0,03	127	63,8	0,35±0,04	72	36,2	0,31±0,05

Таблица 3. Структура ППИ среди женского населения вследствие ЗНО головного мозга с учетом тяжести инвалидности за 2017–2021 гг. (абс. число, %, на 10 тыс. соответствующего населения, M±m) Table 3. Structure of repeatedly recognized persons with disabilities among the female population due to brain malignancies for 2017–2021, by severity of disability (abs. number, %, per 10 thousand of the relevant population, M±m)												
Годы	Всего ППИ вследствие ЗНО головного мозга			Группы инвалидности								
				I			II			III		
	абс. число	%	уровень	абс. число	%	уровень	абс. число	%	уровень	абс. число	%	уровень
2017	166	100,0	0,16±0,03	57	34,3	0,10±0,04	69	41,6	0,12±0,04	40	24,1	0,07±0,04
2018	147	100,0	0,14±0,03	33	22,4	0,06±0,04	67	45,6	0,12±0,04	47	32,0	0,08±0,04
2019	199	100,0	0,19±0,03	46	23,1	0,08±0,04	93	46,7	0,16±0,04	60	30,2	0,10±0,04
2020	245	100,0	0,19±0,03	49	20,0	0,08±0,04	123	50,2	0,20±0,04	73	29,8	0,12±0,04
2021	238	100,0	0,19±0,03	42	17,6	0,07±0,04	126	53,0	0,22±0,04	70	29,4	0,12±0,04
Среднее значение	199	100,0	0,17±0,03	45	22,6	0,08±0,04	96	48,2	0,16±0,04	58	29,2	0,10±0,04

Таблица 4. Структура повторной инвалидности женского населения вследствие ЗНО головного мозга с учетом возрастных категорий и тяжести инвалидности за 2017–2021 гг. (абс. число, %, на 10 тыс. соответствующего населения, М±m) Table 4. Structure of repeated disability of the female population due to brain malignancies for 2017–2021 by age categories and severity of disability (abs. number, %, per 10 thousand of the relevant population)										
Годы	Возрастные категории	Группы инвалидности								
		I			II			III		
		абс. число	%	уровень	абс. число	%	уровень	абс. число	%	уровень
2017	Трудоспособный	40	39,6	0,11±0,05	43	42,6	0,12±0,05	18	17,8	0,05±0,05
	Старше трудоспособного	17	26,2	0,08±0,07	26	40,0	0,11±0,06	22	33,8	0,10±0,06
2018	Трудоспособный	10	10,9	0,03±0,05	48	52,2	0,14±0,05	34	37,0	0,10±0,05
	Старше трудоспособного	23	41,8	0,10±0,06	19	34,5	0,08±0,06	13	23,6	0,06±0,07
2019	Трудоспособный	16	13,0	0,05±0,05	64	52,0	0,18±0,05	43	35,0	0,12±0,05
	Старше трудоспособного	30	39,5	0,13±0,06	29	38,2	0,12±0,06	17	22,4	0,07±0,06
2020	Трудоспособный	24	15,1	0,07±0,05	83	52,2	0,23±0,05	52	32,7	0,15±0,05
	Старше трудоспособного	25	29,1	0,11±0,06	40	46,5	0,17±0,06	21	24,4	0,09±0,06
2021	Трудоспособный	16	10,1	0,05±0,05	94	59,5	0,27±0,05	48	30,4	0,14±0,05
	Старше трудоспособного	26	32,5	0,11±0,06	32	40,0	0,14±0,06	22	27,5	0,09±0,06
Среднее значение	Трудоспособный	21	16,5	0,06±0,05	67	52,8	0,19±0,05	39	30,7	0,11±0,05
	Старше трудоспособного	24	33,3	0,10±0,06	29	40,3	0,12±0,06	19	26,4	0,08±0,06

Заключение

Изучение повторной инвалидности женского населения вследствие ЗНО головного мозга в г. Москве за 2017–2021 гг. показало увеличение абсолютного числа и уровня ППИ; преобладание лиц трудоспособного возраста (63,8%) с тенденцией к росту; превалирование инвалидов II группы с тенденцией к увеличению их абсолютного числа, удельного веса и уровня; среди женщин трудоспособного возраста – преобладание инвалидов II–III групп, среди лиц старше трудоспособного возраста – инвалидов I–II групп, что свидетельствует о необходимости проведения профилактических мероприятий, скринингов по раннему выявлению ЗНО головного мозга прежде всего у населения трудоспособного возраста с расширением объемов высокотехнологических мероприятий, соблюдая маршрутизацию на всех этапах реабилитации с внедрением современных технологий.

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. World Cancer Declaration Progress Report 2016. World Health Organization, 2016.
2. Чиссов В.И. Модернизация онкологической службы – важнейшее направление системного совершенствования онкологической помощи населению России. *Терапевтический архив*. 2012;84(10):4–8 [Chissov VI. Modernization of the oncological service is the most important area of systematic improvement of oncological assistance to the population of Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2012;84(10):4–8 (in Russian)].
3. Johansen D, Stocks T, Jonsson H. Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(9):2307–17.
4. Проклова Т.Н., Щепин В.О., Чичерин Л.П., и др. Стойкая нетрудоспособность населения Российской Федерации, анализ и оценка региональных особенностей. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(4):555–9 [Proklova TN, Schepin VO, Chicherin LP, et al. The persistent disability of population in the Russian Federation: analysis and assessment of regional characteristics. *Problemy socialnoi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2020;28(4):555–9 (in Russian)]. DOI:10.32687/0869-866X-2020-28-4-555-559
5. Convention on the Rights of the Disabled: General Assembly resolution 61/106 of 13.12.2006. Bulletin on international acts. 2013; 7.
6. World Health Organisation. Rehabilitation 2030: A Call for Action. Available at: <http://www.who.int/rehabilitation/CallForActionRU.pdf>. Accessed: 12.03.2018.
7. World Health Organisation. Other dimensions of the NCD crisis: from mental health, ageing, dementia and malnutrition to death on the roads, violence and disability. Available at: <http://www.who.int/publications/10-year-review/ncd-other-dimensions/ru/index8.html>. Accessed: 12.03.2018.

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Лапароскопическая экзентерация малого таза при злокачественных опухолях женской репродуктивной системы: серия наблюдений

В.К. Лядов^{✉1–3}, А.С. Невров⁴, М.Р. Гарипов¹, А.Н. Москаленко¹, Т.В. Симбирев⁴, В.Н. Галкин¹

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

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

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

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Хирургическое лечение местно-распространенных и рецидивных злокачественных новообразований женской репродуктивной системы – тяжелая задача, требующая выполнения обширных мультивисцеральных резекций и экзентераций. Мини-инвазивный доступ позволяет снизить травматичность вмешательства и улучшить визуализацию, что потенциально может привести к улучшению онкологических результатов и уменьшению количества осложнений.

Цель. Представить интраоперационные и ранние послеоперационные результаты лапароскопических экзентераций малого таза.

Материалы и методы. В период с декабря 2022 по сентябрь 2023 г. выполнено 12 лапароскопических экзентераций малого таза. Местный рецидив отмечен у 8 пациенток, в трех случаях наблюдался продолженный рост после химиолучевой терапии. Облучение малого таза в анамнезе имели 8 пациенток. Лекарственную терапию в прошлом получили 9 женщин.

Результаты. Тотальная экзентерация выполнена 5 пациенткам, передняя – 5, задняя – 2. Средняя длительность операции составила 420,8±99,2 (300–625) мин, средний объем кровопотери – 166,7±98,5 (100–400) мл. Значительные послеоперационные осложнения (степень III по Clavien–Dindo) зарегистрированы в двух случаях: абсцесс малого таза, потребовавший релапароскопии и санации, а также внутрибрюшной абсцесс – дренирован под ультразвуковым контролем. В одном случае на 18-е сутки после оперативного вмешательства зарегистрирован летальный исход вследствие тромбоэмболии легочной артерии (степень V по Clavien–Dindo). Медиана послеоперационного койко-дня составила 14,5 (8–32) сут.

Заключение. Лапароскопический доступ при выполнении экзентерации малого таза позволяет улучшить интраоперационные и ранние послеоперационные результаты. Необходимо дальнейшее совершенствование технических возможностей данного вмешательства и определение четких показаний для его выполнения, что позволит добиться лучших результатов лечения.

Ключевые слова: лапароскопия, экзентерация малого таза, рак шейки матки, рак эндометрия, рак яичников, рак влагалища

Для цитирования: Лядов В.К., Невров А.С., Гарипов М.Р., Москаленко А.Н., Симбирев Т.В., Галкин В.Н. Лапароскопическая экзентерация малого таза при злокачественных опухолях женской репродуктивной системы: серия наблюдений. Современная Онкология. 2024;26(1):92–96. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202619

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

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

Невров Андрей Сергеевич – студент VI курса, ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: andynerv@mail.ru; ORCID: 0009-0001-7054-9440

Гарипов Марат Русланович – врач-онколог отд.-ния онкологии №4 ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: mar.gari2010@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9282-5509

Москаленко Алексей Николаевич – врач-онколог отд.-ния онкологии №4 ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: mansurgkokod@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2499-6637

Симбирев Тимофей Владимирович – студент VI курса, ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tim.simbiryov@ya.ru; ORCID: 0009-0009-4925-1963

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

Vladimir K. Lyadov – D. Sci. (Med.), City Oncological Hospital No.1 of the Moscow Department of Healthcare, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591

Andrey S. Nevrov – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: andynerv@mail.ru; ORCID: 0009-0001-7054-9440

Marat R. Garipov – oncologist, City Oncological Hospital No.1 of the Moscow Department of Healthcare. E-mail: mar.gari2010@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9282-5509

Alexey N. Moskalenko – oncologist, City Oncological Hospital No.1 of the Moscow Department of Healthcare. E-mail: mansurgkokod@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2499-6637

Timofey V. Simbiryov – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tim.simbiryov@ya.ru; ORCID: 0009-0009-4925-1963

Vsevolod N. Galkin – D. Sci. (Med.), Prof., City Oncological Hospital No.1 of the Moscow Department of Healthcare. E-mail: vsgalkin@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6619-6179

Laparoscopic pelvic exenteration for malignant tumors of the female reproductive system: a case series

Vladimir K. Lyadov^{✉1–3}, Andrey S. Nevrov⁴, Marat R. Garipov¹, Alexey N. Moskalenko¹, Timofey V. Simbiryov⁴, Vsevolod N. Galkin¹

¹Moscow City Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia;

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

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

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Surgical treatment of locally advanced and recurrent malignant neoplasms of the female reproductive system is a difficult task requiring extensive multivisceral resections and exenteration. Minimally invasive access allows for less traumatic intervention and improved visualization, potentially leading to improved oncologic outcomes and fewer complications.

Aim. To evaluate intraoperative and early postoperative results of laparoscopic pelvic exenterations.

Materials and methods. 12 laparoscopic pelvic exenteration were performed between December 2022 and September 2023. Strict selection of patients for laparoscopic access was not performed. Local recurrence was noted in 8 patients, in 3 cases there was continued growth after chemoradiotherapy. 8 patients had a history of pelvic irradiation. 9 women had received drug therapy in the past.

Results. Total exenteration was performed in 5 patients, anterior exenteration in 5 patients, and posterior exenteration in 2 patients. The average duration of the operation was 420.8±99.2 (300–625) minutes, the average volume of blood loss was 166.7±98.5 (100–400) ml. Significant postoperative complications (Clavien–Dindo grade III) were registered in two cases: pelvic abscess that required relaparoscopy and sanation, as well as intra-abdominal abscess – drained under ultrasound control. In one case on the 18th day after the surgical intervention a fatal outcome (Clavien–Dindo grade V) due to pulmonary embolism was registered. The median postoperative bed-day was 14.5 (8–32) days.

Conclusion. Laparoscopic access for pelvic exenteration improves intraoperative and early postoperative results. It is necessary to further improve the techniques of this intervention and to define clear indications for its performance, which will allow to achieve better treatment results.

Keywords: laparoscopy, pelvic exenteration, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, vaginal cancer

For citation: Lyadov VK, Nevrov AS, Garipov MR, Moskalenko AN, Simbiryov TV, Galkin VN. Laparoscopic pelvic exenteration for malignant tumors of the female reproductive system: a case series. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):92–96. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202619

Введение

Трудности с внедрением программ раннего выявления злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы приводят к тому, что более чем у 30% пациенток на момент постановки диагноза выявляются местнораспространенные формы данных заболеваний [1]. Кроме того, после проведенной химиолучевой терапии (ХЛТ) нередко развивается продолженный рост или локорегионарный рецидив опухоли. В подобных ситуациях важнейшим методом лечения является хирургическое вмешательство в объеме мультивисцеральной резекции или экзентерации малого таза.

В целом описанная в 1949 г. А. Brunschwig [2] в качестве паллиативного вмешательства экзентерация органов малого таза в последние десятилетия все чаще выполняется с целью полного излечения опухоли [3]. При чистом крае резекции (R0) трехлетняя выживаемость пациенток при местно-распространенном раке эндометрия (РЭ), яичников, шейки матки (РШМ) или влагалища составляет 48, 40, 6, 49, 4 и 43, 8% соответственно [4]. В то же время частота послеоперационных осложнений и летальных исходов остается достаточно высокой и препятствует выполнению подобных вмешательств у ряда пациенток.

Применение эндовидеохирургических технологий позволяет снизить травматичность операции и улучшить визуализацию, что потенциально может привести к улучшению онкологических результатов. Однако изменения анатомии таза вследствие перенесенных ранее вмешательств и/или лучевой терапии (ЛТ), агрессивный местный рост опухолей, необходимость выполнения реконструкции мочевыводящих путей и тканей промежности ограничивают внедрение мини-инвазивных расширенно-комбинированных операций на органах малого таза в практику.

Ниже представляем собственный начальный опыт лапароскопических экзентераций (ЛЭ) при местно-распространенных опухолях женской репродуктивной системы.

Материалы и методы

В отделении онкологии №4 ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы» с декабря 2022 по сентябрь 2023 г. выполнили 12 ЛЭ малого таза при опухолях женской репродуктивной системы. Основные клинко-эпидемиологические характеристики пациенток приведены в табл. 1. Общее состояние пациенток по шкале ECOG оценивалось как удовлетворительное (0–1 балл) у всех женщин, за исключением пациентки 75 лет, страдавшей морбидным ожирением. В целом ожирение (индекс массы тела – ИМТ 30 кг/м² и более) выявили у 6 пациенток, при этом у 2 женщин ИМТ превышал 40 кг/м². Предоперационное обследование у всех пациенток включало магнитно-резонансную томографию малого таза с внутривенным контрастированием, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости. Решение о выполнении вмешательства принималось в рамках междисциплинарного онкологического консилиума.

Продолженный рост первичной опухоли после ХЛТ отмечен у 3 пациенток, у 8 женщин диагностирован местный рецидив. Пациентка №6 получала лекарственную терапию по поводу местно-распространенного РШМ с единичным метастазом в лонной кости. После стабилизации опухолевого процесса и стереотаксической радиотерапии метастаза в кости выполнена экзентерация таза. Таким образом, у 8 пациенток ранее проводилась ХЛТ, 9 женщин получали лекарственное лечение (5 – одну линию терапии, 4 – две линии). У 5 женщин ранее проводили хирургическое лечение в объеме экстирпации матки.

У пациентки №2 хирургическое лечение провели в два этапа в связи с наличием комбинированного пузырно-прямокишечно-влагалищного свища. На первом – лапароскопическое формирование концевой колостомы, клипирование мочеточников и двусторонняя нефростомия, далее

Таблица 1. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов Table 1. Clinical and epidemiological characteristics of patients									
№	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Первичная опухоль	Статус опухоли	Облучение в анамнезе	Хирургия в анамнезе	Сопутствующая патология	Гемоглобин, г/л	Альбумин, г/л
1	62	30,5	РЭ	Рецидив	+	+	СД 2	117	35
2	44	18,9	РШМ	Рецидив	+	++*	–	112	43
3	75	44,2	РЭ	Рецидив	–	+	ИБС, ГБ III стадии, нарушение ритма (экстрасистолия), СД 2	139	41
4	67	34,7	РШМ	Рецидив	+	–	–	131	36
5	69	43,1	РЭ	Рецидив	–	+	ИБС, СД 2	137	39
6	63	24,0	РШМ	Первичная	–	–	Бронхиальная астма, ХОБЛ	113	40,5
7	47	35,3	Рак влагалища	Рецидив	+	–	–	128	42,5
8	50	22,4	РШМ	Первичная	+	–	–	116	44,2
9	66	29,7	РЭ	Рецидив	–	+	ИБС, ГБ III стадии, вторично сморщенная почка	134	44,6
10	41	19,3	РШМ	Первичная	+	–	–	93	37,7
11	41	23,7	РШМ	Первичная	+	–	–	110	38,5
12	72	30,1	РШМ	Рецидив	+	–	ГБ II стадии	127	33,5
*более двух вмешательств на органах брюшной полости и малого таза.									
Примечание. СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.									

после лечения мочевой инфекции выполнена экзентерация. Прямокишечно-влагалищный свищ выявлен у пациентки №12.

У пациентки №10 опухолевый процесс вызвал обструкцию левого мочеточника с последующим гидронефрозом левой почки, что потребовало включения в объем операции нефрэктомии.

Необходимо отметить наличие у 6 пациенток анемии, в том числе средней степени тяжести у одной из них. Предоперационную гемотрансфузию не проводили. Тазовую лимфаденэктомию (ЛАЭ) произвели 5 пациенткам.

С технической точки зрения все операции выполнялись единообразно. Хирург и второй ассистент на камере располагались справа от пациентки, первый ассистент – слева. Оптический троакар устанавливали на 4 см выше пупка по срединной линии. Использовали карбоксиперитонеум с давлением 10–12 мм рт. ст. Рабочие троакары устанавливали по среднеключичной линии справа и слева. В мезогастриях и в левой подвздошной области – 5-мм троакары, в правой подвздошной области – 12-мм троакар. Случаев перехода на традиционный доступ или отказа от выполнения операции из-за наличия карциноматоза/распространенности первичной опухоли не было. При выполнении задней (n=2) или тотальной (n=5) экзентерации первым этапом выполняли мобилизацию сигмовидной и прямой кишки. После клипирования брыжеечных сосудов и рассечения брыжейки кишки выделяли, клипировали и пересекали мочеточники в нижней трети. Далее выполняли мобилизацию прямой кишки по задней стенке, в эмбриональном слое, до мышц тазового дна. При тотальной или передней экзентерации малого таза следующим этапом выполняли мобилизацию мочевого пузыря по передней и боковым поверхностям, выделяли, клипировали и пересекали уретру. Далее происходила мобилизация органокомплекса по боковым стенкам таза, при необходимости перед этим лигировали внутренние подвздошные сосуды. При выполнении супралевавторной экзентерации малого таза последовательно пересекали влагалище и прямую кишку. При выполнении инфралевавторной экзентерации выделяли и удаляли органокомплекс со стороны промежности.

Тазовую ЛАЭ при необходимости выполняли на начальном этапе операции либо, при наличии постлучевого инфильтрата, в процессе мобилизации комплекса. При супралевавторном варианте операции выполняли формирование колоректального анастомоза с протективной колостомой (n=3) или формирование концевой колостомы (n=4). У пациентки №1 передняя экзентерация таза расширена за счет резекции сигмовидной кишки в связи с прямым врастанием опухоли, сформирован сигмосигмоанастомоз. У 8 пациенток сформирован

уретероилеоконduit по Брикеру с отдельным формированием уретерокондуитоанастомозов, у 2 пациенток на следующий день после операции сформированы нефростомы. Операцию завершали, если выполнялась цистэктомия с формированием уростомы.

В целом тотальную экзентерацию органов малого таза выполнили у 5 пациенток (2 инфра- и 3 супралевавторные); рис. 1. Переднюю экзентерацию провели у 5 женщин, в том числе 2 операции в инфралевавторном варианте в связи с распространением опухоли на уретру и мышцы мочеполовой диафрагмы. Заднюю экзентерацию выполнили у 2 пациенток, при этом у одной из них удалось сформировать ручной колоанальный анастомоз с культей прямой кишки.

Результаты

Срок наблюдения за всеми пациентками не превышает 14 мес, поэтому мы не оценивали отдаленные результаты лечения. Варианты и результаты операций представлены в табл. 2. Средняя интраоперационная кровопотеря составила 166,7±98,5 (100–400) мл при медиане 100 мл, средняя длительность операции – 420,8±99,2 (300–625) мин. Длительность пребывания пациенток в отделении реанимации и интенсивной терапии составляла от 0 до 2 сут.

Единственный летальный исход развился у пациентки №12, которой в связи с формированием тазового абсцесса на 5-е сутки после операции провели релапароскопию, санацию и дополнительное дренирование полости малого таза. На фоне положительной клинической динамики на 18-е сутки после экзентерации пациентка погибла в результате массивной тромбоэмболии легочной артерии.

У 2 пациенток развились осложнения III степени по классификации Clavien–Dindo: абсцесс малого таза, потребовавший релапароскопии и санации, а также внутрибрюшной абсцесс, купированный благодаря дренированию под ультразвуковым контролем. У 2 пациенток проводили антибактериальную терапию по поводу мочевой инфекции с положительным эффектом, в 2 случаях успешно провели консервативную терапию в связи с явлениями ранней спаечной кишечной непроходимости, у 1 пациентки выявили гематому в малом тазу, эвакуированную через доступ в промежности. Одна пациентка повторно госпитализирована через 3 нед после выписки в связи с развитием уросепсиса и острой почечной недостаточности. При анализе причинной осложнения послужила обструкция мочеточниковых стентов из-за ненадлежащего ухода за ними. Данное осложнение купировано консервативно в отделении реанимации и интенсивной терапии. У пациентки №2 через 4 мес после операции развилась рубцовая стриктура правого уретерокондуитоанастомоза, манифестировавшая

Рис. 1. Тотальная инфралевакторная экзентерация малого таза (пациентка №2): а – магнитно-резонансная томография органов малого таза, сагиттальный срез, комбинированный свищ на фоне множественных операций и ЛТ; б – вид малого таза после завершения операции, ушита клетчатка седалищно-прямокишечной ямки и кожа, таз дренирован через промежность, сформированы два уретерокондуитоанастомоза; в – брюшная стенка пациентки на момент окончания операции.

Fig. 1. Total infralevator exenteration of the pelvis (patient No.2): а – pelvis magnetic resonance imaging of the pelvic organs, sagittal plane, combined fistula after multiple surgeries and radiation therapy; б – pelvis view after completion of the surgery, sutured tissue of the sciatic-rectal fossa and skin, the pelvis is drained through the perineum, two ureteroconduitoanastomoses are formed; в – abdominal wall of the patient at the end of the surgery.



повторными эпизодами пиелонефрита. Выполнена лапароскопическая реконструкция анастомоза без послеоперационных осложнений. Медиана длительности послеоперационного койко-дня составила 14,5±6,3 (8–32) сут. Отрицательный край резекции (R0) при гистологическом исследовании отмечен у всех пациенток.

Обсуждение

ЛЭ органов малого таза – технически сложное оперативное вмешательство, которое проводится в условиях измененной анатомии на фоне ЛТ и распространенного опухолевого процесса. Мировой опыт выполнения подобных операций чрезвычайно ограничен по сравнению с классическим вариантом операции. Нам удалось найти в литературе единственный систематический обзор публикаций, посвященных изучению результатов традиционных и мини-инвазивных экзентераций. В 2018 г. специалисты из международной группы по изучению экзентераций таза (PelvExCollaborative) смогли проанализировать результаты 4 сравнительных исследований, включавших 37 ЛЭ и 133 традиционные экзентерации. Показано, что применение мини-инвазивного доступа позволяет резко снизить средний объем кровопотери (на 1750 мл),

вероятность развития послеоперационных осложнений (с 89 до 57%) и сократить на 6 сут продолжительность послеоперационного койко-дня [5].

Годом позже N. Bizzarri и соавт. опубликовали результаты лечения 23 онкогинекологических пациенток. Операции выполнялись в трех итальянских университетских клиниках лапароскопическим или робот-ассистированным методами. Их средняя продолжительность достигала 540 мин, кровопотеря в среднем составила 400 мл. Тяжелые осложнения (степень III и IV по шкале Clavien–Dindo) развились у 2 пациенток [6].

Н. Канао и соавт. представили собственный опыт хирургического лечения рецидивов РШМ – 17 ЛЭ малого таза (10 передних и 7 тотальных), выполненных у пациенток, ранее перенесших ХЛТ. Средняя длительность операции составила 454 мин, объем кровопотери 285 мл. Летальных исходов не было, частота осложнений составила 41%, у всех пациенток достигнута R0 резекция. Медиана послеоперационного койко-дня составила 34 [7].

Наиболее объемная серия случаев на данный момент представлена S. Puntambekar и соавт. из Индии. В их исследовании обобщены результаты 74 лапароскопических передних экзентераций, выполненных по поводу первичного РШМ IVA стадии с 2005 по 2015 г. Средняя продолжительность операции

Таблица 2. Варианты и результаты операций
Table 2. Surgery variants and outcomes

№	Вариант экзентерации	ЛАЭ	Деривация мочи	Деривация кала	Дополнительно	Длительность, мин	Кровопотеря, мл
1	Передняя супралевакторная	–	Двусторонняя нефростомия	Колоректальный анастомоз	Резекция сигмовидной кишки	300	100
2	Тотальная инфралевакторная	–	Операция Брикера	Концевая колостома	–	430	400
3	Передняя супралевакторная	+	Операция Брикера	–	–	395	300
4	Тотальная инфралевакторная	–	Операция Брикера	Концевая колостома	Пластика промежности	625	200
5	Передняя инфралевакторная	+	Операция Брикера	–	–	540	200
6	Тотальная супралевакторная	–	Операция Брикера	Сигморектоанастомоз (превентивная сигмостома)	–	390	100
7	Передняя инфралевакторная	–	Операция Брикера	–	Вульвэктомия	390	100
8	Задняя супралевакторная	+	–	Колоанальный анастомоз (превентивная трансверзостома)	–	360	100
9	Тотальная супралевакторная	+	Операция Брикера	Сигморектоанастомоз (превентивная трансверзостома)	Нефрэктомия справа	540	100
10	Тотальная супралевакторная	+	Двусторонняя нефростомия	Концевая колостома	–	310	200
11	Передняя супралевакторная	–	Операция Брикера	–	–	350	100
12	Задняя инфралевакторная	–	–	Концевая колостома	Пластика промежности	420	100

составила 180 мин. Средняя кровопотеря составила 160 мл, однако 5 пациенткам понадобилась интраоперационная гемотрансфузия из-за кровопотери, превышающей 500 мл. Частота R0 резекций в серии составила 100%, послеоперационной летальности не отмечалось, осложнения зарегистрированы в 20% случаев, а общая 5-летняя выживаемость составила 25% [8]. Результаты данного исследования довольно трудно интерпретировать в связи с тем, что первичный РШМ практически не представлен в нашей практике: это делает сопоставление результатов вмешательств невозможным.

В России пионером и автором наиболее значительной серии ЛЭ малого таза является профессор Эдуард Абдулхаевич Галлямов, который вместе с соавторами в 2022 г. представил результаты 35 подобных вмешательств [9]. Опухоли женской репродуктивной системы были представлены у 16 пациенток (45,7%). Как и в нашей серии наблюдений, у 9 из 16 пациенток отмечались рецидивные опухоли. И лишь в 1 случае пациентка не получила других методов лечения перед выполнением экзентерации. В целом авторам исследования удалось продемонстрировать великолепные результаты: лишь у 4 пациентов развились тяжелые осложнения с одним летальным исходом, а средняя продолжительность операций составила 280 мин. К сожалению, изолированный анализ результатов лечения гинекологических пациенток по данной серии операций не представляется возможным.

Несмотря на начальный опыт выполнения ЛЭ малого таза, представленные нами результаты сопоставимы с данными вышеупомянутых исследований. Обращает на себя внимание высокий процент R0 резекций как в нашей серии наблюдений, так и в прочих исследованиях, что позволяет надеяться на хорошие онкологические результаты. Мы не стремились осуществлять строгий отбор пациенток при определении показаний к лапароскопическому доступу, поскольку считаем, что меньшая травматичность доступа имеет особенное значение именно при выполнении обширных оперативных вмешательств, в том числе у пациенток с ожирением и осложнениями опухолевого процесса. В то же время мы считаем необходимой концентрацию пациенток с рецидивными и осложненными формами онкогинекологических заболеваний в специализированных отделениях, специалисты которых обладают достаточным опытом резекционной и реконструктивной хирургии органов малого таза.

Заключение

Лапароскопический доступ при выполнении экзентерации малого таза позволяет уменьшить травматичность операции, улучшить визуализацию труднодоступных пространств малого таза, снизить объем кровопотери и длительность пребывания в стационаре. Мы считаем, что развитие технических аспектов ЛЭ таза, а также определение четких показаний и противопоказаний для ее выполнения позволят добиться улучшения результатов лечения трудной категории пациенток с опухолями женской репродуктивной системы.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.С. Невров, Т.В. Симбирев – написание текста статьи; М.Р. Гарипов, А.Н. Москаленко – разработка дизайна исследования, сбор клинических данных; В.Н. Галкин – разработка дизайна исследования; В.К. Лядов – редактирование статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.S. Nevrov, T.V. Simbiryov – writing the article; M.R. Garipov, A.N. Moskalenko – development of the study design, clinical data collection; V.N. Galkin – development of the study design; V.K. Lyadov – editing 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. 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. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022 [Zlokhachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena, 2022 (in Russian)].
2. Brunschwig A. The surgical treatment of cancer of the cervix uteri (a radical operation for cancer of the cervix). *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1949;4(3):418-9.
3. Höckel M, Dornhöfer N. Pelvic exenteration for gynaecological tumours: achievements and unanswered questions. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):837-47. DOI:10.1016/S1470-2045(06)70903-2
4. Kelly ME, Ryan EJ, Aalbers AGJ, et al. Pelvic exenteration for advanced nonrectal pelvic malignancy. *Ann Surg*. 2019;270(5):899-905. DOI:10.1097/SLA.0000000000003533
5. PelvExCollaborative. Minimally invasive surgery techniques in pelvic exenteration: a systematic and meta-analysis review. *Surg Endosc*. 2018;32(12):4707-15. DOI:10.1007/s00464-018-6299-5
6. Bizzarri N, Chiantera V, Ercoli A, et al. Minimally Invasive Pelvic Exenteration for Gynecologic Malignancies: A Multi-Institutional Case Series and Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(7):1316-26. DOI:10.1016/j.jmig.2018.12.019
7. Kanao H, Aoki Y, Omi M, et al. Laparoscopic pelvic exenteration and laterally extended endopelvic resection for postradiation recurrent cervical carcinoma: Technical feasibility and short-term oncologic outcome. *Gynecol Oncol*. 2021;161(1):34-8. DOI:10.1016/j.ygyno.2020.12.034
8. Puntambekar S, Sharma V, Jamkar AV, et al. Our Experience of Laparoscopic Anterior Exenteration in Locally Advanced Cervical Carcinoma. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(3):396-403. DOI:10.1016/j.jmig.2015.12.005
9. Санжаров А.Е., Галлямов Э.А., Сергеев В.П., и др. Результаты лапароскопических тазовых экзентераций. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;(7):45-57 [Sanzharov AE, Gallyamov EA, Sergeev VP, et al. Results of laparoscopic pelvic exenterations. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;(7):45-57 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia202207145

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024

Outcomes of extracorporeal partial nephrectomy in patients with malignant tumors: a retrospective and prospective study

Vsevolod B. Matveev¹, Maria I. Volkova^{2,3}, Ogulshat R. Sinitsyna³, Konstantin P. Kuznetsov¹, Dmitrii V. Perlin^{4,5}

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

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

³Moscow City Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia;

⁴Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁵Volgograd Regional Urological Center, Volgograd, Russia

Abstract

Aim. To establish the criteria of selection for extracorporeal partial nephrectomy (EPN) among patients with malignant tumors involving renal parenchyma.

Materials and methods. The study included data of 34 patients undergone 36 EPNs (2 [5.8%] bilateral) for absolute indications in 32 (94.2%) and relative indications – in 2 (5.8%) cases. The median age of the patients was 49 (31–61) years, and 24 (70.6%) were males. 33 (97.1%) patients were diagnosed with renal cell carcinoma, 1 (2.9%) – with primary retroperitoneal leiomyosarcoma involving a solitary kidney. No regional metastases were detected in any patients; 2 patients were diagnosed with solitary metastases in the adrenal gland. In all patients EPN was performed (2 [5.8%] – with adrenalectomy); the surgery was completed in 35 (97.2%) patients. No additional anti-tumor treatment was administered in any patient. The median follow-up was 65.6 months.

Results. The median surgery time was 674 (360–870) min, and the median blood loss was 2100 (500–7000) mL. The rate of postoperative complications of EPN was 82.9% (30/35), including 48.6% (17/35) of grade 1–4 and 8.6% (3/35) of grade 5 complications. Severe acute kidney injury was reported in 68.0% (25/33) of patients with completed EPN. Renal replacement therapy was required in 45.5% (15/33) of cases. The rate of postoperative autograft loss was 17.1% (7/35). One patient received intermittent hemodialysis (7 years after EPN). 5-year overall survival of 33 patients with completed EPN was 64.4%; the 5-year specific and disease-free survival of patients with renal cell carcinoma was 85.5% and 54.3%, respectively, and 5-year hemodialysis-free survival in patients discharged with autograft was 76.2%.

Conclusion. EPN is indicated only for carefully selected patients with absolute indications for organ-preserving treatment, with massive multifocal centrally located malignant tumors in the renal parenchyma, the radical removal of which in situ is technically impossible.

Keywords: kidney tumor, extracorporeal resection of the kidney, renal autograft

For citation: Matveev VB, Volkova MI, Sinitsyna OR, Kuznetsov KP, Perlin DV. Outcomes of extracorporeal partial nephrectomy in patients with malignant tumors: a retrospective and prospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):98–104. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202566

В данной публикации представлен анализ результатов 36 экстракорпоральных резекций при опухолях почки, смежных органов и тканей, проведенный с целью выделения критериев селекции кандидатов для данного вида хирургического лечения и определения оптимальных технических приемов для повышения его эффективности и безопасности.

Материалы и методы

В исследование ретроспективно и проспективно включены медицинские данные 34 пациентов, подвергнутых 36 ЭКРП в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» и ГБУЗ ВОУНЦ с 2004 по 2022 г. по обязательным или относительным показаниям в 32 (94,2%) и 2 (5,8%) случаях соответственно. Медиана возраста составила 49 (31–61) лет. Мужчин – 70,6% (24/34). У 33 (97,1%) пациентов диагностирован ПКР: односторонний – у 6 (17,6%), двусторонний – у 27 (79,4%). Двусторонние опухоли развились синхронно в 16 (47,1%), метастатично – в 11 (32,3%) случаях. У 1 (2,9%) больного двусторонний рак почек являлся проявлением синдрома фон Гиппеля–Линдау, в остальных случаях имел место спорадический ПКР. Ранее подвергнуты хирургическому лечению 17 (50,0%) пациентов с раком почки, в том числе 15 (44,1%) – РН, 1 (2,9%) – РН (с одной стороны) и резекции почки (с другой), 1 (2,9%) – удалению солитарного метастаза из головного мозга. Системная противоопухолевая терапия ранее не проводилась ни одному пациенту.

Обследование подтвердило наличие опухолевого поражения почек у всех 34 пациентов, при этом у 32 (94,2%) диагностированы новообразования почечной паренхимы (ПП), у 1 (2,9%) – массивный метастаз рака почки в надпочечнике, врастающий в единственную почку, у 1 (2,9%) – гигантская забрюшинная неорганичная опухоль тканей забрюшинного пространства, врастающая в единственную почку. Нефрометрические характеристики новообразований приведены в табл. 1.

При обследовании ни у одного пациента не обнаружено увеличенных регионарных лимфоузлов. Отдаленные метастазы выявлены у 2 больных: в ипсилатеральном надпочечнике – 1 (2,9%), в контралатеральном надпочечнике – 1 (2,9%).

Медиана индекса коморбидности Чарльсона – 4 (2–8). Операционный риск по шкале American Society of Anesthesiologists (ASA) составил: ASA 1 – у 2 (5,8%), ASA 2 – у 27 (79,5%), ASA 3 – у 5 (14,7%) пациентов. Во всех случаях имела место хроническая болезнь почек (ХБП), включая ХБП III стадии у 10 (29,4%) больных.

Во всех наблюдениях выполнение резекции почки *in situ* признано технически невыполнимым. Всем 34 пациентам выполнено 36 ЭКРП, в том числе последовательно – в 2 (5,9%) наблюдениях. Техника операции во всех случаях включала три основных этапа: удаление пораженной почки с опухолью, резекцию почки *ex vivo*, аутотрансплантацию резецированной почки. Особенности хирургических вмешательств приведены в табл. 2 и на рис. 1.

Семи из 9 пациентов с двусторонними опухолями почек на момент обращения, подвергнутым ЭКРП с одной стороны, в дальнейшем была выполнена контралатеральная РН, в среднем через 4,5 (3–6) мес после органосохраняющего вмешательства. Дополнительное противоопухолевое лечение не назначалось ни одному пациенту. За всеми больными осуществлялось тщательное динамическое наблюдение.

Для статистической обработки все сведения о пациентах и результатах их лечения формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ IBM SPSS Statistics.

Таблица 1. Нефрометрическая характеристика опухолей, послуживших показанием к ЭКРП Table 1. Nephrometric characteristics of tumors used as an indication for EPN		
Характеристика	Пораженные почки (n=36)	
	абс.	%
Источник опухоли		
ПП	34	94,4
Неорганный забрюшинный опухоль, врастающая в почку	1	2,8
Опухоль надпочечника, врастающая в почку	1	2,8
Сторона ЭКРП		
Правая	13	36,1
Левая	21	58,3
Обе	2	5,6
Количество опухолей		
1	20	55,6
>1	16	44,4
Медиана количества опухолей (разброс)	3 (1-11)	
Локализация опухоли, исходящей из почки или врастающей в нее*		
Верхний полюс	2	5,6
Средний сегмент	21	58,3
Нижний полюс	1	2,8
Верхний полюс и средний сегмент	1	2,8
Верхний, нижний полюса и средний сегмент	11	30,5
Отношение опухоли к полюсной линии почки*		
Не выходит за полюсную линию	1	2,8
Заходит за полюсную линию	1	2,8
>50% опухоли за полюсную линией	34	94,4
Диаметр опухоли, медиана (разброс), см	6,5 (1,2-21)	
Диаметр опухоли*		
≤4 см	18	50,0
4,1–7 см	6	16,7
>7 см	12	33,3
Рост опухоли в ПП*		
Экзофитный >50%	3	8,3
Экзофитный <50%	15	41,7
Эндофитный	18	50,0
Пораженная поверхность почки*		
Латеральная	2	5,6
Медиальная	34	94,4
Расстояние опухоли от почечного синуса*		
>7 мм от синуса	3	8,3
4–7 мм от синуса	5	13,9
<4 мм от синуса	28	77,8
Инвазия чашечно-лоханочной системы опухолью*	16	47,1
Опухолевый тромбоз почечной вены*	1	2,8
Количество баллов по шкале RENAL, медиана ± σ (min-max)	10 (7-12)	10 (7-12)
Количество баллов по шкале RENAL*		
7-9	13	36,1
10-12	23	63,9
*У пациентов с мультифокальным опухолевым поражением ПП нефрометрические характеристики оценивали для новообразования, обуславливающего наибольшие технические сложности на резекционном этапе операции.		

Таблица 2. Технические особенности ЭКРП Table 2. Technical features of EPN		
Особенности хирургического вмешательства	Количество операций (n=36)	
	абс.	%
Доступ для резекционного этапа		
Лапаротомный	32	88,9
Торакоабдоминальный	1	2,8
Подреберный	31	86,1
Лапароскопический	4	11,1
Объем первого резекционного этапа		
РН, забрюшинная лимфодиссекция	36	100
Ипсилатеральная адреналэктомия	4	11,1
Контралатеральная адреналэктомия	1	2,8
Спленэктомия	1	2,8
Метод выявления опухоли		
Визуально	20	55,6
Ультразвуковое исследование	15	41,6
Компьютерная томография	1	2,8
Количество удаленных опухолевых узлов		
1	20	55,6
2	5	13,9
4	3	8,3
5	1	2,8
8	2	5,6
9	2	5,6
10	1	2,8
11	2	5,6
Срочное гистологическое исследование	5	13,9
Реконструкция		
Почечных вен	10	27,8
Почечных артерий	13	36,1
Собирающей системы почки	16	44,4
Время холодовой ишемии, медиана (min-max)	350 (160-565)	
Доступ по Гибсону для трансплантационного этапа		
Ипсилатеральный	11	30,6
Контралатеральный	25	69,4
Анастомоз почечной артерии		
Конец-в-конец с внутренней подвздошной артерией	27	75
Конец-в-бок с внутренней подвздошной артерией	2	5,6
Конец-в-бок с наружной подвздошной артерией	7	19,4
Анастомоз почечной вены		
Конец-в-бок с наружной подвздошной веной	35	97,2
Конец-в-бок с общей подвздошной веной	1	2,8
Мочевой анастомоз		
Уретероцистоанастомоз	21	58,3
Уретероуретероанастомоз	15	41,7
Время тепловой ишемии, медиана (min-max)	60 (20-180)	
Гемостаз ПП		
Прошивание	16	44,4
Коагуляция	5	13,9
Гемостатические композиции	10	21,8

Результаты

Медиана длительности 36 ЭКРП составила 674 (360–870) мин, медиана объема кровопотери – 2100 (500–7000) мл. Гемотрансфузия потребовалась в 20 (55,6%) случаях, медиана количества единиц перелитой эритроцитарной взвеси составила 3 (1–8).

Интраоперационные осложнения зарегистрированы во время 16 (44,6%) из 36 операций и включали:

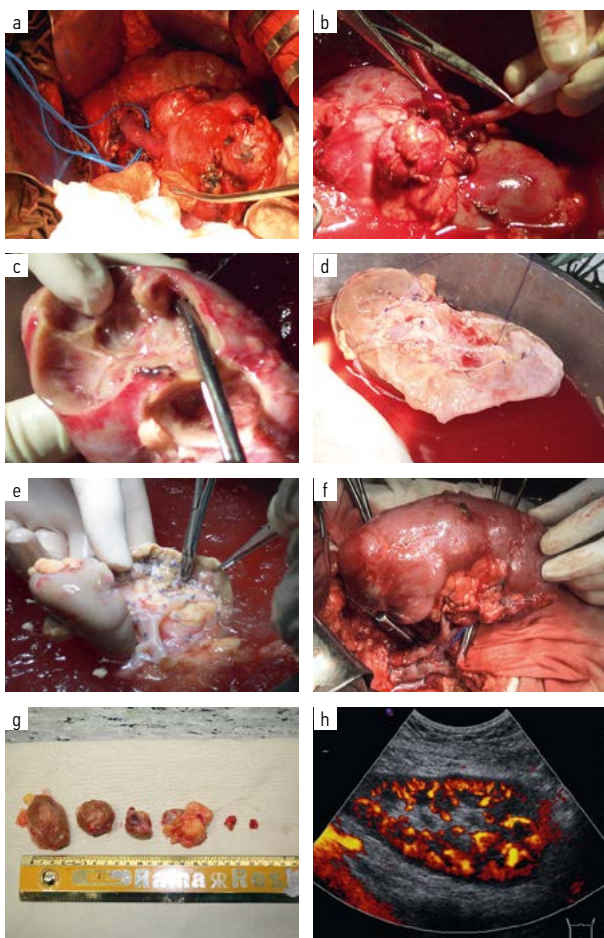
- 1) ранение сосудов: нижней полой вены – 1 (2,8%), аорты – 1 (2,8%), поясничных вен – 1 (2,8%);
- 2) ранение паренхиматозных органов: печени – 1 (2,8%), селезенки – 1 (2,8%);
- 3) кровотечения на этапе аутоотрансплантации: из зоны резекции ПП – 6 (16,7%), из сосудистых анастомозов – 3 (8,3%);
- 4) тромбоз артериального анастомоза (АА) – 2 (5,6%).

Все кровотечения остановлены прошиванием. Травмированная селезенка удалена. Тромбоз сосудистого анастомоза послужил показанием к его разобщению, тромбэктомии и повторному наложению АА, оказавшемуся успешным в 1 (2,8%) наблюдении. У 1 (2,8%) пациента отмечено повторное развитие тромбоза АА, в связи с чем выполнено удаление аутоотрансплантата.

Послеоперационные осложнения развились после 30 (82,9%) из 35 завершённых ЭКРП, достигли 3–4-й степени тяжести в 17 (48,6%) случаях и послужили причиной смерти 3 (8,6%) больных. В структуре осложнений раннего послеоперационного периода доминировали инфекционные осложнения и последствия нарушений свертывающей системы крови, зарегистрированные в 18 (51,4%) и 14 (40,1%) случаях соответственно. Повторные операции и малоинвазивные манипуляции

Рис. 1. Этапы ЭКРП: а – полная мобилизация левой почки с мультифокальным опухолевым поражением до перевязки ранее выделенных сосудов; б – канюляция и холоддовая перфузия консервирующим раствором удаленной опухолево-пораженной почки, помещенной в резервуар со стерильной ледяной крошкой; с – резекция множественных опухолевых очагов; д – реконструкция сосудов почки; е – ушивание собирательной системы почки; ф – резецированный и реконструированный почечный аутографт в левой подвздошной ямке после формирования сосудистых анастомозов; г – удаленные опухоли почки (макропрепарат); h – функционирующий аутографт почки (ультразвуковая доплерография).

Fig. 1. Steps of EPN: a – complete mobilization of the left kidney with multifocal tumor lesions before ligation of previously isolated vessels; b – cannulation and cold perfusion with a preservation solution of the removed tumor-affected kidney placed in a reservoir with sterile ice slash; c – resection of multiple tumor foci; d – reconstruction of kidney vessels; e – closure of the collecting system of the kidney; f – resected and reconstructed renal autograft in the left iliac fossa after the formation of vascular anastomoses; g – removed kidney tumors (gross specimen); h – functioning autograft of the resected kidney (Doppler ultrasound).



для коррекции нежелательных явлений (НЯ) назначались 13 (37,1%) пациентам. В раннем послеоперационном периоде удаление аутографта потребовалось 6 (17,6%) больным: в связи с кровотечением – в 1 (2,9%), тромбозом венозного анастомоза – в 1 (2,9%), канальцевым некрозом – в 4 (11,4%) случаях.

Острое повреждение почек (ОПП) зарегистрировано у 25 (75,8%) из 33 пациентов с успешно завершённой ЭКРП и классифицировано в категорию R (риск) по шкале RIFLE у 3 (9,1%), I (повреждение) – у 5 (15,2%), F (почечная недостаточность) – у 7 (21,2%), L (утрата почечной функции) – у 4 (12,1%), E (терминальная стадия болезни почек) – у 6 (18,2%). У 1 из 2 пациентов, подвергнутых последовательным ЭКРП, после первого вмешательства развилось ОПП класса I, после второго – ОПП класса R по шкале RIFLE. У второго пациента ОПП не отмечено после обеих операций. Почечно-заместительная терапия в раннем послеоперационном периоде потребовалась 15 (45,5%) пациентам, в частности гемодиализ – 9 (27,3%), гемодиализ – 6 (18,2%) больным. Частота ОПП классов F, L, E значительно повышалась при отсутствии

функционирующей второй почки на момент ЭКРП (14,3% vs 71,4%; $p=0,001$) и кровопотере >900 мл (0,0% vs 69,7%; $p=0,005$). У 18 (72,0%) из 25 больных зарегистрировано разрешение ОПП, в остальных наблюдениях аутографт был удален.

В позднем послеоперационном периоде осложнения зарегистрированы у 3 (12,0%) из 25 пациентов, выписанных из стационара с функционирующим аутографтом. В 2 (8,0%) случаях развилась стриктура уретероцистоанастомоза через 3 и 104 мес после операции, послужившая показанием в первом случае к пластике мочевого анастомоза, во втором – к нефростомии. В 1 (4,0%) наблюдении через 120 мес после операции отмечен тромбоз наружной подвздошной и бедренной вены со стороны аутографта, обусловленный сдавлением наружной подвздошной вены гипертрофированной почкой. Больному установлен кава-фильтр, проведена антикоагулянтная терапия с эффектом.

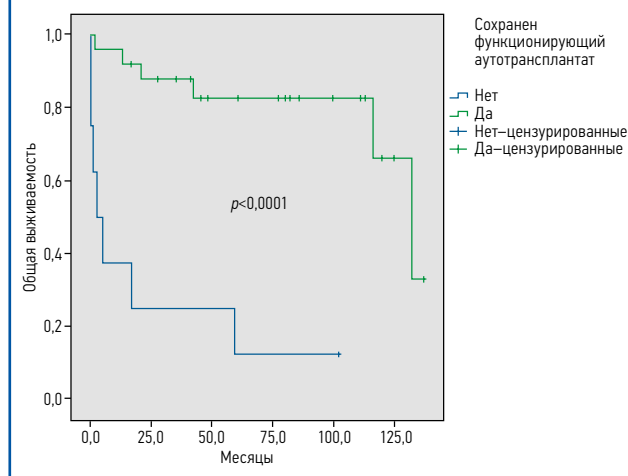
Поздние функциональные результаты оценивались у 25 пациентов, выписанных из стационара с работающими аутографтами (2 больных – после двусторонней ЭКРП). Снижение скорости клубочковой фильтрации зарегистрировано у 6 (24,0%), в том числе быстрое (>4 мл/мин/1,73 м² в год) – у 2 (8,0%) пациентов. Оба больных живы с сохраненной водовыделительной функцией почек в течение 5 и 7 лет после операции соответственно, один из них – на поддерживающем гемодиализе.

Гистологически у 34 из 35 пациентов в препаратах верифицирован ПКР (опухоль ПП – 33, метастаз в надпочечнике, вставший в почку, – 1), у 1 больной имела место забрюшинная неорганическая лейомиосаркома T2bN0M0G3, вставшая в почку. Со стороны единственной/первой ЭКРП опухоль почки имела строение светлоклеточного ПКР у 30 (88,2%) пациентов, включая 1 больного с синдромом вон Гиппеля–Линдау с двусторонними опухолями, папиллярный – у 3 (8,8%) пациентов, в том числе у 1 больного, подвергнутого двусторонней ЭКРП. Степень анаплазии оценена как G1 в 8 (23,5%) случаях, G2 – в 23 (67,6%), G3 – в 3 (8,9%) (включая метастаз в надпочечнике). Категория pT0 имела место в 1 (2,9%) наблюдении (у пациента с вращением надпочечникового метастаза в единственную почку), pT1a – в 15 (44,2%), pT1b – в 10 (29,5%), pT2a – в 4 (11,8%), pT2b – в 1 (2,9%), pT3a (опухолевый тромбоз почечной вены) – в 1 (2,9%), pT4 (врастание опухоли в ипсилатеральный надпочечник) – в 2 (5,8%). Метастазов в регионарных лимфоузлах не выявлено ни у одного пациента. В обоих случаях у пациентов, подвергнутых адреналэктомии при опухолях надпочечников, гистологически подтверждено наличие метастазов ПКР. Опухолевых клеток по краю хирургического разреза не выявлено ни в одном препарате. Медиана расстояния от края опухоли до края резекции составила 0,2 (<0,1–1) см. Строение удаленных опухолей почек с контралатеральной стороны являлось конкордантным во всех случаях.

Медиана наблюдения за 25 пациентами, выписанными из стационара с функционирующим аутографтом, составила 65,6 (2–132) мес. Все выписанные больные имели верифицированный рак почки. Прогрессирование заболевания зарегистрировано в 10 (40,0%) наблюдениях, в среднем через 51,2 (10,2–99,1) мес после операции. Местный рецидив выявлен у 3 (12,0%), отдаленные метастазы – у 6 (24,0%), сочетание местного рецидива и отдаленных метастазов – у 1 (4,0%) больного. Медиана времени до развития местного рецидива составила 59,8 (49–73) мес, до диссеминации опухолевого процесса – 34,8 (8–66) мес. Местные рецидивы во всех случаях являлись проявлением мультифокального роста ПКР. Трём пациентам с изолированными местными рецидивами в резецированной почке выполнено радикальное удаление опухолей ПП (в одном случае – дважды), у 3 из 7 больных с отдаленными метастазами опухолевые очаги являлись солитарными и были радикально удалены (удаление метастаза из головного мозга – 1, резекция легкого – 2). Четыре пациента с метастазами рака почки получали системную лекарственную терапию.

Показатели выживаемости оценивались для 33 пациентов, подвергнутых завершённой ЭКРП. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) всех пациентов составила 64,4%, 5-летняя

Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от сохранения функционирующего аутотрансплантата.
Fig. 2. Overall survival depending on the preservation of a functioning autograft.



специфическая (СВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость больных ПКР – 85,5 и 54,3% соответственно, 5-летняя выживаемость без гемодиализа для всех пациентов, выписанных с аутотрансплантатом, – 76,2%. Единственным фактором, значимо влиявшим на ОВ, являлось сохранение функционирующего аутотрансплантата (5-летняя ОВ 82,7% vs 12,5%; $p < 0,0001$); рис. 2. Факторов риска СВ и БРВ выделить не удалось.

Обсуждение

Несмотря на существенный прогресс в области органосохраняющих операций при опухолях почек, прежде всего за счет появления новых возможностей робот-ассистированной техники, у некоторых пациентов выполнение традиционной резекции почки по-прежнему остается невыполнимой задачей. ЭКРП – операция отчаяния, являющаяся альтернативой РН у больных с нематастатическими опухолями единственной или единственной функционирующей почки, а также у пациентов с двусторонним опухолевым поражением в клинических ситуациях, не позволяющих рассчитывать на техническую возможность выполнения органосохраняющих операций *in situ*. Основной целью ЭКРП служит радикальное удаление злокачественной опухоли с сохранением почечной функции, позволяющим избежать постоянного диализа, ассоциированного с повышением риска летальности и ухудшением качества жизни.

Нами проведен анализ результатов 36 ЭКРП, выполненных 34 пациентам. Во всех случаях показания к органосохраняющему лечению являлись обилгательными (94,2%) или относительными (5,8%). В большинстве публикаций также указывается на необходимость использования ассоциированной с высоким операционным риском экстракорпоральной методики резекции только у пациентов с единственной функционирующей почкой или двусторонним ПКР [2, 4–6]. Лишь в серии из 37 наблюдений А.А. Грицкевич и соавт. (2019 г.) преобладали больные с неизмененной второй почкой (83,8%) [1].

В нашей серии наблюдений доминировали пациенты с опухолями ПП, представленные ПКР (91,7%), в 2 случаях имело место вращение массивной опухоли в почку извне (метастаз рака почки и забрюшинная неорганный лейомиосаркома). Медиана нефрометрического индекса была высокой и составила 10 баллов по шкале RENAL, что обусловлено высокой долей массивных (медиана диаметра – 6,5 см) центрально расположенных (88,8%) опухолей, распространяющихся в почечный синус (77,8%), в том числе с прорастанием собирательной системы (47,1%) и почечных вен (2,8%). Кроме того, следует отметить высокую частоту мультифокального поражения ПП (44,4%) – фактора, не учитываемого нефрометрическими шкалами, но существенно влияющего на техническую сложность и длительность резекции почки. Характеристики опухолей

в нашей серии наблюдений сопоставимы с данными, опубликованными другими авторами [1, 2].

ЭКРП – многоэтапная операция, ассоциированная с высоким риском НЯ. Специфическими интраоперационными осложнениями ЭКРП являются тромбозы и кровотечения из зон анастомозов, а также из областей резекции аутотрансплантата. Частота интраоперационной утраты аутотрансплантата существенно колеблется в разных сериях наблюдений, составляя от 0 [2] до 20% [3], что, вероятнее всего, обусловлено различными критериями селекции кандидатов для ЭКРП в разных клиниках. Среди причин утраты аутотрансплантата чаще всего упоминаются тромбозы АА [1] и венозных анастомозов [3], а также отсутствие технической возможности реконструкции сосудов аутопочки [3]. В нашей серии наблюдений ретромбоз АА зарегистрирован в 2 наблюдениях. В одном случае повторное наложение анастомоза оказалось успешным, во втором аутотрансплантат был удален.

ЭКРП – длительная операция. В нашей серии наблюдений медиана операционного времени составила 674 мин. В когортах других хирургических бригад данный показатель колебался в широких пределах – от 228 до 660 мин [1–6]. Медиана кровопотери у наших пациентов достигла 2100 мл, гемотрансфузия потребовалась в 55,6% случаев. В других сериях медиана кровопотери оказалась ниже (250–750 мл), а частота гемотрансфузий составила 0–50% [2, 5].

Несмотря на то что некоторые авторы приводят данные, свидетельствующие о низкой частоте осложнений раннего послеоперационного периода, сопоставимой с открытой резекцией почки и не превышающей 10% [2, 4], большинство хирургов отмечают частоту тяжелых послеоперационных осложнений ЭКРП, достигающую 50% [1, 5], что согласуется с нашими данными (48,6%). Осложнения 5-й степени зарегистрированы у 8,6% пациентов, вошедших в нашу серию наблюдений. В других исследованиях осложнения 5-й степени тяжести зарегистрированы в 0–5,6% случаев [1, 5].

У наших больных в раннем послеоперационном периоде доминировали инфекционные осложнения (51,4%) и последствия нарушений свертывающей системы крови (40,1%). Приведенные результаты согласуются с данными других авторов, отметивших, что значительный объем поврежденной ПП и длительное время реконструкции обуславливают высокий риск кровотечений из резецированной почки, формирования и инфицирования гематом в зоне операции, а также тромбозов сосудистых анастомозов и/или внутривенных сосудов с последующим некрозом аутотрансплантата [1, 3, 6–8]. Повторные операции и малоинвазивные манипуляции для коррекции НЯ потребовались 37,1% наших пациентов. Частота послеоперационной утраты аутотрансплантата составила 17,1%. Причиной удаления резецированной почки являлись острый канальцевый некроз, тромбоз венозного анастомоза и кровотечение из него. Следует подчеркнуть необходимость тщательного мониторинга состояния пациентов, подвергнутых ЭКРП, в целях своевременной коррекции НЯ [9].

В позднем послеоперационном периоде осложнения развились у 12,0% больных, вошедших в наше исследование, и включали стриктуры мочевого анастомоза и тромбоз наружной подвздошной вены, сдавленной гипертрофированным аутотрансплантатом. Стриктура уретероцистоанастомоза является специфическим поздним осложнением трансплантации почки, требующим выполнения реконструктивного вмешательства [10]. Случаи илеофemorального тромбоза после гетеротопической трансплантации почки также описаны в литературе [11].

Первичной задачей ЭКРП является радикальное удаление всех определяемых опухолевых узлов. Как и в публикациях других авторов [1, 2], в нашей серии наблюдений ни в одном случае не выявлено клеток опухоли по краю хирургического разреза, что подтверждает одно из преимуществ резекции почки *ex vivo* – прекрасную визуализацию операционного поля и возможность выполнения радикального удаления опухоли любой степени сложности.

У 33 из 34 наших пациентов показанием к хирургическому вмешательству являлся рак почки, при этом в большинстве случаев морфологические признаки опухоли ПП свидетельствовали о благоприятном прогнозе (G1–2 – 91,1%, категории pT1–2 – 91,3%, категория pN0 – 100,0%). Тем не менее у 3 больных удалены отдаленные метастазы (1 – до ЭКРП). Кроме того, на прогноз пациентов с двусторонним раком почки могли оказывать влияние характеристики опухоли с контралатеральной стороны. При медиане наблюдения 65,6 мес частота местных рецидивов, обусловленных реализацией мультифокального роста ПКР, у наших пациентов составила 12%. В исследовании А. Novick и соавт. (1986 г.), включившем 33 больных, подвергнутых резекции почки при двустороннем или мультифокальном ПКР единственной почки, при медиане наблюдения 54 (9–156) мес местный рецидив развился у 6% пациентов [12]. Высокая частота метастазов мультифокальных опухолей ПП в нашей серии наблюдений связана, вероятнее всего, с перенасыщением когорты исследования больными с исходным мультифокальным поражением почек (44,4%).

Непрямое сравнение онкологических результатов ЭКРП, выполненных в разных клиниках, представляется затруднительным в связи с недостаточным объемом информации, приведенным в доступных нам публикациях. Из 36 пациентов, оперированных в объеме ЭКРП G. Mickisch (2007 г.), при медиане наблюдения 2,8 года 34 (94,4%) больных живы без признаков болезни [1]. В исследовании А. Novick и соавт. (1990 г.) 5-летняя ОВ 14 больных раком почки, подвергнутых ЭКРП, составила 70% [6]. В сходной серии из 14 наблюдений W. Morgan и H. Zincken (1990 г.) 5-летняя СВ равнялась 54,9% [7]. Пятилетняя ОВ, СВ и БРВ наших пациентов оказались сопоставимы с данными других авторов, составив 64,4, 85,5 и 64,3% соответственно. Приведенные результаты несколько уступают исходам органосохраняющих операций *in vivo*, выполненным по облигатным показаниям. Так, в исследовании MSKCC, включившем 54 больных, подвергнутых резекции единственной почки, 5-летняя ОВ, СВ и БРВ составили 68, 88 и 73% соответственно [13], 5-летняя БРВ 400 пациентов, которым выполнялась резекция единственной почки в Cleveland Clinic, – 75,4% [14], 5-летняя СВ 232 больных, подвергнутых резекции единственной почки в исследовании C. Ching и соавт. (2013 г.), – 95,1% [15].

Второй ключевой задачей ЭКРП является сохранение почечной функции. Необходимо подчеркнуть, что единственным фактором, значимо влиявшим на ОВ наших пациентов, являлось сохранение функционирующего аутотрансплантата ($p < 0,0001$), что подчеркивает негативное влияние терминальной ХБП на прогноз жизни. Длительная ишемия в сочетании со снижением объема функционирующей ПП в ходе ЭКРП [16] привела к острому снижению почечной функции в 75,8% наблюдений, в том числе к тяжелому ОПП – в 51,5%. Острый гемодиализ потребовался 18,2% пациентов, гемодиализация – 27,3%. Функция всех выживших аутотрансплантатов восстановилась. Частота острого гемодиализа в раннем послеоперационном периоде составила 16,7% в серии из 12 наблюдений, проведенных M. Janssen и соавт. (2018 г.) [5], 33,3% – в исследовании X. Ju и соавт. (2016 г.), включившем 6 больных [17].

По нашим данным, риск тяжелого ОПП закономерно ниже у пациентов со второй функционирующей почкой ($p = 0,001$), а также при кровопотере ≤ 900 ($p = 0,005$). Приведенные результаты являются доводом в пользу выполнения резекции почки

на I этапе лечения больных с двусторонним опухолевым поражением, а также подтверждают необходимость проведения тщательного гемостаза на всех этапах операции с целью улучшения ранних функциональных результатов лечения.

В нашей серии наблюдений 5-летняя выживаемость без гемодиализа достигла 76,2%. Несмотря на то что дальнейшее снижение почечной функции зарегистрировано у 24,0% пациентов, поддерживающий гемодиализ проводится только одному больному с сохраненной водовыделительной функцией. Сходные данные приводят и другие авторы. Так, при медиане наблюдения 84 мес только 1 из 12 больных, подвергнутых ЭКРП в исследовании M. Janssen и соавт. (2018 г.), нуждается в перманентном диализе, показания к которому зарегистрированы через 105 мес после операции [5]. В исследовании G. Mickisch (2007 г.) при медиане наблюдения 2,8 года в диализе не нуждаются 31 из 34 успешно прооперированных пациентов [2]. Двое (25,0%) из 8 больных со злокачественными опухолями, подвергнутых ЭКРП в исследовании G. Tran и соавт. (2015 г.), живы с функционирующим аутотрансплантатом [4].

Заключение

Принимая во внимание полученные результаты, мы полагаем, что ЭКРП показана только тщательно отобранным больным с удовлетворительными органными функциями и большой ожидаемой продолжительностью жизни, имеющим облигатные показания к органосохраняющему лечению, с массивными мультифокальными центрально расположенными в ПП злокачественными опухолями, радикальное удаление которых *in situ* технически не выполнимо.

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

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

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Грицкевич А.А., Мирошкина И.В., Байтман Т.П., и др. Экстракорпоральная резекция почки в условиях фармако-холодовой ишемии при почечно-клеточном раке: история и современные проблемы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;(4):32–9 [Gritskevich AA, Miroshkina IV, Baitman TP, et al. Extracorporeal partial nephrectomy during pharmacologic cold ischemia in patients with renal cell carcinoma history and current problems. *Experimental and Clinical Urology*. 2019;(4):32–9].
2. Mickisch GHJ. Renal Cell Cancer: Bench Surgery and Autotransplantation for Complex Localized Disease. *Eur Urol*. 2007;6(8):544–8. DOI:10.1016/j.eurup.2007.01.027
3. Stormont TJ, Bilhartz DL, Zincke H. Pitfalls of “bench surgery” and autotransplantation for renal cell carcinoma. *Mayo Clin Proc*. 1992;67(7):621–8. DOI:10.1016/s0025-6196(12)60715-0

4. Tran G, Ramaswamy K, Chi T, et al. Laparoscopic nephrectomy with autotransplantation: safety, efficacy and long-term durability. *J Urol*. 2015;194(3):738-43. DOI:10.1016/j.juro.2015.03.089
5. Janssen MWW, Linxweiler J, Philipps I, et al. Kidney autotransplantation after nephrectomy and work bench surgery as an ultimate approach to nephron-sparing surgery. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):35. DOI:10.1186/s12957-018-1338-1
6. Novick AC, Jackson CL, Straffon RA. The role of renal autotransplantation in complex urological reconstruction. *J Urol*. 1990;143(3):452-7. DOI:10.1016/s0022-5347(17)39988-3
7. Morgan WR, Zincke H. Progression and survival after renal-conserving surgery for renal-cell carcinoma experience in 104 patients and extended followup. *J Urol*. 1990;144(4):852-8. DOI:10.1016/s0022-5347(17)39608-8
8. Комяков Б.К., Замятнин С.А., Попов С.В., и др. Экстракорпоральное хирургическое лечение больных с почечно-клеточным раком. *Вестник хирургии им. ИИ. Грекова*. 2014;173(4):53-6 [Komyakov BK, Zamyatnin SA, Popov SV, et al. Extracorporeal surgical treatment of patients with renal cell carcinoma. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2014;173(4):53-6 (in Russian)]. DOI:10.24884/0042-4625-2014-173-4-53-56
9. Stroup SP, Palazzi K, Kopp RP, et al. RENAL nephrometry score is associated with operative approach for partial nephrectomy and urine leak. *Urology*. 2012;80(1):151-6. DOI:10.1016/j.urol.2012.04.026
10. Sánchez AT, Casamayor MP, Duarte Ojeda JM, et al. Late kidney transplant complications treatment. *Arch Esp Urol*. 2021;74(10):1040-9.
11. Khalifeh A, Reif M, Tolayamat B, et al. Iliofemoral deep venous thrombosis in kidney transplant patients can cause graft dysfunction *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2018;5(1):7-11. DOI:10.1016/j.jvscit.2018.08.012
12. Novick AC, Zincke H, Neves RJ, Topley HM. Surgical enucleation for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1986;135(2):235-8. DOI:10.1016/s0022-5347(17)45595-9
13. Saranchuk JW, Touijer AK, Hakimian P, et al. Partial nephrectomy for patients with a solitary kidney: the Memorial Sloan-Kettering experience. *BJU Int*. 2004;94(9):1323-8. DOI:10.1111/j.1464-410X.2004.05165.x
14. Fergany AF, Saad IR, Woo L, Novick AC. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. *J Urol*. 2006;175(5):1630-3. DOI:10.1016/S0022-5347(05)00991-2
15. Ching CB, Lane BR, Campbell SC, et al. Five to 10-year followup of open partial nephrectomy in a solitary kidney. *J Urol*. 2013;190(2):470-4. DOI:10.1016/j.juro.2013.03.028
16. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, et al. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. *J Urol*. 2012;187(5):1667-3. DOI:10.1016/j.juro.2011.12.068
17. Ju X, Li P, Shao P, et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy combined with bench surgery and autotransplantation for renal cell carcinoma in the solitary kidney or tumor involving bilateral kidneys: experience at a single center and technical considerations. *Urol Int*. 2016;97(4):473-9. DOI:10.1159/000448594

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Нейроэндокринная опухоль тимуса с эктопической продукцией адренокортикотропного гормона у ребенка 13 лет. Клинический случай, 5-летнее наблюдение

К.Ю. Слащук¹, М.В. Рейнберг¹, Е.А. Базарова^{✉1}, М.А. Карева¹, Е.Г. Пржиялковская¹, М.В. Дегтярев¹, О.В. Пикин²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ

«НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) тимуса встречаются крайне редко и обычно ассоциированы с достаточно агрессивным течением и частым метастазированием, а те, которые характеризуются гиперсекрецией гормонов, в частности адренокортикотропного гормона (АКТГ), имеют худший прогноз. Большинство из них экспрессируют рецепторы к соматостатину, что позволяет использовать соматостатин-рецепторную скintiграфию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с рентгеновской компьютерной томографией или позитронно-эмиссионную томографию с рентгеновской компьютерной томографией с ⁶⁸Ga-меченными пептидами для топической диагностики этих опухолей и оценки распространенности заболевания. Единственным радикальным методом лечения НЭО тимуса является хирургическое удаление (макроскопически-полная резекция) первичной опухоли. На настоящий момент отсутствуют однозначные данные в пользу необходимости проведения адъювантной терапии и ее эффективности. Нами представлен клинический случай пациента детского возраста с атипичным карциноидом тимуса G2 и эктопической продукцией АКТГ. Локализация опухоли верифицирована с помощью соматостатин-рецепторной скintiграфии всего тела с ¹¹¹In-DTPA-octreotide (Octreoscan). Пациенту проведено хирургическое лечение с наступлением ремиссии гиперкортицизма без проведения адъювантной химиотерапии. Рецидив с повторным развитием АКТГ-эктопического синдрома выявлен спустя 67 мес наблюдения.

Ключевые слова: АКТГ-эктопический синдром, соматостатин-рецепторная скintiграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография с рентгеновской компьютерной томографией, Тектритид, октреоскан, радионуклидная диагностика, нейроэндокринные опухоли, радиология, онкология, эндокринология

Для цитирования: Слащук К.Ю., Рейнберг М.В., Базарова Е.А., Карева М.А., Пржиялковская Е.Г., Дегтярев М.В., Пикин О.В. Нейроэндокринная опухоль тимуса с эктопической продукцией адренокортикотропного гормона у ребенка 13 лет. Клинический случай, 5-летнее наблюдение. Современная Онкология. 2024;26(1):106–111. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202616

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу опухолей, происходящих из энтерохромаффинных клеток диффузной эндокринной системы, которые имеют свойство производить и секретировать биогенные амины (серотонин) и полипептиды (нейрокинин А и субстанция Р). Карциноидные опухоли также могут возникать из энтерохромаффиноподобных клеток желудочно-кишечного тракта и эндокринных клеток бронхов, которые могут продуцировать широкий спектр гормонов (гастрин, грелин, кальцитонин, адренокортикотропный гормон – АКТГ, кортикотропин-рилизинг гормон и т.д.). Наиболее характерный маркер НЭО – это гликопротеин хромогранин А.

НЭО составляют примерно 0,5% всех новых случаев злокачественных новообразований [1]. НЭО тимуса является редко встречающимся заболеванием. По данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), первичная локализация в тимусе составляет приблизительно 0,4% всех НЭО, что соответствует ежегодной заболеваемости в США примерно 0,2 случая на 1 млн [2, 3]. Эпидемиологические данные объясняют отсутствие большого накопленного опыта ведения пациентов с данной патологией.

НЭО органов грудной клетки (ОГК), включая карциноиды бронхов и тимуса, в процессе эмбриогенеза происходят

из передней кишки зародыша. Несмотря на гистопатологическую схожесть, карциноиды тимуса характеризуются более агрессивным течением, в том числе у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, по сравнению с карциноидами бронхов и ассоциированы со значительным увеличением смертности [4–6]. НЭО ОГК являются одной из наиболее распространенных причин эктопического АКТГ-зависимого гиперкортицизма, что следует учитывать при проведении топической диагностики. АКТГ-продуцирующие НЭО тимуса – агрессивные заболевания, так как имеют склонность к локальным рецидивам, развитию «масс-эффекта» и метастазированию [7]. Предиктором наихудшего прогноза является не только высокий потенциал к метастазированию, но и продукция АКТГ, сопряженная с развитием тяжелого гиперкортицизма и ассоциированных с ним осложнений: тромбоза, артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца вследствие гипокалиемии, инфекционных осложнений и т.д. [7, 8].

Большинство НЭО экспрессируют рецепторы к соматостатину, что позволяет в качестве топической диагностики использовать один из методов радионуклидной визуализации – скintiграфию с ¹¹¹In-DTPA-octreotide (Octreoscan)/^{99m}Tc-tektrotyd либо позитронно-эмиссионную томографию с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ)

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Базарова Екатерина Александровна – врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: e.bazarova.bq@gmail.com; ORCID: 0009-0009-7608-4726

Слащук Константин Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог, эндокринолог отд-ния радионуклидной терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-3220-2438; SPIN-код: 3079-8033

Рейнберг Мария Валентиновна – врач-эндокринолог, аспирант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0009-0002-1632-2197

✉ Ekaterina A. Bazarova – endocrinologist, Endocrinology Research Center. E-mail: e.bazarova.bq@gmail.com; ORCID: 0009-0009-7608-4726

Konstantin Iu. Slashchuk – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0002-3220-2438; SPIN code: 3079-8033

Maria V. Reinberg – endocrinologist, Endocrinology Research Center. ORCID: 0009-0002-1632-2197

Neuroendocrine tumor of thymus with ectopic production of adrenocorticotrophic hormone in a 13-year-old child. Case report, 5 year follow-up

Konstantin Iu. Slashchuk¹, Maria V. Reinberg¹, Ekaterina A. Bazarova^{✉1},
Maria A. Kareva¹, Elena G. Przhlyakovskaya¹, Mikhail V. Degtiarev¹, Oleg V. Pikin²

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia;

²Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

Neuroendocrine tumors (NET) of the thymus are rare, usually aggressive, and prone to metastatic lesion. Ectopic adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion in thymic NET (TNET) is associated with poor prognosis. Most of TNET express somatostatin receptors, it allows the use of somatostatin receptor scintigraphy (SRS) and SPECT/CT or PET/CT with ⁶⁸Ga-labeled peptides for diagnosis and staging of the disease. Surgery (macroscopic-complete resection) is the mainstay treatment for TNET. Now, there are no unequivocal data in adjuvant therapy and its effectiveness. We present a case report of the pediatric patient with well differentiated atypical ACTH-producing thymic carcinoid. This localization was verified by whole body somatostatin receptor scintigraphy with ¹¹¹In-DTPA-octreotide (Octreoscan). The patient proceeded with the surgical treatment followed by remission of hypercorticism without adjuvant chemotherapy. Tumor recurrence with redevelopment of ACTH-ectopic syndrome was detected after 67 months of observation.

Keywords: ACTH-ectopic syndrome, somatostatin-receptor scintigraphy, SPECT/CT, tektrotyd, octreoscan, radionuclide imaging, neuroendocrine tumors, radiology, oncology, endocrinology

For citation: Slashchuk Kl, Reinberg MV, Bazarova EA, Kareva MA, Przhlyakovskaya EG, Degtiarev MV, Pikin OV. Neuroendocrine tumor of thymus with ectopic production of adrenocorticotrophic hormone in a 13-year-old child. Case report, 5 year follow-up. Journal of Modern Oncology. 2024;26(1):106–111. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202616

с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE/NOC/TOC [9]. Основным методом лечения НЭО тимуса является радикальное хирургическое удаление первичной опухоли. В настоящий момент отсутствуют однозначные данные в пользу необходимости проведения адъювантной химиотерапии (АХТ и ХТ) у этой категории больных.

Описание клинического случая

Пациент В., 13 лет. В октябре 2017 г. появились жалобы на многократную рвоту, интенсивные головные боли. Далее отмечалась постепенная прибавка в весе, перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу, увеличение окружности и покраснение лица – «матронизм», повышение артериального давления до 180 и 100 мм рт. ст. Госпитализирован в отделение эндокринологии детской больницы в декабре 2017 г., где подтвержден синдром эндогенного гиперкортицизма (отрицательная малая декса-метазоновая проба: кортизол в крови утром – 1203 нмоль/л (норма – менее 50), кортизол в крови вечером – 3069 нмоль/л (норма – 64–327), АКТГ вечером – 139 пг/мл (норма – 2–25,5). Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием: данных, свидетельствующих об образовании в гипофизе, не получено. По данным компьютерной томографии (КТ) ОГК от 10.01.2018 выявлены признаки объемного образования верхнего средостения. Учитывая клинические и лабораторные данные, заподозрена АКТГ-продуцирующая НЭО средостения. Выполнена соматостатин-рецепторная скинтиграфия (CPC) всего тела

с ¹¹¹In-DTPA-octreotide (Octreoscan) от 06.02.2018 на томографе General Electric Discovery NM/CT 670. В верхнем средостении слева в проекции тимуса визуализировано округлое образование с четкими ровными контурами неоднородной плотности (35–50 HU) с наличием гиперденсивных включений (до 80 HU) размерами 25×23×23 мм, низкоинтенсивно накапливающее радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП). Выше над указанным образованием паравентрально визуализировано дополнительное образование – лимфатический узел(?) – размерами 12×10×11 мм, не накапливающее РФЛП (рис. 1).

Таким образом, по данным обследований установлен основной диагноз: гиперкортицизм, АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС), НЭО тимуса. При генетическом исследовании мутации в гене *MEN1* не выявлено. Проводили симптоматическую терапию для купирования клинических проявлений гиперкортицизма: гипотензивную терапию, терапию блокаторами стероидогенеза (кетоканазолом) в дозе 400 мг/сут, отмечалась хорошая переносимость препарата.

В феврале 2018 г. выполнено хирургическое лечение в объеме торакоскопии слева, удаления новообразования средостения. Послеоперационный период характеризовался развитием острой надпочечниковой недостаточности, проводилась терапия глюкокортикостероидами.

Выполнены патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования послеоперационного материала, по результатам которых зарегистрирована экспрессия

Информация об авторах / Information about the authors

Карева Мария Андреевна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0003-1320-6561; SPIN-код: 5089-0310

Пржиялковская Елена Георгиевна – канд. мед. наук, доц., врач-эндокринолог, ст. науч. сотр., зав. отд.-нием нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-9119-2447; SPIN-код: 9309-3256

Дегтярев Михаил Владимирович – врач-радиолог, зав. отд.-нием радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-5652-2607; SPIN-код: 7725-7831

Пикин Олег Валентинович – д-р мед. наук, зав. торакальным хирургическим отд.-нием МНИИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-6871-6804; SPIN-код: 2381-5969

Maria A. Kareva – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0003-1320-6561; SPIN code: 5089-0310

Elena G. Przhlyakovskaya – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0001-9119-2447; SPIN code: 9309-3256

Mikhail V. Degtiarev – Department Head, Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0001-5652-2607; SPIN code: 7725-7831

Oleg V. Pikin – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-6871-6804; SPIN code: 2381-5969

Рис. 1. СРС и однофотонная эмиссионная КТ с рентгеновской компьютерной томографией с ^{111}In -DTPA-octreotide (Octreoscan). Образование тимуса с признаками накопления РФЛП (стрелка).
Fig. 1. Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) and single-photon emission computed tomography with X-ray computed tomography with ^{111}In -DTPA-octreotide (Octreoscan). Thymus mass with signs of increased radiopharmaceutical uptake (arrow).

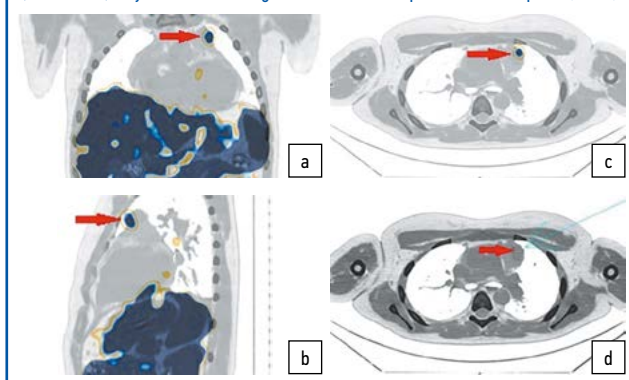


Рис. 2. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE. Рецидив НЭО тимуса, образования с признаками накопления РФЛП (стрелка). Один из очагов (b) – без признаков накопления РФЛП (стрелка).
Fig. 2. PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-TATE. Recurrence of a neuroendocrine tumor of the thymus; a mass with signs of increased radiopharmaceutical uptake (arrow). One of the lesions (b) has no signs of increased radiopharmaceutical uptake (arrow).



нейроэндокринных маркерах клеток опухоли: хромогранин А, синаптофизин, CD56, АКТГ, а также в клетках опухоли обнаружена экспрессия рецепторов к соматостатину 5-го типа (+++) и в единичных клетках – 2-го типа (до 5% клеток, +). Популяция пролиферирующих клеток в опухоли распределяется неравномерно, достигая в «горячих» точках 26–31% (индекс варьирует в пределах 11,7–31%). Средний индекс пролиферативной активности Ki-67 в «горячих» точках – 28,2%. Пациенту установлен диагноз атипичного АКТГ-продуцирующего карциноида тимуса, по степени злокачественности пограничный с нейроэндокринной карциномой.

Адьювантную терапию (АТ), в том числе биотерапию аналогами соматостатина, не проводили. В дальнейшем пациент находился под наблюдением с регулярным лабораторным и инструментальным контролем.

В августе 2018 г. при контрольном обследовании по данным КТ ОГК заподозрен структурный рецидив заболевания при отсутствии лабораторных данных, свидетельствующих о рецидиве гиперкортицизма. Повторно выполнена СРС, по результатам которой в нижней трети шеи над яремной вырезкой выявлено мягкотканое образование с нечеткими неровными контурами и единичный верхний паратрахеальный лимфатический узел, которые также визуализировались по данным КТ без признаков накопления РФЛП. Торакальными хирургами рекомендовано выполнение повторного хирургического лечения. Однако, учитывая иммуногистохимические характеристики первичной опухоли – индекс Ki-67 до 31%, по степени злокачественности граничащий с нейроэндокринной карциномой, выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, так как эти данные могли изменить тактику лечения пациента в пользу более агрессивного лечения с применением современных подходов ХТ, дистанционной лучевой терапии, а также с целью исключения диссеминации процесса перед проведением повторного хирургического лечения. По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ от 27.09.2018 в нижнейшейном отделе, впереди от трахеи ниже уровня щитовидной железы, выявлено мягкотканое образование с нечеткими контурами неправильной формы, примерными размерами 27×22×38 мм, гиперфиксацией РФЛП SUV_{max} до 4,0; плотность образования на нативном КТ – до 32 HU, после контрастирования увеличивалась до 42. Верхний правый паратрахеальный лимфатический узел был размером 14×9 мм, с гиперфиксацией РФЛП SUV_{max} 3,7. Принято решение о повторном оперативном лечении в октябре 2018 г. в объеме торакоскопии – удалении образования средостения.

По результатам патоморфологического исследования послеоперационного материала получена ткань вилочковой железы нормального гистологического строения.

Принимая во внимание объем проведенного лечения, результаты гистологического исследования, свидетельствующие об отсутствии данных о наличии злокачественного процесса, от дополнительного лечения принято решение отказаться.

Каждые 6 мес проводили оценку ремиссии гиперкортицизма – уровень кортизола в суточной моче, АКТГ крови оставались в рамках референсных значений, что подтверждало эукортицизм и ремиссию АКТГ-ЭС. Исследовались уровни хромогранина А, нейронспецифической енолазы для подтверждения отсутствия прогрессирования НЭО тимуса, результаты хромогранина А – в рамках референсных значений, высоконормальные уровни нейронспецифической енолазы. В мае 2022 г. при КТ ОГК выявлен очаг в S_{VI} левого легкого, частично кальцинированная структура в переднем средостении слева, при сравнении с результатами КТ от 2019 г. отмечалась динамика в виде появления кальцинатов в структуре, однако при контроле в ноябре 2022 г. – размеры образования без динамики.

В июле 2023 г. пациент отметил ухудшение общего самочувствия, появление стрий на внутренней поверхности бедер, ягодицах, одутловатость лица, увеличение массы тела на 12 кг за 6 мес, повышение артериального давления до 164 и 90 мм рт. ст. По данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE (рис. 2) от 27.09.2023 выявлено наличие патологической ткани с гетерогенной невысокой активностью ^{68}Ga -DOTA-TATE в средостении, корне левого легкого, узловом образовании вдоль костальной плевры (в S_{III}) слева и в парамедиастинально расположенном очаговом образовании по межреберной плевре слева.

Лабораторно в ноябре 2023 г. подтвержден рецидив АКТГ-ЭС: повышение кортизола крови вечером составляло до 359,1 нмоль/л (64–327), кортизол в слюне вечером – 22,26 нмоль/л (0,5–9,65), кортизол в суточной моче – 992 нмоль/сут (100–379), АКТГ в крови вечером – 130,1 пг/мл (2–25,5) и АКТГ утром – 110,1 пг/мл (7,2–63,3). Сохранился повышенный уровень нейронспецифической енолазы – 28,50 нг/мл (<16,30), хромогранин А – 1,48 нг/мл (норма – до 10).

Проведена КТ ОГК с контрастным усилением: впервые выявлены объемные образования в области корня левого легкого размерами 31×29×36 мм, по латеральному контуру легочного ствола и левой легочной артерии – 11×18×17 мм, субплеврально в S_{III} левого легкого – размерами 22×6×19 мм. Сохраняются очаг в S_{VI} левого легкого размерами 13×8×7 мм (небольшое увеличение размеров), частично кальцинированная структура в переднем средостении слева размерами 4,5×10 мм (при сравнении с данными КТ ОГК от 12.04.2023 размеры и структура – прежние).

С целью контроля гиперкортицизма и предупреждения потенцирования вторичных осложнений инициирована терапия аналогами соматостатина (ланреотид пролонгированного действия 120 мг 1 раз в 28 дней), выполнено 2 инъекции. Инъекции перенес удовлетворительно, однако, учитывая отсутствие динамики уровня кортизола в суточной моче от середины декабря 2023 г. – 1033 нмоль/л (норма – до 485), к терапии добавлен кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, на фоне чего пациент отмечал уменьшение отека, снижение

массы тела, препарат отменен в периоперационный период. Онкоконсилиум принял решение о проведении оперативно-го лечения, которое выполнено 26.12.2023 в объеме анатомической резекции языковых сегментов слева, резекции диафрагмального нерва, медиастинальной лимфаденэктомии, удаления образований ОГК, пликаций диафрагмы. В послеоперационный период развилась вторичная надпочечниковая недостаточность, что говорит о достижении ремиссии АКТГ-ЭС: кортизол утром – 47,34 нмоль/л, АКТГ утром в динамике месяца после операции: с 21,79 до 40 пг/мл (7,2–63,3), инициирована терапия глюкокортикоидами с последующим снижением дозы и планированием отмены.

Выполнены патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования послеоперационного материала, по результатам которых подтверждены множественные фокусы роста атипичного карциноида с понижением дифференцировки с очагами интраальвеолярного распространения и инвазии плевры. В опухолевом росте отмечается умеренное количество некрозов, определяется 27 митозов на 2 мм². В клетках опухолевой ткани выявлена положительная экспрессия синаптофизина, хромогранина А, CD56, индекс пролиферативной активности Ki-67 – 25%. В 1 из 5 внетригрудных лимфатических узлов отмечается метастаз опухоли аналогичного строения.

По решению онкологического консилиума рекомендовано проведение полихимиотерапии (6 курсов) по схеме: этопозид 100 мг/м² внутривенно в 1–3-й день + цисплатин 75 мг/м² внутривенно в 1-й день или карбоплатин AUC 5 внутривенно в 1-й день каждые 3 нед. В дополнение – продолжение биотерапии аналогами соматостатина пролонгированного действия, октреотид 30 мг внутримышечно или ланреотид 120 мг подкожно 1 раз в 28 дней в течение 6 мес.

Обсуждение

Карциноиды тимуса, как правило, имеют неблагоприятный прогноз ввиду инвазивного роста, высокой частоты местных рецидивов и отдаленного метастазирования. В анализе C. Moran и соавт. более чем у 70% пациентов в течение 5 лет после постановки диагноза развились местные или отдаленные метастазы [10]. Основными прогностическими факторами, влияющими на риск послеоперационного рецидива, являются полнота хирургической резекции/резектабельность, стадия опухоли, гистологическая степень злокачественности (индекс пролиферативной активности) и размер опухоли.

В соответствии с рекомендациями National Comprehensive Cancer Network в случае резектабельности опухоли I этапом лечения является хирургическое [11]. Необходима полная хирургическая резекция для локализованных карциноидов тимуса, так как прогноз для пациентов с НЭО тимуса был благоприятным с макроскопически-полной резекцией опухоли [12]. По данным литературы, отдаленные метастазы в легкие и кости более распространены, чем местные рецидивы, так же как при НЭО легких [10, 13].

В многоцентровом исследовании N. Ose и соавт. [12] АТ проводили 10 из 28 пациентов, причем у 9 пациентов в итоге выявлен рецидив, поэтому остается неизвестным, является ли такая терапия эффективной. Общая выживаемость существенно не различалась между группами пациентов с проведением АТ и без таковой, выживаемость без прогрессирования была лучше у пациентов, которые не подвергались дополнительному лечению. Считается, что пациенты, получавшие АТ, были с более распространенными формами заболевания. Однако у всех этих больных выявлялось отдаленное метастазирование, а не местный рецидив. Напротив, за последний 10-летний период ни один из пациентов не получал послеоперационную ХТ, так как эффективность остается спорной.

Таким образом, терапевтические подходы к лечению карциноида тимуса в настоящее время весьма ограничены. В 1-й линии терапии, при распространенных дифференцированных опухолях, применяются платин-содержащие цитостатические препараты в различных комбинациях (цисплатин, карбоплатин, паклитаксел, темозоломид, капецитабин, этопозид) с частичным ответом в 29–38% случаев [14]. Имеются

Таблица 1. Генетические мутации и ТП при НЭО тимуса
Table 1. Genetic mutations and targeted drugs in thymic neuroendocrine tumor

Мутация	ТП	Мутация	ТП
<i>NTRK1</i>	Энтретиниб, лорлатиниб	<i>RET</i>	Иматиниб, эрдафитиниб, селперкатиниб, пралсетиниб
<i>ATM</i>	Олапариб, талазопариб, нирапариб, рукапариб	<i>ROS1</i>	Церитиниб, кризотиниб, DS-6051b, энтретиниб, лорлатиниб, репонтретиниб
<i>CDKN2A/B</i>	Абемациклиб, рибоциклиб, палбоциклиб	<i>BRAF</i>	Дабрафениб, дабрафениб + траметиниб, вемурафениб, левнатиниб
<i>NOTCH3, SPEN, NOTCH1/2, AL101, EP300</i>	Бронтиктуцумаб	<i>FGFR4</i>	Понатиниб, левнатиниб, эрдафитиниб, пемигатиниб, инфигратиниб
<i>TSC1/2</i>	Эверолимус, темсирилимус	<i>MET</i>	Кабозантиниб, кризотиниб, бригатииниб, фосаматиниб, тепотиниб, тивозаниб, амивантамаб
<i>mTOR</i>	Эверолимус, темсирилимус	<i>ALK</i>	Кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригатииниб, фосаматиниб, лорлатиниб, гилтеритиниб, энсартиниб
<i>RICTOR</i>	Эверолимус, темсирилимус	<i>HRAS</i>	Траметиниб, слуметиниб, салирасиб, типифарниб
<i>STK11</i>	Талазопариб + авелумаб, бемцентиниб	<i>ERBB2</i>	Лаплатиниб, трастузумаб, пертузумаб, афатиниб, бригатииниб, фосаматиниб, занубрутиниб, тукатиниб, маргетуксимаб, адо-трастузумаб эмтанзин, нератиниб
<i>JAK2</i>	Руксолитиниб, тофацитиниб, барицитиниб, фосаматиниб, федратиниб, энтретиниб, занубрутиниб, пралсетиниб	<i>FGFR3</i>	Пазопаниб, понатиниб, левнатиниб, нинтеданиб, фосаматиниб, эрдафитиниб, пемигатиниб, селперкатиниб, инфигратиниб
<i>KIT</i>	Сорафениб, иматиниб, дазатиниб, сунитиниб, нилотиниб, пазопаниб, мидостаурин, регорафениб, понатиниб	<i>IGF1R</i>	Мекасермин, тепротумумаб, бригатииниб, соматрем
<i>KRAS</i>	Соторасиб	–	–

некоторые данные об эффективности пептид-рецепторной терапии с ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, ²¹²Pb-DOTAMTATE, ¹⁷⁷LuDOTA-EB-TATE, ⁹⁰Y-DOTATATE при НЭО различных локализаций, однако опыт применения их в отношении НЭО тимуса ограничен. В настоящее время идут клинические исследования препаратов в качестве 2-й линии терапии при прогрессировании после ХТ. Эверолимус продемонстрировал обнадеживающие результаты как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в отдельных сообщениях с клиническими случаями [14–16], сейчас обсуждается в качестве кандидата для 1-й линии терапии пациентов с НЭО тимуса. Ингибиторы ангиогенеза, такие как сунитиниб и пазопаниб, привели к контролю заболевания в контексте НЭО в 85% случаев с достижением выживаемости без прогрессирования в 10 мес [17, 18].

Оптимальным подходом в лечении онкологических заболеваний является поиск таргетного препарата (ТП) в зависимости от мутационного профиля опухоли. Многообещающие результаты продемонстрировали S. Wang и соавт., проведя секвенирование 47 опухолей тимуса, включая НЭО тимуса [19]. Авторы изучили наиболее распространенные генетические изменения опухолей и ведущие сигнальные пути, сопоставив их с имеющимися в онкологической практике ТП (табл. 1). Полученные данные открывают новые возможности для поиска таргетных мутаций у пациентов с распространенными формами НЭО тимуса, позволяя подобрать

оптимальные препараты с минимизацией риска системных побочных эффектов.

Помимо структурного рецидива важным аспектом в выживаемости таких пациентов является контроль гиперкортицизма и его вторичных проявлений. Длительно декомпенсированный гиперкортицизм ассоциирован с нарушениями ритма сердца вследствие выраженной гипокалиемии, тяжело контролируемой артериальной гипертензией, повышенным риском тромбозов, нарушениями углеводного обмена и угнетением иммунитета с развитием вторичных инфекционных осложнений. Распространенной практикой является назначение аналогов соматостатина длительного действия с целью коррекции гиперкортицизма и получения минимального противоопухолевого эффекта, однако эффективность данной терапии при различных вариантах АКТГ-ЭС, как правило, оказывается невысокой, и быстро наблюдается ускользание эффекта. Интересным является клинический случай, в котором ремиссия АКТГ-ЭС была достигнута при применении сорафениба. Несмотря на то, что АКТГ-продукция наблюдалась в сочетании с медуллярным раком, авторы предполагают, что сорафениб имеет прямое действие на регуляцию кортизола через воздействие на экспрессию мРНК *POMC*, *MAKP*-сигнальный путь и регуляцию АКТГ-активируемых *sAMP/РКА* [20].

Применение лучевой терапии также остается спорным у пациентов с распространенной стадией НЭО тимуса, по данным R. Miyata и соавт., данное вмешательство, наоборот, ассоциировалось с худшим прогнозом [21].

Заключение

В данном клиническом случае после первичного хирургического лечения не была проведена АТ ввиду локализованности процесса, полной резекции опухоли (R0), индекса Ki-67<55%, визуализации соматостатиновых рецепторов при СРС в опухоли, а также отсутствия убедительных данных о ее эффективности при данном виде опухолей по данным большинства исследований [11]. Учитывая развитие надпочечниковой недостаточности в исходе хирургического лечения и длительный период ремиссии гиперкортицизма, биотерапия аналогами соматостатина не проводилась. Повторное оперативное вмешательство у этого пациента через 6 мес после первичного могло быть отложено с учетом регулярного динамического наблюдения, так как по результатам молекулярной визуализации (СРС с однофотонной эмиссионной КТ с ренгеновской компьютерной томографией и ПЭТ/КТ ¹⁸F-ФДГ) получены данные, свидетельствующие больше в пользу нормальной ткани тимуса, а не местного рецидива опухоли.

Рецидив выявлен спустя 67 мес после оперативного лечения (февраль 2018 г.). В связи с молодым возрастом пациента, технической возможностью проведения радикальной резекции очагов опухоли, а также принимая во внимание длительное сохранение ремиссии после предыдущего хирургического лечения, принято решение о проведении повторного оперативного вмешательства, в результате которого удалось достичь купирования гиперкортицизма. В исходе хирургического лечения развилась вторичная надпочечниковая недостаточность, в связи с чем была назначена заместительная терапия глюкокортикостероидами.

Учитывая ограниченные данные об эффективности АХТ в данной когорте пациентов, дальнейшая тактика остается дискуссионной. Требуется четкое взвешивание риска и потенциальной пользы от ХТ. Учитывая агрессивные характеристики опухоли на момент рецидива: снижение дифференцировки с очагами интраальвеолярного распространения и инвазии костальной плевры, положительный край резекции опухоли, по решению онкологического консилиума пациенту рекомендовано проведение 6 курсов АХТ. Альтернативной тактикой могло быть выбрано активное наблюдение и выжидательный подход до момента рецидива в случае медленно растущей опухоли [22], с проведением расширенного молекулярно-генетического исследования для поиска иных возможностей для таргетной терапии с потенциально большей эффективностью. На момент публикации статьи продолжается активное наблюдение за пациентом; в случае клиничко-лабораторного рецидива гиперкортицизма будут рассматриваться варианты назначения блокаторов стероидогенеза и, возможно, молекулярно-генетически обоснованной таргетной терапии.

Ввиду орфанности НЭО тимуса трудно адекватно оценить эффективность существующих методов лечения и выбрать оптимальный вариант терапии. Представленный клинический случай акцентирует внимание на необходимости сбора и обобщении информации по лечению и наблюдению большего числа пациентов с атипичными карциноидами тимуса, а также применения омиксных технологий для разработки новых, более эффективных, методов диагностики, лечения и наблюдения данной категории 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.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Informed consent for publication. The authors obtained the written consent of the patient's legal representatives for the analysis and publication of medical data and photographs.

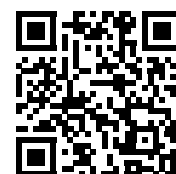
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80(Suppl. 1):3-7. DOI:10.1159/000080731
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-72. DOI:10.1200/JCO.2007.15.4377
3. Gaur P, Leary C, Yao JC. Thymic neuroendocrine tumors: A SEER database analysis of 160 patients. *Ann Surg*. 2010;251(6):1117-21. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181dd4ec4
4. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011. DOI:10.1210/jc.2012-1230
5. Jia R, Sulentic P, Xu JM, et al. Thymic neuroendocrine neoplasms: Biological behaviour and therapy. *Neuroendocrinology*. 2017;105(2):105-14. DOI:10.1159/000472255
6. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, et al. Ectopic Cushing syndrome: A 10-year experience from a tertiary care center in Southern India. *Endocr Pract*. 2017;23(8):907-14. DOI:10.4158/EP161677

7. Neary NM, Lopez-Chavez A, Abel BS, et al. Neuroendocrine ACTH-producing tumor of the thymus – Experience with 12 patients over 25 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2223–30. DOI:10.1210/jc.2011-3355
8. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(2):117–26. DOI:10.1007/s11154-010-9139-z
9. Баранова О.Д., Румянцев П.О., Слэшук К.Ю., Петров Л.О. Радионуклидная визуализация и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями. *Эндокринная хирургия*. 2018;11(4):178–90 [Baranova OD, Roumiantsev PO, Slashchuk KY, Petrov LO. Radionuclide imaging and therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrine Surgery*. 2017;11(4):178–90 (in Russian)]. DOI:10.14341/serg9572
10. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus: A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(1):100–10. DOI:10.1309/3PDN-PMT5-EQTM-H0CD
11. Shah MH, Goldner WS, Benson AB, et al. Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2021. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2021;19(7):839–67. DOI:10.6004/jnccn.2021.0032
12. Ose N, Maeda H, Inoue M, et al. Results of treatment for thymic neuroendocrine tumours: multicentre clinicopathological study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(1):18–24. DOI:10.1093/icvts/ivx265
13. Wick MR, Scheithauer BW, Weiland LH, et al. Primary thymic carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):613–30. DOI:10.1097/00000478-198210000-00003
14. Lau J, Ioan Cvasciuc T, Simpson D, et al. Continuing challenges of primary neuroendocrine tumours of the thymus: A concisereview. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(12):2360–8. DOI:10.1016/j.ejso.2022.07.017
15. Lang M, Hackert T, Anamaterou C. Long-term effect of everolimus in recurrent thymic neuroendocrine neoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(5):744–51. DOI:10.1111/cen.14572
16. Yliaska I, Tokola H, Ebeling T, et al. Thymic neuroendocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrine*. 2022;77(3):527–37. DOI:10.1007/s12020-022-03099-4
17. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3403–10. DOI:10.1200/JCO.2007.15.9020
18. Pulido GE, Castellano DE, Garcia-Carbonero R, et al. PAZONET: Results of a phase II trial of pazopanib as a sequencing treatment in progressive metastatic neuroendocrine tumors (NETs) patients (pts), on behalf of the Spanish task force for NETs (GETNE) – NCT01280201. *J Clin Oncol*. 2012;30(15 Suppl.):4119. DOI:10.1200/jco.2012.30.15_suppl.4119
19. Wang S, Gu Z, Zhu L, et al. Genetic insights into thymic carcinomas and thymic neuroendocrine neoplasms denote prognosis signatures and pathways. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(22):2712–21. DOI:10.1097/CM9.0000000000002852
20. Barroso-Sousa R, Lerario AM, Evangelista J, et al. Complete resolution of hypercortisolism with sorafenib in a patient with advanced medullary thyroid carcinoma and ectopic ACTH (adrenocorticotrophic hormone) syndrome. *Thyroid*. 2014;24(6):1062–6. DOI:10.1089/thy.2013.0571
21. Miyata R, Hamaji M, Omasa M, et al. The treatment and survival of patients with post-operative recurrent thymic carcinoma and neuroendocrine carcinoma: a multicenter retrospective study. *Surg Today*. 2021;51(4):502–10. DOI:10.1007/s00595-020-02102-7
22. Girard N. Neuroendocrine tumors of the thymus: The oncologist point of view. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl. 15):S1491–500. DOI:10.21037/jtd.2017.08.18

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.07.2023, обновление / information update 12.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Изолированный метастаз в кожу головы при оккультном раке молочной железы. Клинический случай

Н.А. Огнерубов^{✉1}, Р.С. Сергеев², А.О. Хижняк³, М.А. Огнерубова³, М.А. Джабраилов^{3,4}

¹Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия;

²ГБУЗ «Областной онкологический клинический диспансер», Пенза, Россия;

³ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия

Аннотация

Злокачественные опухоли остаются серьезной социально-экономической проблемой здравоохранения во всем мире. Среди них рак молочной железы (РМЖ) у женщин занимает 1-е место в структуре заболеваемости и 4-е – смертности. Оккультный РМЖ встречается от 0,1 до 1% среди всех его случаев. При этом варианте метастазы в кожу волосистой части головы наблюдаются крайне редко. В статье представлен случай метастатического поражения кожи волосистой части головы при оккультном РМЖ. Пациентка С., 82 года, обратилась за медицинской помощью по поводу опухоли кожи в теменной области, которую обнаружила сама около 2 лет назад. В последнее время отмечает ее рост, появление локальной алопеции и гиперемии вокруг. Проведено комплексное обследование. При цитологическом исследовании пунктата из опухоли выявлены клетки злокачественного новообразования. По данным маммографии и ультразвукового исследования в молочных железах и лимфатических узлах специфических изменений не выявлено. При спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и органов брюшной полости признаков опухоли не обнаружено. Выполнено оперативное лечение в объеме иссечения. При гистологическом исследовании – в опухоли картина метастаза аденокарциномы. Иммуногистохимическое заключение: клетки опухоли диффузно и сильно экспрессируют рецепторы эстрогенов, диффузно и слабо – рецепторы прогестерона, сильно и очагово-диффузно – раковый эмбриональный антиген (СЕА), а также антиген эпителиальной мембраны (ЕМА). Индекс пролиферативной активности Ki-67 – менее 20%, Her2-neu 0. Учитывая морфологию и данные иммуногистохимического исследования, имеет место метастаз РМЖ, молекулярно-биологический вариант – люминальный тип А. При скантинграфии костей скелета – метастатическое поражение отсутствует. Установлен диагноз: оккультная форма РМЖ, стадия IV cTxN0M1, метастаз в кожу волосистой части головы. Назначена гормонотерапия ингибиторами ароматазы. При динамическом наблюдении на протяжении 6 мес признаков возврата заболевания нет. Изолированное метастазирование в кожу волосистой части головы при оккультном РМЖ является чрезвычайно редким явлением. Практическим врачам необходимо помнить о таком варианте отдаленного метастазирования злокачественных опухолей, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: рак молочной железы, оккультная форма, метастазы в кожу головы, хирургическое лечение, гормонотерапия

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Сергеев Р.С., Хижняк А.О., Огнерубова М.А., Джабраилов М.А. Изолированный метастаз в кожу головы при оккультном раке молочной железы. Клинический случай. Современная Онкология. 2024; 26(1):112–117. DOI: 10.26442/10.26442/18151434.2024.1.202655

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Метастатическое течение болезни является 2-й по значимости причиной смерти от рака среди женщин во всем мире.

Более 50 лет назад в литературе появились сообщения о метастатическом поражении кожи при ряде солидных новообразованиях, свидетельствующие о поздней стадии опухолевого процесса [1].

Наиболее частыми отдаленными метастазами рака молочной железы (РМЖ) являются кожа, легкие, печень, лимфатические узлы и головной мозг. Chou C.S. и соавт. (2007 г.) выявили внутрикожные метастатические опухоли с поражением волосистой части головы в 12,8% наблюдений. Причем в структуре первичных опухолей рак легкого оказался наиболее распространенным,

затем рак толстой кишки – 11,6%, новообразования печени и молочной железы – по 7,8%. В то же время вторичные опухоли без выявленного первичного очага составили 29,4% [2].

Среди вариантов рака молочной железы выделяют оккультный. Клинически он характеризуется различными метастатическими проявлениями при отсутствии первичного очага, который не диагностируется объективно, включая ряд методов медицинской визуализации. Чаще всего поражаются подмышечные и надключичные лимфатические узлы. На его долю приходится от 0,1 до 1% всех случаев РМЖ [3–5]. Медиана возраста пациентов составляет 55 лет [3, 6, 7].

Природа его возникновения неизвестна. Некоторые авторы предполагают, что источником развития оккультной

Информация об авторах / Information about the authors

Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии и урологии Пензенского ИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592

Сергеев Руслан Сергеевич – врач-онколог ГБУЗ ООКД (г. Пенза). E-mail: ruslann777@mail.ru; ORCID: 0009-0000-2832-0557

Хижняк Алексей Олегович – врач-онколог ГБУЗ ТООКД. E-mail: dr.hizhnyak@yandex.ru; ORCID: 0009-0001-8229-2179

Огнерубова Марина Александровна – врач-онколог ГБУЗ ТООКД. E-mail: gostyaeva.m.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0576-5451

Джабраилов Магомед Ахмедович – канд. экон. наук, доц. ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», сотр. ГБУЗ ТООКД. E-mail: magomedrambler@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4360-8329

Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), 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; SPIN code: 3576-3592

Ruslan S. Sergeev – oncologist, Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ruslann777@mail.ru; ORCID: 0009-0000-2832-0557

Aleksej O. Hizhnyak – oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: dr.hizhnyak@yandex.ru; ORCID: 0009-0001-8229-2179

Marina A. Ognerubova – oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: gostyaeva.m.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0576-5451

Magomed A. Dzhabrailov – Cand. Sci. (Econom.), Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Derzhavin Tambov State University. E-mail: magomedrambler@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4360-8329

Isolated metastasis to the scalp in occult breast cancer: a clinical case

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Ruslan S. Sergeev², Aleksey O. Hizhnyak³, Marina A. Ognerubova³, Magomed A. Dzhabrailov^{3,4}

¹Penza Institute for Advanced Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia;

²Regional Oncological Clinical Dispensary, Penza, Russia;

³Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;

⁴Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia

Abstract

Malignancies remain a serious socio-economic health problem worldwide. Among them, breast cancer (BC) in women ranks 1st in the structure and 4th in mortality. Occult breast cancer accounts for 0.1 to 1% of all BC. In this type, metastases to the scalp are extremely rare. This article presents a case of metastatic lesion of the scalp in occult breast cancer. Patient S., 82 years old, presented with a skin tumor in the parietal region, which she noticed about 2 years ago. It has grown recently, with local alopecia and hyperemia around the lesion. A comprehensive examination was performed. Cytology of the punctate showed malignant cells. Mammography and ultrasound showed no specific changes in the breast and lymph nodes. Spiral computed tomography of the chest and abdomen showed no signs of tumor. The lesion was surgically removed. Histological examination revealed adenocarcinoma metastasis. Immunohistochemical examination revealed tumor cells with diffuse and strong expression of estrogen receptors, diffuse and weak expression of progesterone receptors, strong and focal-diffuse expression of cancer embryonic antigen (CEA), and epithelial membrane antigen (EMA). The proliferative activity index of Ki-67 was less than 20%, Her2-neu 0. Considering the morphology and immunohistochemical data, the lesion was a metastasis of breast cancer with a luminal type A molecular biological variant. Skeletal bone scintigraphy revealed no metastatic lesions. The patient was diagnosed with an occult type of breast cancer, stage IV cTxN0M1, with metastasis to the scalp. Hormone therapy with aromatase inhibitors was administered. There were no signs of recurrence during the follow-up for 6 months. Isolated scalp metastasis in occult breast cancer is extremely rare. Practitioners should consider this type of distant metastasis of malignancies in differential diagnosis.

Keywords: breast cancer, occult type, scalp metastases, surgical treatment, hormone therapy

For citation: Ognerubov NA, Sergeev RS, Hizhnyak AO, Ognerubova MA, Dzhabrailov MA. Isolated metastasis to the scalp in occult breast cancer: a clinical case. Journal of Modern Oncology. 2024;26(1):112–117. DOI: 10.26442/10.26442/18151434.2024.1.202655

формы РМЖ является эктопированная ткань молочной железы в подмышечных лимфатических узлах. Поэтому чаще всего она проявляется их метастатическим поражением при отсутствии первичного очага [8].

РМЖ является одним из наиболее частых первичных опухолей, которые метастазируют в кожу. Клиническая картина метастатических опухолей кожи разнообразная, что вызывает определенные трудности при проведении дифференциальной диагностики, поскольку она весьма схожа с другими злокачественными, а порой доброкачественными новообразованиями.

Наиболее распространенным внешним проявлением внутрикожных метастазов являются плотные узелки различных размеров, бляшек, папул с ограниченной подвижностью, экзофитного характера [9, 10]. Более редко они могут иметь вид язвы. Чаще всего данные новообразования располагаются в коже грудной и передней брюшной стенки, а также конечностях [4]. Реже – на спине, ягодичной и перианальной области и веках [9].

Причем изолированные отдаленные метастазы в кожу волосистой части головы являются редким проявлением оккультного варианта опухоли с диапазоном колебаний от 0,7 до 2%, составляя в среднем 0,9% [1, 11].

Внутрикожные метастазы РМЖ имеют более благоприятный прогноз, чем аналогичные при других солидных опухолях.

Большинство публикаций, посвященных оккультной форме РМЖ с внутрикожными метастазами волосистой части головы, при отсутствии первичного очага касаются описания отдельных случаев [3, 11–13].

Мы наблюдали больную с метастатическим поражением кожи волосистой части головы как первое проявление оккультного варианта РМЖ.

Клинический случай

Пациентка С., 82 года, обратилась за медицинской помощью с жалобами на наличие опухоли кожи головы в теменной области справа. Впервые она обнаружила ее случайно,

около 2 лет назад. В последнее время стала отмечать увеличение размеров и периодическое появление жжения вокруг опухоли. При объективном исследовании в теменной области справа в толще кожи имеется узел размером 2,5×2 см, слегка возвышающийся над ее поверхностью с венчиком гиперемии вокруг. Подвижность ограничена, при пальпации безболезненный. Затылочные, шейные и околоушные лимфоузлы не пальпируются. Подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон 0,8×0,5 см, эластической консистенции, подвижные.

При ультразвуковом исследовании молочных желез и лимфатических узлов очаговой патологии и изменений в лимфоузлах не выявлено.

Произведена тонкоигольная биопсия образования. При цитологическом исследовании обнаружены клетки злокачественной опухоли. Клинически у больной метастазы в кожу без выявленного первичного очага. С целью поиска первичной опухоли проведено комплексное обследование. При пальпации молочных желез очаговой патологии не обнаружено.

Выполнена маммография. Плотность молочной железы – тип А по Ас R. На фоне фиброзно-жировой инволюции узловых образований и скопления микрокальцинатов не дифференцируются. Аксилярная область с обеих сторон без патологии. BI-RADS 1 (рис. 1).

По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки очаговой патологии не выявлено. Выполнена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением. Данных за специфический процесс не обнаружено. Установлен диагноз – солитарный метастаз в кожу головы без выявленного первичного очага.

Произведено хирургическое лечение в объеме иссечения. При гистологическом исследовании: фрагмент кожи с опухолевым узлом в дерме с четкими границами, не связанный с эпидермисом. Опухоль удалена в пределах здоровых

Рис. 1. Больная С., 82 года, маммография: а – краниокаудальная проекция; б – медиолатеральная проекция. Кожа молочных желез не утолщена, сосок не втянут. Плотность молочной железы тип А по АCR. На фоне фиброзно-жировой инволюции узловые образования не дифференцируются. BI-RADS 1.

Fig. 1. Patient S., 82 y.o., mammography: a – craniocaudal view; b – mediolateral view. The skin of the mammary glands is not thickened, and the nipple is not retracted. Type A breast density according to ACR. Fibrous-fatty involution with no nodular masses was observed. BI-RADS 1.

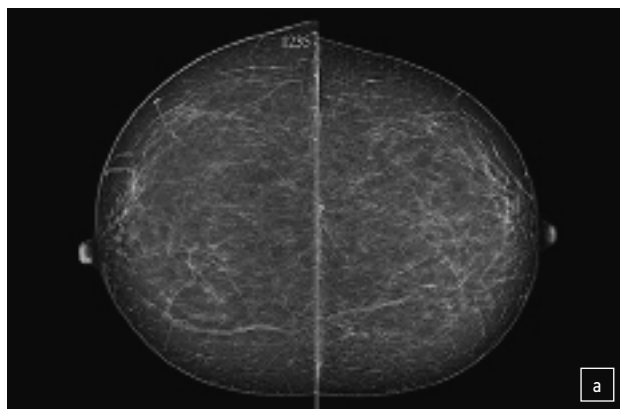


Рис. 2. Гистологическое исследование операционного материала. Рост злокачественной опухоли преимущественно железистого строения с участками альвеолярного. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$.

Fig. 2. Histological examination of the surgical specimen. A malignant tumor with predominantly glandular structure and areas of alveolar structure. Hematoxylin and eosin staining, $\times 10$.

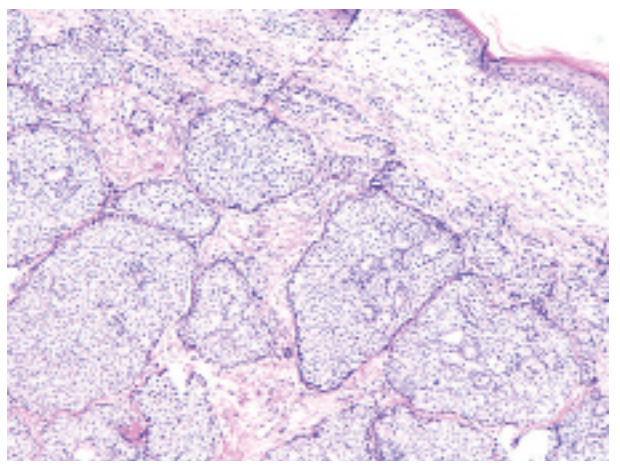
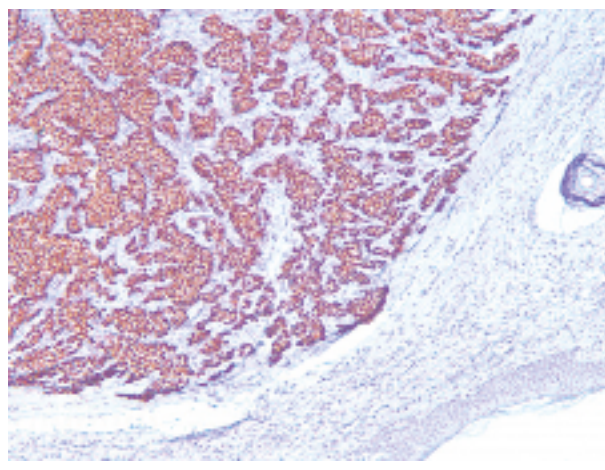


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование операционного материала. Диффузная сильная ядерная экспрессия ER в клетках опухоли, $\times 10$.

Fig. 3. Immunohistochemical examination of the surgical specimen. Diffuse strong nuclear ER expression in tumor cells, $\times 10$.



тканей. Она имеет преимущественно железистое строение с участками альвеолярного (рис. 2). При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли сильно и диффузно экспрессируют рецепторы эстрогенов – ER (рис. 3), слабо и диффузно рецепторы прогестерона (рис. 4), а также сильно и очагово-диффузно раково-эмбриональный антиген – СЕА (рис. 5) и антиген эпителиальных мембран (ЕМА). Индекс пролиферативной активности Ki67 менее 20% (рис. 6), а рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа Her2 – отрицательный. Опухоль не экспрессирует цитокина-тины СК 5/6, Р63 и маммаглобин.

Молекулярно-биологический вариант опухоли – люминальный тип А. выполнена скантинграфия костей скелета. Признаков специфического поражения нет. Установлен окончательный диагноз: РМЖ стадия IV cTxN0M1, изолированный метастаз в кожу волосистой части головы, оккультный вариант. Учитывая распространенность опухолевого процесса, возраст, молекулярно-биологический вариант опухоли, больной назначены ингибиторы ароматазы. Осмотрена через 6 мес, признаков возврата заболевания нет.

Приведенный случай свидетельствует о возможном метастазировании оккультного РМЖ в кожу волосистой части головы. При постановке диагноза, включая проведение дифференциального, необходимо мультидисциплинарное обследование, среди которых морфологическое и иммуногистохимическое являются основными.

Обсуждение

РМЖ в структуре онкологической заболеваемости у женщин в мире занимает 1-е место. По данным Globocan, в 2022 г. выявлено 2 296 840 новых случаев [14].

Метастатическое поражение кожи является довольно частым симптомом при ряде солидных злокачественных новообразований, в том числе и РМЖ. Среди различных опухолей как причина вторичного внутрикожного поражения РМЖ занимает 1-е место, составляя 25–50% [15, 16].

Внутрикожные метастазы могут являться проявлениями первичного диссеминированного опухолевого процесса на этапе диагностики, и крайне редко это единственный признак злокачественной опухоли [17].

В то же время при наличии в анамнезе РМЖ метастазы в кожу свидетельствуют о прогрессировании опухолевого процесса, который ранее подвергался специальному лечению. Такой вариант РМЖ в клинической практике встречается от 0,3 до 1% среди всех случаев [4].

Однако иногда метастазы в кожу служат первоначальным проявлением скрытой, оккультной формы РМЖ при отсутствии первичного очага, который не определяется методами медицинской визуализации [3, 18, 19].

Среди них метастазы в кожу головы как первичное проявление оккультного РМЖ встречаются крайне редко [11].

По данным К. Huang и соавт. (2020 г.) среди больных оккультным РМЖ наблюдается высокая доля пожилых людей,

Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование операционного материала. Диффузная слабая ядерная экспрессия рецепторов прогестерона в клетках опухоли, $\times 10$.
Fig. 4. Immunohistochemical examination of the surgical specimen. Diffuse weak nuclear expression of progesterone receptors in tumor cells, $\times 10$.

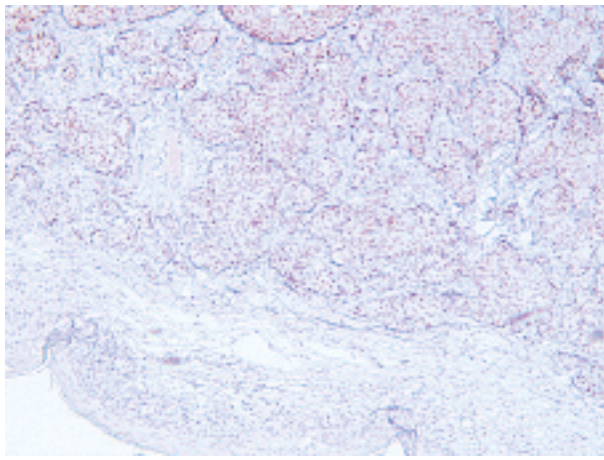
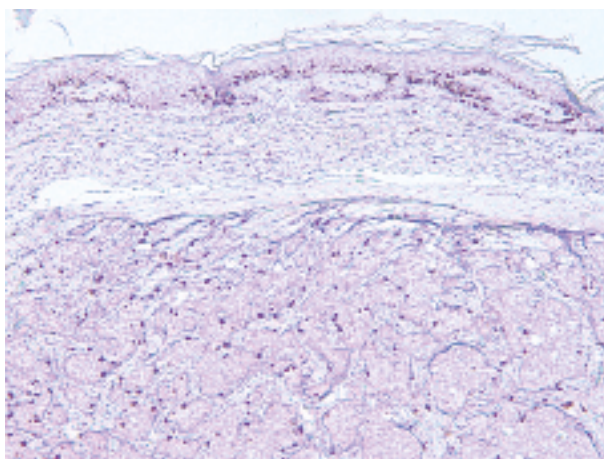


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование операционного материала. Индекс пролиферативной активности Ki-67 менее 20%, $\times 10$.
Fig. 6. Immunohistochemical examination of the surgical specimen. The proliferative activity index Ki-67 was less than 20%, $\times 10$.



большая частота поражений лимфатических узлов, расцениваемая как N2–3, отрицательный рецепторный статус опухоли и положительный рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа. Многофакторный анализ выявил лучшую выживаемость у данной когорты больных [20].

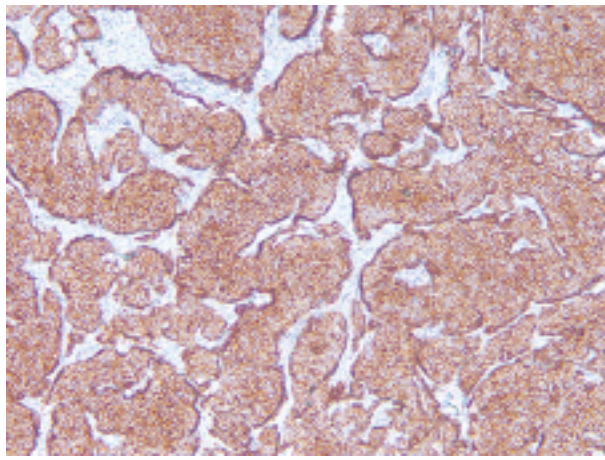
Возраст описанной нами пациентки составил 82 года, который в соответствии с периодизацией Всемирной организации здравоохранения расценивается как старческий.

Клинические метастазы в кожу могут быть представлены в виде узелков различных размеров, бляшек или папул [9, 10]. Они могут располагаться рядом или находиться на расстоянии от первичного очага, чаще всего это грудная стенка, живот, голова и шея. Реже – на спине, ягодичной и перианальной областях, нижних конечностях и веках [9].

Метастаз в кожу затылочной области с алопцией над ним при двустороннем РМЖ описали Т. Kuwayama и соавт. в 2011 г. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании выявлена аденокарцинома, положительная по ER. Назначение летрозоло сопровождалось выраженным эффектом [18].

G. Paolino и соавт (2019 г.) опубликовали результаты систематического анализа по неопластической алопции как редкой формы внутрикожных метастазов при висцеральных опухолях. Они установили, что из 123 больных с неопластической

Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование операционного материала. Диффузно-очаговая сильная ядерная и цитоплазматическая экспрессия CEA, $\times 10$.
Fig. 5. Immunohistochemical examination of the surgical specimen. Diffuse-focal strong nuclear and cytoplasmic expression of CEA, $\times 10$.



алопцией женщины составляли большинство – 53,7%. Чаще всего первичные опухоли локализовались в желудочно-кишечном тракте – 24,4%, затем в молочной железе – 17,9%, почках – 8,1%, легких – 7,3% и щитовидной железе – 7,3%. При этом большая часть опухолей (66,1%) носила одиночный характер [21].

В рассматриваемом случае опухоль представлена плотным безболезненным узлом с ограниченной подвижностью и гнездной алопцией над ней.

Отдаленные внутрикожные метастазы при наличии первичного очага или РМЖ в анамнезе чаще склонны к локализации в области передней поверхности контралатеральной грудной стенки, после чего наблюдается поражение кожи в области головы и шеи, а затем спины и живота [4].

В настоящее время методы медицинской визуализации, традиционно применяемые для диагностики РМЖ при ее occultном варианте, нечувствительны [22].

В представленном наблюдении опухоль в коже волосистой части головы являлась первым и единственным клиническим проявлением РМЖ без выявленного первичного очага, попытка поиска которого с помощью дополнительных методов исследования не увенчалась успехом.

Симптоматика может быть обусловлена отделяемым из раны, если опухоль сопровождается изъязвлением или распадом [23]. В литературе имеются сообщения, что характер кожных проявлений связан с биологическим вариантом РМЖ. Так, для опухолей, положительных по рецепторам гормонов, как правило, характерно изъязвление кожи, а для трижды негативных и Her2-положительных – инфильтрация тканей, а при отсутствии первичного очага развивается эритематозная инфильтрация [24].

Тем не менее по данным иммуногистохимии опухоль кожи у описанной пациентки являлась положительной по рецепторам гормонов и отрицательной по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа HER2, однако клинически она имела форму узла.

При гистологическом исследовании метастатическая опухоль имеет строение инфильтративной протоковой карциномы с уменьшением исходной дифференцировки при наличии первичной опухоли [4].

На этапе постановки диагноза, включая проведение дифференциального, решающее значение имеет биопсия опухоли с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием, поскольку они составляют основу персонализированной терапии.

Положительные реакции на ЕМА, CEA и ER являются ключевыми в определении первичного происхождения РМЖ [1].

Экспрессия P63 служит критерием дифференциальной диагностики метастатических и первичных эпителиальных опухолей придатков кожи [25].

Согласно полученным данным, клетки опухоли диффузно-очагово и сильно экспрессируют ЕМА и СЕА и не содержат антиген Р63, что свидетельствует о первичной опухоли молочной железы.

R. da Costa и соавт. (2021 г.) сообщают о 3 случаях метастатического поражения кожи при оккультном РМЖ, которые они выявили при поиске в международной базе данных PubMed [3].

Стандартных рекомендаций по терапии метастатического поражения кожи волосистой части головы при РМЖ из-за редкости заболевания не существует. Опыт лечения основан лишь на кратких сообщениях литературы [3, 4, 11].

Исходя из степени и характера распространенности опухолевого процесса, они включают все существующие специальные лечебные опции, начиная от локальных методов до комбинации их с таргетной и иммунотерапией с учетом молекулярно-биологических вариантов опухоли и наличия мутаций.

В настоящее время остается спорной роль оперативно-го вмешательства при метастазах опухолей в кожу [16, 26]. Одни авторы избегают хирургического вмешательства, поскольку свидетельствуют о распространенном опухолевом процессе [27]. Другие, наоборот, являются активными сторонниками, так как оно сопровождается благоприятными результатами [28]. В последнее время показано, что сочетание хирургического и системного компонентов ведет к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни [29]. Тем не менее хирургическое вмешательство, особенно при оккультной форме, и отсутствие других проявлений заболевания является основной опцией.

В 2022 г. S. Huang и соавт. опубликовали результаты системного анализа литературы по международной базе данных SCOPUS и MEDLINE за период с 1980 по январь 2022 г., посвященной применению различных методов лечения метастазов РМЖ в кожу. Максимальное количество публикаций – 51, отражали вопросы химиотерапии и применения ингибиторов ароматазы 13 статей. Различные аспекты хирургического лечения освещены в 12 публикациях с участием 50 пациентов [16].

Согласно мнению авторов, хирургический метод лечения как способ локального контроля болезни обоснован только при условии достижения отрицательных краев в препарате. Это возможно в тех случаях, когда метастазы занимают ограниченную площадь, а раневой дефект может быть закрыт с помощью пластических приемов местными тканями. После хирургического вмешательства следует применять адъювантные мероприятия, такие как химиотерапия, гормонотерапия, таргетное и лучевое лечение. Что касается других методов лечения, то их выбор обусловлен распространенностью опухолевого процесса [16].

S. Hu и соавт. (2008 г.) показали, что при внутрикожных метастазах РМЖ без висцеральных поражений 3, 5 и 10-летняя общая выживаемость составила 51, 37 и 11% соответственно. В связи с этим хирургическое вмешательство может быть возможным как вариант лечения с метастазами в пределах кожи [30].

Нами, учитывая наличие изолированного внутрикожного метастаза, пациентке выполнена операция в объеме иссечения опухоли с последующей гормонотерапией ингибиторами ароматазы.

Системная химиотерапия, гормоно- и таргетная терапия являются 1-й линией лечения больных РМЖ с метастазами в кожу при прогрессировании первичного очага и наличии висцеральных метастазов [31].

Выбор метода химиотерапии, таргетной и гормонотерапии зависит от молекулярно-биологического варианта опухоли. Так, при положительных по рецепторам гормонов и отрицательных по рецепторам эпидермального фактора роста

человека 2-го типа Her2 опухолях целесообразно применять ингибиторы CDK 4/6 [32].

Некоторые больные РМЖ с изолированными метастазами в кожу и при отсутствии их во внутренние органы могут иметь благоприятный прогноз и длительную продолжительность жизни. В ряде случаев возможно полное излечение с помощью только таргетной терапии [24].

Оккультный рак также имеет лучший прогноз, включая возможность спонтанной регрессии опухоли и ответ на менее агрессивные лечебные опции [20, 33].

Закключение

Метастазы в кожу волосистой части головы как первоначальное проявление оккультной формы РМЖ относятся к крайне редким случаям. Практическим врачам необходимо знать о таком варианте метастазирования РМЖ. Локальную алопецию следует расценивать как специфический симптом внутрикожного метастазирования при РМЖ. Важное значение для выбора персонализированного лечения имеет диагностический этап с применением всех известных и доступных методов медицинской визуализации. Такой подход обеспечивает мультидисциплинарная команда. Для лечения применяют весь арсенал специальных опций с учетом молекулярно-биологического варианта опухоли.

Мы наблюдали пациентку 82 лет с оккультной формой РМЖ, у которой клинический дебют состоялся в виде изолированного внутрикожного метастаза в теменной области. При комплексном обследовании других проявлений метастатической болезни не выявлено. Выполнено хирургическое лечение. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании опухоли установлен диагноз: метастаз аденокарциномы молочной железы; биологический вариант – люминальный тип А. Назначена длительная гормонотерапия ингибиторами ароматазы. Осмотрена через 6 мес, без признаков прогрессирования.

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. Н.А. Огнерубов – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, окончательное написание рукописи; Р.С. Сергеев – анализ полученных данных, подбор иллюстративного материала; А.О. Хижняк – получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, подготовка рукописи; М.А. Огнерубова – анализ полученных данных; М.А. Джабраилов – анализ полученных данных, подбор иллюстративного материала.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. N.A. Ognerubov – development of the study design, analysis of the data obtained, final writing of the manuscript; R.S. Sergeev – analysis of the data obtained, selection of illustrative material; A.O. Hizhnyak – collection of data for analysis, literature review on the topic of the article, preparation of the manuscript; M.A. Ognerubova – analysis of the data obtained; M.A. Dzhabrailov – analysis of the data obtained, selection of illustrative material.

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

- Prabhu S, Pai SB, Handattu S, et al. Cutaneous metastases from carcinoma breast: the common and the rare. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75:499-502.
- Chiu CS, Lin CY, Kuo TT, et al. Malignant cutaneous tumors of the scalp: a study of demographic characteristics and histologic distributions of 398 Taiwanese patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(3):448-52. DOI:10.1016/j.jaad.2006.08.060
- da Costa REAR, Dos Reis CA, Moura RD, et al. Cutaneous metastasis of occult breast cancer: a case report. *Pan Afr Med J.* 2021;40:23. DOI:10.11604/pamj.2021.40.23.31009
- Giovanna FM, Plutino FM, Turano L, et al. Isolated cutaneous metastasis of scalp in breast cancer: A case-report. *Oncol Radiother.* 2023;17(1):13-7.
- Fayanju OM, Jeffe DB, Margenthaler JA. Occult primary breast cancer at a comprehensive cancer center. *J Surg Res.* 2013;185(2):684-9. DOI:10.1016/j.jss.2013.06.020
- Di Chio F, Santangelo G, Fiorentino F, et al. Occult breast cancer in a female with benign lesions. *J Cancer Res Ther.* 2019;15(5):1170-2.
- Kaklamani Kaklamani VV, Gradishar WW, Waltham; 2022. UpToDate. Axillary node metastases with occult primary breast cancer.
- Terada M, Adachi Y, Sawaki M, et al. Occult breast cancer may originate from ectopic breast tissue present in axillary lymph nodes. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;172(1):1-7. DOI:10.1007/s10549-018-4898-4
- Moore S. Cutaneous metastatic breast cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2002;6(5):255-60. DOI:10.1188/02.CJON.255-260
- Chisti MA, Alfadley AA, Banka N, Ezzat A. Cutaneous metastasis from breast carcinoma: a brief report of a rare variant and proposed morphological classification. *Gulf J Oncol.* 2013;1(14):90-4. Available at: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84910067414%26partnerID=40%26md5=e5a9e8bcbdbf610bf9e54505eb65fd9>. Accessed: 05.09.2023
- Alizadeh N, Mirpour H, Azimi SZ. Scalp metastasis from occult primary breast carcinoma: a case report and review of the literature. *Int J Womens Dermatol.* 2018;4(4):230-5.
- Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А., и др. Окультиный рак молочной железы. Обзор литературы и клинические примеры. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2020;16(4):46-53 [Khodorovich OS, Solodkiy VA, Kalinina-Masri AA, et al. Occult breast cancer. Literature review and case series. *Tumors of female reproductive system.* 2020;16(4):46-53 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2020-16-4-46-53
- Aleman Espino A, Bernal IC, Guarecuco JE, et al. Adenocarcinoma of the Breast Presenting as Occult Breast Cancer With Axillary and Supraclavicular Lymph Node Metastasis: A Case Report. *Cureus.* 2023;15(5): e39583. DOI:10.7759/cureus.39583
- Globocan cancer observatory, 2022. Available at: <https://gco.iarc.fr/Accessed: 10.09.2023>.
- Bittencourt MJS, Carvalho AH, Nascimento BA, et al. Cutaneous metastasis of a breast cancer diagnosed 13 years before. *An Bras Dermatol.* 2015;90:134-7.
- Huang S, Parekh V, Waisman J et al. Cutaneous metastasectomy: Is there a role in breast cancer? A systematic review and overview of current treatment modalities. *J Surg Oncol.* 2022;126(2):217-38. DOI:10.1002/jso.26870
- Ferreira VA, Spelta K, Martins Diniz L, Lucas EA. Exuberant case of cutaneous metastasis of breast cancer. *An Bras Dermatol.* 2018;93:429-31.
- Kuwayama T, Sato T, Nakagawa T, et al. A case of scalp metastases from breast cancer successfully treated with letrozole. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2011;38(12):2183-5.
- Cohen-Kurzrock RA, Riahi RR. Cutaneous Metastatic Breast Cancer Masked by Hidradenitis Suppurativa. *Cureus.* 2021;13(1):e12862. DOI:10.7759/cureus.12862
- Huang KY, Zhang J, Fu WF, et al. Different Clinicopathological Characteristics and Prognostic Factors for Occult and Non-occult Breast Cancer: Analysis of the SEER Database. *Front Oncol.* 2020;10:1420. DOI:10.3389/fonc.2020.01420
- Paolino G, Pampena R, Grassi S, et al. Alopecia neoplastica as a sign of visceral malignancies: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(6):1020-8. DOI:10.1111/jdv.15498
- Rocha M, Azevedo D, Teira A, Barbosa M. Not everything is as it seems: a rare form of metastatic breast cancer. *Autops Case Rep.* 2019;9(2):e2018085. DOI:10.4322/acr.2018.085
- Henriques L, Palumbo M, Guay MP, et al. Imiquimod in the treatment of breast cancer skin metastasis. *J Clin Oncol.* 2014;32(8): e22-5. DOI:10.1200/JCO.2012.46.4883
- Kong JH, Park YH, Kim JA, et al. Patterns of skin and soft tissue metastases from breast cancer according to subtypes: relationship between EGFR overexpression and skin manifestations. *Oncology.* 2011;81(1):55-62. DOI:10.1159/000331417
- Rollins-Raval M, Chivukula M, Tseng GC, et al. An immunohistochemical panel to differentiate metastatic breast carcinoma to skin from primary sweat gland carcinomas with a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(8):975-83. DOI:10.5858/2009-0445-OAR2
- Liu YF, Liu LY, Xia SL, et al. An unusual case of Scalp Metastasis from Breast Cancer. *World Neurosurg.* 2020;137:261-5.
- Allison R, Mang T, Hewson G, et al. Photodynamic therapy for chest wall progression from breast carcinoma is an underutilized treatment modality. *Cancer.* 2001;91(1):1-8. DOI:10.1002/1097-0142(20010101)91:1<1::AID-CNCR1>3.0.CO;2-P
- Nelson DW, Fischer TD, Graff-Baker AN, et al. Impact of effective systemic therapy on metastasectomy in stage IV melanoma: a matched-pair analysis. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(13):4610-8. DOI:10.1245/s10434-019-07487-5
- Enomoto LM, Levine EA, Shen P, Votanopoulos KI. Role of surgery for metastatic melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020;100(1):127-39. DOI:10.1016/j.suc.2019.09.011
- Hu SCS, Chen GS, Lu YW, et al. Cutaneous metastases from different internal malignancies: a clinical and prognostic appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(6):735-40. DOI:10.1111/j.1468-3083.2008.02590.x
- Poovaneswaran S, Lee ZEJ, Lim WY, et al. Cutaneous lesions as a presenting sign of metastases in male breast cancer: a rare clinical entity. *Med J Malaysia.* 2013;68(2):168-70. Available at: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84876905197%26partnerID=40%26md5=b4d2aacf84d1461f2b-d15506edda33ce>. Accessed: 05.09.2023
- Pizzuti L, Sergi D, Barba M, Vici P. Unusual long-lasting cutaneous complete response to lapatinib and capecitabine in a heavily pretreated HER2-positive plurimetastatic breast cancer patient. *Tumori.* 2013;99(3): e127-30. Available at: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84886056753%26partnerID=40%26md5=b-04f94305a41606a044048dc5e8969e8>. Accessed: 05.09.2023
- Takayama S, Satomi K, Yoshida M, et al. Spontaneous regression of occult breast cancer with axillary lymph node metastasis: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;63:75-9. DOI:10.1016/j.ijscr.2019.09.017

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Химиотерапия в режиме EDP в комбинации с аналогами соматостатина и митотаном в лечении диссеминированного адренокортикального рака: клинический случай

О.Р. Магамедова^{✉1}, Л.В. Оганесян^{1,2}, П.С. Феоктистова¹, И.Ю. Фейдоров¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

Аннотация

Адренокортикальный рак является орфанным заболеванием с ежегодной заболеваемостью, составляющей 1–2 случая на 1 млн человек среди взрослого населения. Медиана общей выживаемости составляет всего 17 мес. Радикальное хирургическое лечение увеличивает этот показатель до 28 мес. В статье представлен клинический случай пациентки, больной гормонально активным адренокортикальным раком правого надпочечника, сопровождающимся опухолевым тромбозом нижней полой вены с распространением до правого предсердия, по поводу чего выполнена хирургическая операция. Ошибочный первоначальный диагноз привел к задержке в назначении адъювантной терапии митотаном. При рецидиве заболевания принято решение провести лечение с использованием митотана и аналогов соматостатина, учитывая высокую экспрессию рецепторов к соматостатину в опухоли. При втором прогрессировании пациентка переведена на химиотерапию в режиме EDP в сочетании с продолжением терапии митотаном и октреотидом, что привело к длительному контролю над заболеванием. Периоды времени без прогрессирования и общей выживаемости составили 18 и 42 мес соответственно.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, митотан, октреотид, химиотерапия

Для цитирования: Магамедова О.Р., Оганесян Л.В., Феоктистова П.С., Фейдоров И.Ю. Химиотерапия в режиме EDP в комбинации с аналогами соматостатина и митотаном в лечении диссеминированного адренокортикального рака: клинический случай. Современная Онкология. 2024;26(1):118–121. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202643

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CLINICAL CASE

EDP chemotherapy combined with somatostatin analogues and mitotane in the treatment of disseminated adrenocortical carcinoma: a clinical case

Olga R. Magamedova^{✉1}, Liana V. Oganessian^{1,2}, Polina S. Feoktistova¹, Ilia Yu. Feidorov¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

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

Abstract

Adrenocortical carcinoma is an orphan disease with an annual incidence of 1–2 cases per 1 million adults. The median overall survival (OS) is only 17 months. Definitive surgery increases the median OS to 28 months. The article presents a clinical case of a patient with hormonally active adrenocortical carcinoma of the right adrenal gland, accompanied by tumor thrombosis of the inferior vena cava extending to the right atrium. Surgery was performed for the thrombus removal. A wrong initial diagnosis led to a delay in adjuvant mitotane therapy. The recurrence of the disease was treated with mitotane and somatostatin analogues, considering the high expression of somatostatin receptors in the tumor. At the second progression, the patient was switched to chemotherapy in the EDP regimen combined with continued therapy with mitotane and octreotide, resulting in long-term control of the disease. The time without progression and OS were 18 and 42 months, respectively.

Keywords: adrenocortical carcinoma, mitotane, octreotide, chemotherapy

For citation: Magamedova OR, Oganessian LV, Feoktistova PS, Feidorov IYu. EDP chemotherapy combined with somatostatin analogues and mitotane in the treatment of disseminated adrenocortical carcinoma: a clinical case. Journal of Modern Oncology. 2024;26(1):118–121. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202643

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Магамедова Ольга Рамазановна – врач-ординатор ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: magamedowa.onco@yandex.ru; ORCID: 0009-0003-9875-2525

Оганесян Лиана Вачагановна – мл. науч. сотр. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», аспирант каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-7564-7472

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

Фейдоров Илья Юрьевич – канд. мед. наук, зав. Центром эндокринной и метаболической хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-8369-5116

[✉]Olga R. Magamedova – Medical Resident, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: magamedowa.onco@yandex.ru; ORCID: 0009-0003-9875-2525

Liana V. Oganessian – Graduate Student, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-7564-7472

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

Ilia Yu. Feidorov – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0001-8369-5116

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) является орфанным заболеванием с ежегодной заболеваемостью, составляющей 1–2 случая на 1 млн человек среди взрослого населения [1, 2]. Достоверных данных по заболеваемости АКР в России нет в связи с отсутствием национального регистра заболевания [3].

АКР представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, различающихся по клиническим проявлениям, течению заболевания и прогнозу. Заболевание может как характеризоваться относительно медленным ростом опухоли, бессимптомностью и поздним выявлением, так и быть агрессивно растущей опухолью, с ранним отдаленным метастазированием и яркой клинической картиной, обусловленной гиперсекрецией гормонов коры надпочечника (кортизола, андрогенов, реже – эстрогенов и минералокортикоидов) и/или масс-эффектом опухоли [4].

Медиана общей выживаемости составляет всего 17 мес [1]. Радикальное хирургическое лечение увеличивает этот показатель до 28 мес [1]. Показатели 5-летней выживаемости варьируют в зависимости от стадии заболевания. Так, по данным программы Национального института рака по надзору, эпидемиологии и результатам лечения, для пациентов I и II стадии она достигает 65%, 44% – при III стадии и 7% – при IV [2].

Для локализованного и местно-распространенного рака коры надпочечника (I–III стадии) «золотым стандартом» является хирургическое лечение в объеме удаления опухоли без нарушения целостности капсулы [4]. Нарушение капсулы опухоли практически в 100% наблюдений приводит к местным рецидивам АКР, но даже после радикального хирургического лечения риск рецидива существует более чем у 1/2 больных [5, 6].

Необходимость назначения адъювантной терапии митотаном до сих пор остается дискуссионной из-за противоречивых результатов немногочисленных ретроспективных исследований. Результаты единственного проспективного рандомизированного исследования ADIUVO, оценивающего эффективность применения митотана у прооперированных пациентов с низким риском рецидива (I–III стадии заболевания, Ki-67 ниже 10%), демонстрируют отсутствие увеличения показателей безрецидивной и общей выживаемости у данной категории больных.

Таким образом, согласно международным рекомендациям адъювантное применение митотана обязательно только при наличии высокого риска рецидива (III стадия, Ki-67 – 20%) [4, 7–10].

Диссеминированный АКР характеризуется неблагоприятным прогнозом и ограниченными терапевтическими опциями, поскольку орфанность заболевания обуславливает сложности в проведении клинических исследований и поиске новых вариантов лечения.

Клинический случай

Пациентка К., 58 лет, в июле 2020 г. обратилась в лечебное учреждение по месту жительства с жалобами на слабость, быструю утомляемость, повышение артериального давления до 160 мм рт. ст., отеки нижних конечностей, повторяющиеся эпизоды маточных кровотечений.

Пациентка обследована, и при выполнении комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой выявлены массивное образование правого надпочечника 112×88 мм, сдавливающее окружающие органы, а также наличие опухолевого тромба, обтурирующего просвет нижней полой вены и распространяющегося вплоть до правого предсердия (рис. 1).

Исследование гормонального профиля продемонстрировало наличие независимого от адренокортикотропного гормона гиперкортицизма (отсутствие подавление секреции кортизола при проведении малой дексаметазоновой пробы, повышенный уровень экскреции кортизола в суточной моче). При этом метанефрин и норметанефрин, являющиеся продуктами катаболизма катехоламинов, оставались в пределах нормы.

Наличие гормонально активного новообразования надпочечника без признаков отдаленного метастазирования послужило показанием для проведения хирургического лечения, которое и выполнено в августе 2020 г. в объеме правосторонней

адреналэктомии, тромбэктомии из нижней полой вены и правого предсердия с использованием аппарата искусственного кровообращения. По данным первичного морфологического исследования послеоперационный материал представлял собой злокачественную параанглиому надпочечника.

В последующем пациентка находилась под динамическим наблюдением.

В апреле 2021 г. в связи с несоответствием клинико-лабораторной картины и полученными данными морфологии врачом-онкологом в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» рекомендовано повторное патоморфологическое консультирование гистологического материала. Оно выполнено в двух крупных научно-исследовательских центрах, и в обоих случаях специалисты сошлись во мнении, что данная опухоль является низкодифференцированной адренокортикальной карциномой, 6 баллов по шкале Вайсса, с индексом Ki-67–20%, SF (+), Melan A (+), Inhibin alpha (+), синаптофизин (+), хромогранин A (-). Также стоит отметить выявленную экспрессию опухоли рецепторов к соматостатину 2 и 5-го типа.

На основании полученных данных пациентке выставлен диагноз – «АКР pT3N0M0 St III по ENSAT» и назначена адъювантная терапия митотаном 4–8 мг/сут внутрь до 24 мес на фоне поддерживающей терапии надпочечниковой недостаточности под контролем эндокринолога.

Назначенную терапию пациентка получала в Центре амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» на протяжении 6 мес при постоянном контроле терапевтического уровня концентрации митотана в крови (14–20 мкг/мл). На фоне приема препарата развились вторичная надпочечниковая недостаточность и вторичный гипотиреоз, потребовавшие назначения гидрокортизона в дозе 50 мг и левотироксина натрия 150 мкг.

При контрольном обследовании в октябре 2021 г. выявлены образования в правой почке и левом надпочечнике (рис. 2).

С учетом прогрессирования заболевания и наличия экспрессии опухоли рецепторов к соматостатину принято решение добавить к уже проводимой терапии митотаном пролонгированную форму аналога соматостатина – октреотид Депо/лонг в дозе 40 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней.

В августе 2022 г. зафиксировано второе прогрессирование – помимо увеличения уже имеющихся очагов появились новые в обоих легких и левой доле печени.

В сентябре 2022 г. пациентка направлена в отделение химиотерапии (ХТ) ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», где проведено 6 курсов противоопухолевого лечения в режиме EDP (доксорубицин 40 мг/м² внутривенно в 1-й день, этопозид 100 мг/м² внутривенно во 2–4-й дни, цисплатин 40 мг/м² внутривенно в 3 и 4-й дни, цикл каждые 28 дней) на фоне продолжающейся терапии митотаном и октреотидом.

Из нежелательных побочных явлений отмечались тошнота и рвота после 1-го курса, эпизоды гипотонии, осложняющиеся синкопальными состояниями – после 2-го курса, гематологическая токсичность (тромбоцитопения 3-й степени) после каждого курса с восстановлением до нормальных показателей к началу очередного курса ХТ.

После проведенного лечения по клинико-лабораторным данным и результатам ПЭТ-КТ с 18-фтордезоксиглюкозой отмечается стабилизация заболевания, которая сохраняется уже на протяжении 16 мес (по состоянию на март 2024 г.).

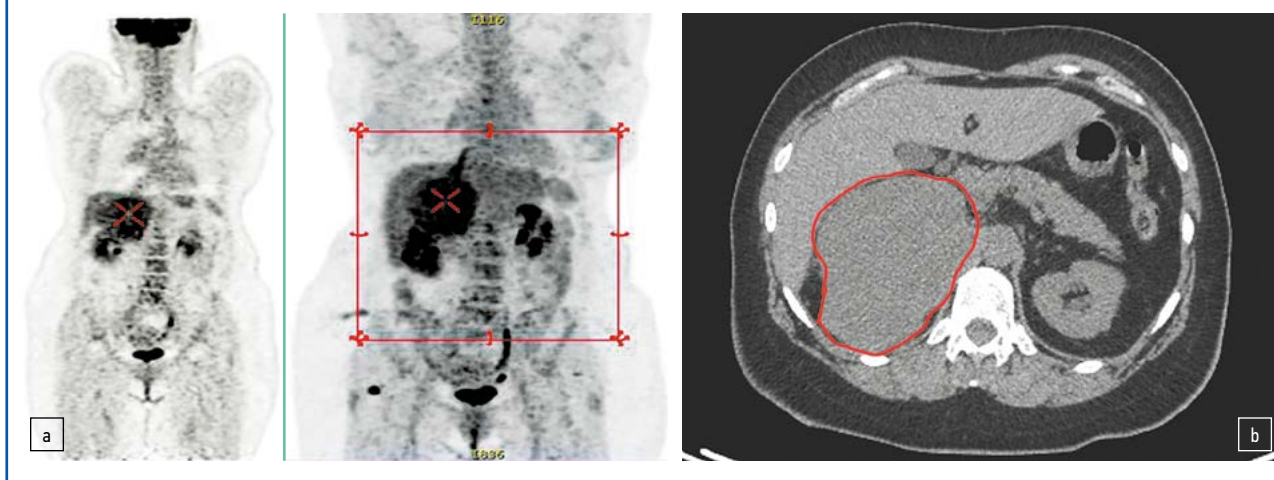
В настоящее время пациентка продолжает лечение митотаном и октреотидом в Центре амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».

Обсуждение

Стандарт 1-й линии лечения диссеминированного АКР является ХТ по схеме EDP-M (доксорубицин, цисплатин, этопозид) + митотан. В единственном проспективном рандомизированном исследовании FIRM-ACT III фазы, оценивающим эффективность системной терапии при распространенном АКР, выживаемость без прогрессирования оказалась выше у пациентов, получавших EDP-M, по сравнению с пациентами, получавшими стрептозоцин плюс митотан (5,0 мес против 2,1 мес). Разница в общей выживаемости являлась незначительной (14,8 мес против 12,0 мес),

Рис. 1. ПЭТ-КТ от 07.2020: а–с – образование правого надпочечника 112×88 мм, сдавливающее окружающие органы; d – опухолевый тромб, заполняющий просвет нижней полой вены.

Fig. 1. PET-CT dated July 2020: a–c – right adrenal gland mass of 112×88 mm, compressing the surrounding organs; d – tumor thrombus filling the lumen of the inferior vena cava.



предположительно из-за перекреста и присутствия митотана в обеих группах [11].

Однако у пациентов с медленным течением и небольшой распространенностью заболевания в качестве 1-й линии терапии может быть назначен митотан в монорежиме, что продемонстрировано в ретроспективном когортном исследовании, изучавшем эффективность монотерапии митотаном в лечении распространенного АКР.

Периоды времени без прогрессирования и общей выживаемости составили 18 и 42 мес соответственно. Длительный контроль над заболеванием (стабилизация более 6 мес) ассоциирован с наличием двух прогностических факторов – низкой опухолевой нагрузкой (менее 10 опухолевых очагов) и поздним прогрессированием после первичного лечения (более 12 мес). Достижение терапевтической концентрации митотана (14–20 мкг/мл) связано с достоверным улучшением частоты объективного ответа и общей выживаемости.

На вопрос о сроках прекращения приема митотана до сих нет однозначного ответа. Терапию митотаном можно продолжить в сочетании с терапией 2-й линии вплоть до следующего прогрессирования. Однако это требует индивидуального обсуждения с пациентом в зависимости от переносимости препарата и его влияния на гормональную секрецию [1, 10].

Применение аналогов соматостатина является стандартным вариантом лечения для высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей. Рецепторы к соматостатину 2 и 5-го типов (SSTR2 и SSTR5) служат терапевтической мишенью для пролонгированных аналогов соматостатина или при применении пептидной рецепторной радионуклидной терапии.

Данные о роли экспрессии рецепторов к соматостатину 2 и 5-го типов в терапии распространенного АКР ограничены единичными исследованиями и требуют дальнейшего изучения как перспективная модель лечения [12–14].

В случае нашей пациентки, учитывая длительный безрецидивный период (больше 12 мес), небольшую распространенность заболевания (2 опухолевых очага) и экспрессию опухоли SSTR2 и SSTR5, принято решение назначить митотан и пролонгированную форму октреотида в 1-ю линию терапии, что обеспечило контроль над заболеванием на срок более 6 мес.

При следующем прогрессировании мы использовали ХТ EDP на фоне продолжающейся терапии митотаном и октреотидом в качестве 2-й линии противоопухолевого лечения.

Данный режим продемонстрировал клинически значимую и длительную противоопухолевую активность с управляемым профилем безопасности. После проведенной терапии на протяжении 6 мес сохраняется стабилизация заболевания.

Исследования, оценивающие эффективность ХТ 2-й линии, ограничены и описывают неутешительные результаты. Вторичной

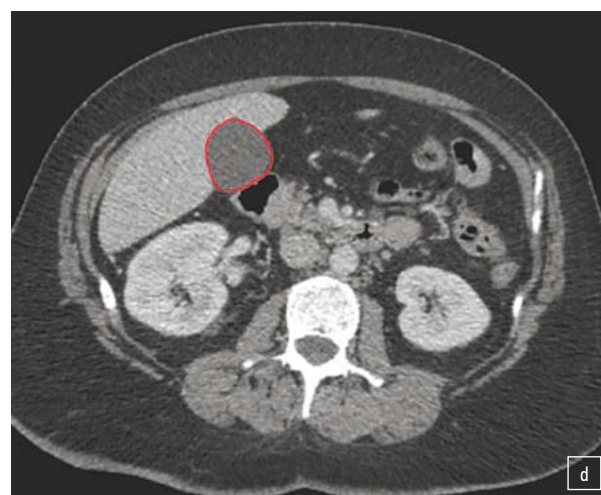
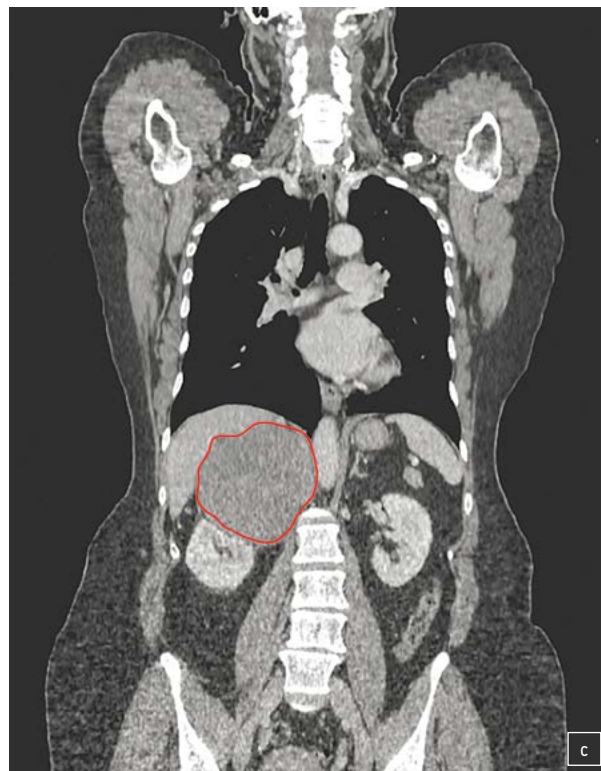
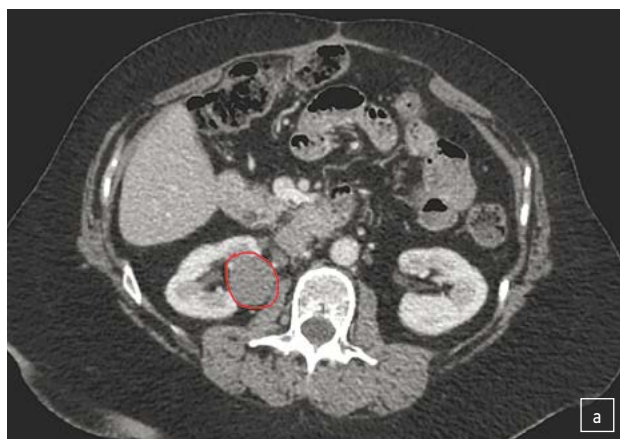


Рис. 2. КТ органов брюшной полости от 10.2021: а – образование средней трети почки 30×28,5 мм; б – образование левого надпочечника 28×25 мм.
Fig. 2. Abdominal CT scan dated October 2021: а – a mass in the middle third of the kidney of 30×28.5 mm; б – left adrenal gland mass of 28×25 mm.



конечной точкой исследования FIRM-ACT стала оценка эффективности обеих схем лечения во 2-й линии. У 84 пациентов, получавших стрептозоцин + митотан во 2-й линии, длительность лечения составила 2,2 мес. Среди 101 пациента, получавших EDP-M в этих условиях, безрецидивная выживаемость составила 5,6 мес.

Эти результаты подтверждают более высокую противоопухолевую эффективность EDP-M в качестве терапии как 1-й, так и 2-й линии [11].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует многообразие клинических проявлений АКР, возникающие сложности в патоморфологической дифференциальной диагностике между различными опухолями надпочечников, а также нестандартный подход к лечению диссеминированного заболевания.

Редкость АКР обуславливает трудности в диагностике и лечении данного заболевания, а также отсутствие достаточного опыта ведения пациентов, больных АКР, вне специализированных учреждений. Исследования в области химио-, био-, иммуно-, таргетной терапии и тераностики могут привести к появлению новых терапевтических опций для пациентов с этим заболеванием.

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. Пациентка подписала 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

- Sharma E, Dahal S, Sharma P, et al. The Characteristics and Trends in Adrenocortical Carcinoma: A United States Population Based Study. *J Clin Med Res*. 2018;10(8):636–40.
- Kerkhofs TMA, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, et al. Adrenocortical carcinoma: A population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer*. 2013;49(11):2579–86.
- Клинические рекомендации – взрослые. АОР. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Ссылка активна на 18.06.2023 [Klinicheskie rekomendatsii – vzroslyie. AOP. Available at: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Accessed: 18.06.2023 (in Russian)].
- Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1476–90.
- Erdogan I, Deutschbein T, Jurowich C, et al. The Role of Surgery in the Management of Recurrent Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):181–91.
- Glenn JA, Else T, Hughes DT, et al. Longitudinal patterns of recurrence in patients with adrenocortical carcinoma. *Surgery*. 2019;165(1):186–95.
- Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2372–80.
- Tang Y, Liu Z, Zou Z, et al. Benefits of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res*. 2018;2018:9362108.
- Postlewait LM, Ethun CG, Tran TB, et al. Outcomes of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A 13-Institution Study by the US Adrenocortical Carcinoma Group. *J Am Coll Surg*. 2016;222(4):480.
- Berruti A, Fassnacht M, Libe R, et al. First randomized trial on adjuvant mitotane in adrenocortical carcinoma patients: The Adjuvo study. *J Clin Oncol*. 2022;40(6_suppl):1–1.
- Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2189–97.
- Mariniello B, Finco I, Sartorato P, et al. Somatostatin receptor expression in adrenocortical tumors and effect of a new somatostatin analog SOM230 on hormone secretion in vitro and in ex vivo adrenal cells. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(6):e131–e8.
- Grisanti S, Filice A, Basile V, et al. Treatment With 90Y/177Lu-DOTATOC in Patients With Metastatic Adrenocortical Carcinoma Expressing Somatostatin Receptors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):dgz091.
- Коломейцева А.А., Делекторская В.В., Орел Н.Ф., и др. Рецепторы соматостатина как потенциальная терапевтическая мишень в лечении распространенного аденокортикального рака. Клинический случай. *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17(2):111–7 [Kolomeytseva AA, Delektorskaya VV, Orel NF, et al. Somatostatin receptors as potential therapeutic targets in the treatment of advanced adrenocortical cancer. A case report. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(2):111–7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /
The article received: 30.08.2023, обновление – 01.03.2024

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Страница Кокрейновской библиотеки

The Cochrane Library page

Современная
Онкология



<https://doi.org/10.26442/18151434.2024.1.202660>

Какой тип вмешательства лучше всего помогает людям с онкологическими заболеваниями вернуться к работе? (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 «Немедицинские вмешательства для повышения возвращения на работу людей с онкологическими заболеваниями». Оригинальная публикация: de Boer AGEM, Tamminga SJ, Boschman JS, Hoving JL. Non-medical interventions to enhance return to work for people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2024;3(3):CD007569. DOI: 10.1002/14651858.CD007569.pub4

Ключевые слова: онкологические заболевания, немедицинские вмешательства, возвращение на работу, Кокрейновский систематический обзор
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

What type of intervention works best to help people with cancer get back to work? (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: de Boer AGEM, Tamminga SJ, Boschman JS, Hoving JL. Non-medical interventions to enhance return to work for people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2024;3(3):CD007569. DOI: 10.1002/14651858.CD007569.pub4

Keywords: cancer, non-medical interventions, getting back to work, Cochrane Systematic Review

Основные положения

- Междисциплинарные и физические вмешательства, вероятно, могут помочь людям с онкологическими заболеваниями вернуться к работе.
- Психологические образовательные вмешательства могут мало или совсем не влиять на возвращение к работе, и у нас нет определенности в эффекте профессиональных вмешательств.

О чем этот обзор?

С каждым годом все больше людей выживают после диагностики и лечения онкологических заболеваний. Многие люди, пережившие онкологические заболевания, живут хорошо, хотя могут продолжать испытывать долговременные проблемы, такие как усталость, боль и депрессия. Эти долгосрочные последствия могут вызвать проблемы с участием в трудовой деятельности. Поэтому онкологические заболевания являются значительной причиной отсутствия на работе, безработицы и раннего выхода на пенсию. Люди с онкологическими заболеваниями, их семьи и общество в целом – все несут на себе часть этого бремени. В этом Кокрейновском обзоре мы оценили, насколько хорошо можно помочь людям с онкологическими заболеваниями вернуться к работе.

Что мы хотели выяснить?

Мы хотели выяснить, являются ли немедицинские вмешательства более эффективными, чем обычный уход, для улучшения возврата к работе. Мы также хотели выяснить, привели ли эти вмешательства к лучшему качеству жизни. Мы рассмотрели четыре типа вмешательств:

- психологические образовательные вмешательства (люди с онкологическими заболеваниями узнавали о побочных физических эффектах, стрессе и преодолении трудностей и участвовали в групповых дискуссиях);

- профессиональные вмешательства (направленные на решение проблем, связанных с работой);
- физические вмешательства (люди с онкологическими заболеваниями принимали участие в физических упражнениях, таких как ходьба);
- междисциплинарные вмешательства (профессиональное консультирование, обучение пациентов, консультирование пациентов, физические упражнения или их комбинации).

Что мы сделали?

Мы провели поиск исследований, в которых рассматривали вмешательства, направленные на возвращение людей с онкологическими заболеваниями к оплачиваемой работе (в качестве наемных работников или самозанятых). Мы сравнили и обобщили результаты этих исследований, а также оценили нашу уверенность в доказательствах, на основе таких факторов, как методы и размер (мощность) исследований.

Что мы нашли?

Мы нашли 15 исследований, в которых приняли участие 1477 человек с онкологическими заболеваниями и в которых оценили возвращение к работе. Все исследования проведены в странах с высоким уровнем дохода. Девять исследований направлены на людей с раком молочной железы, два – на мужчин с раком предстательной железы.

- Психологические образовательные вмешательства, вероятно, мало или совсем не приводят к повышению возврата к работе или качества жизни.
- Физические и междисциплинарные вмешательства, вероятно, приводят к тому, что больше людей с онкологическими заболеваниями возвращаются к работе, чем при обычном уходе. Физическое вмешательство, вероятно, поможет от 50 до 244 на 1000 человек вернуться к работе, в дополнение

к среднему показателю в 627 на 1000 человек, возвращающихся к работе без вмешательств. Междисциплинарное вмешательство, вероятно, поможет вернуться к работе от 69 до 219 на 1000 человек. Вероятно, они практически не влияют на качество жизни.

– У нас нет определенности во влиянии профессиональных вмешательств на возвращение к работе.

Каковы ограничения этих доказательств?

Мы умеренно уверены, что физические и междисциплинарные вмешательства могут увеличить число людей с онкологическими заболеваниями, возвращающихся к работе. Наша уверенность была снижена, потому что в некоторых исследованиях не было четкого описания того, как они проведены. У нас мало уверенности в данных о психологических образовательных вмешательствах, и у нас нет уверенности в данных о профессиональных вмешательствах. Основной причиной снижения уверенности было использование в исследованиях методов, которые могли внести погрешности в результаты, и мы нашли только одно очень небольшое исследование, посвященное профессиональным

вмешательствам. Дальнейшие исследования могут изменить результаты этого обзора.

Насколько актуальны эти доказательства?

Результаты актуальны по состоянию на август 2021 года.

Перевод: Пак Екатерина Алексеевна. Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу: cochrane.russia@gmail.com

Источник: de Boer AGEM, Tamminga SJ, Boschman JS, Hoving JL. Non-medical interventions to enhance return to work for people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2024;3(3):CD007569. DOI: 10.1002/14651858.CD007569.pub4

Ссылки: https://www.cochrane.org/ru/CD007569/OCCHEALTH_kakoy-tip-vmeshatelstva-luchshe-vsego-pomogaet-lyudyam-s-onkologicheskimi-zabolevaniyami-vernutsya-k
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007569.pub4/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



<https://doi.org/10.26442/18151434.2024.1.202661>

Маммография с последующим ультразвуковым исследованием в сравнении только с маммографией при скрининге на предмет рака молочной железы у женщин со средним риском развития рака молочной железы (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 «Маммография в сочетании с ультразвуковым исследованием молочной железы в сравнении с маммографией при скрининге на предмет рака молочной железы у женщин со средним риском заболевания». Оригинальная публикация: Glechner A, Wagner G, Mitus JW, Teufer B, Klerings I, Böck N, Grillich L, Berzacz D, Helbich TH, Gartlehner G. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. Cochrane Database Syst Rev. 2023;3(3):CD009632. DOI: 10.1002/14651858.CD009632.pub3

Ключевые слова: рак молочной железы, скрининг, маммография, ультразвуковое исследование, Кокрейновский систематический обзор

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Mammography followed by ultrasonography compared to mammography alone for breast cancer screening in women at average risk of breast cancer (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: Glechner A, Wagner G, Mitus JW, Teufer B, Klerings I, Böck N, Grillich L, Berzacz D, Helbich TH, Gartlehner G. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. Cochrane Database Syst Rev. 2023;3(3):CD009632.

DOI: 10.1002/14651858.CD009632.pub3

Keywords: breast cancer, screening, mammography, ultrasonography, Cochrane Systematic Review

В чем суть проблемы?

Мы изучили свидетельства в пользу и против использования ультразвукового скрининга в дополнение к маммографии для женщин со средним риском развития рака молочной железы.

Почему это важно?

Важно взвесить все «за» и «против» скрининга, поскольку увеличение числа выявленных опухолей в результате скрининга не обязательно означает, что будет спасено больше женщин. Результаты исследований показывают, что у здоровых женщин в возрасте от 50 до 69 лет маммография позволяет выявить рак молочной железы на ранней стадии и снизить риск смерти от рака молочной железы. Однако маммография не является идеальным инструментом для выявления рака молочной железы и может пропустить опухоли у некоторых женщин, особенно у тех, у кого молочная железа плотная. У этих

женщин опухоль на маммограмме трудно отличить от нормальной ткани молочной железы. Для женщин с неплотной молочной железой ультразвуковое исследование часто рутинно проводится в дополнение к маммографии, чтобы повысить чувствительность скрининга.

Пробел в доказательствах: ни в одном исследовании не изучали влияние дополнительного ультразвукового скрининга на смертность

Чтобы определить, приносит ли пользу рутинный скрининг с помощью маммографии и ультразвука, необходимо провести исследование (в идеальном варианте – рандомизированное контролируемое испытание – РКИ, то есть исследование, в котором участников в случайном порядке распределяют в одну из двух или более групп лечения), которое установит, различается ли частота прогрессирования заболевания и смерти при использовании этих двух методов. Ни одно

из исследований, в которых женщин наблюдали в течение периода от одного до трех лет, не продолжалось достаточно долго, чтобы определить, приводит ли увеличение числа случаев рака, выявленных в ходе скрининга с помощью маммографии и ультразвукового исследования, к снижению заболеваемости и смертности.

Насколько больше случаев рака выявляют при проведении скрининга с помощью маммографии с дополнительным ультразвуковым исследованием?

Мы нашли одно РКИ и семь когортных исследований (тип исследования, в котором за группами людей наблюдают в течение определенного времени), в которых анализировали, является ли сочетание маммографии и ультразвука более эффективным, чем только маммография, для раннего выявления рака молочной железы у женщин без симптомов со средним риском развития рака молочной железы.

Методы проведения РКИ были разумными, а само исследование представляло собой лучшее из имеющихся ныне доказательств. В исследование были включены 72 717 женщин со средним риском развития рака молочной железы, 58% из которых имели плотную ткань молочной железы. По результатам двухлетнего наблюдения у женщин, прошедших однократный скрининг с использованием комбинации из маммографии и ультразвукового исследования, выявлено на два случая рака молочной железы больше на 1000 женщин по сравнению с женщинами, прошедшими скрининг с использованием только маммографии (5,0 против 3,2 на 1000 женщин, прошедших скрининг).

Насколько эффективно дополнительное ультразвуковое исследование у женщин с плотной или неплотной тканью молочной железы?

В недавней публикации проанализирована подгруппа из этого РКИ, включавшая 19 213 женщин, а результаты для женщин с плотной и неплотной тканью молочных желез представлены отдельно.

У женщин с плотной тканью молочных желез при маммографии в сочетании с ультразвуковым исследованием выявлено на три случая рака молочной железы больше на 1000 женщин, чем при выполнении только маммографии. Этот вывод был подтвержден реальными свидетельствами (RWD): общий результат трех когортных исследований, в которых приняли участие в общей сложности 50 327 женщин с плотной тканью молочных желез, показал, что у женщин с плотной тканью молочных желез обнаруживали дополнительные случаи рака, если вместе с маммографией проводили ультразвуковое исследование. У женщин с неплотной тканью молочных желез результаты двух когортных исследований с данными, полученными у 40 636 женщин, не согласовывались с данными РКИ и не выявили существенной разницы в доле случаев рака при применении этих двух методов скрининга.

Сколько случаев рака были инвазивными и затрагивали лимфатические узлы?

В этом РКИ 71% всех опухолей, выявленных при скрининге, классифицированы как инвазивные, без существенной разницы между двумя группами. Однако результат, показывающий разницу между двумя группами, был неточным,

и наша уверенность в нем мала. У женщин с инвазивным раком, выявленным по результатам маммографии в сочетании с ультразвуком, лимфатические узлы были поражены в меньшем числе случаев, чем в группе, обследованной только при помощи маммографии – 18% (23 из 128) против 34% (29 из 86).

Интервальный рак: случаи рака, выявленные в период между скрининговыми обследованиями

РКИ также показало, что случаи рака, который не был обнаружен во время скрининга (но был обнаружен в период между обследованиями), регистрировали реже, если скрининг проводили с использованием комбинации из маммографии и ультразвукового исследования (5 против 10 на 10 тыс.), чем если скрининг проводили только с использованием маммографии.

Частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов

Частота ложноотрицательных результатов, означающих отрицательный результат обследования при наличии рака, была ниже (9% против 23%), если в дополнение к маммографии проводилось ультразвуковое исследование. Однако сочетание маммографии и ультразвукового исследования давало больше ложноположительных результатов, чем только маммография, у женщин без рака – 123 против 86 на 1000 женщин. Более того, на 1000 женщин, прошедших скрининг с помощью комбинации из маммографии и ультразвукового исследования, биопсию пришлось пройти дополнительно 27 женщинам по сравнению с использованием только маммографии.

Насколько актуален этот обзор?

Мы провели поиск исследований, опубликованных до мая 2021 года.

Выводы

Неясно, может ли ультразвуковое исследование в дополнение к маммографии снизить риск смерти от рака молочной железы, а если может, то насколько, поэтому ультразвуковое исследование не следует использовать в рутинной практике. Чтобы женщины могли принять взвешенное решение, нам необходимо оценить, действительно ли те несколько дополнительных случаев рака, которые можно обнаружить с помощью ультразвукового исследования, приводят к снижению заболеваемости и смертности от рака молочной железы.

Перевод: Гурова Ольга Владимировна. Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу: cochrane.russia@gmail.com.

Источник: Glechner A, Wagner G, Mitus JW, Teufer B, Klerings I, Böck N, Grillich L, Berzaczky D, Helbich TH, Gartelehner G. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. Cochrane Database Syst Rev. 2023;3(3):CD009632.

DOI: 10.1002/14651858.CD009632.pub3

Ссылки: <https://www.cochrane.org/ru/CD009632/BREASTCA-mammografiya-s-posleduyushchim-ultrazvukovym-issledovaniem-vs-ravnenii-tolko-s-mammografiy-pri>
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009632.pub3/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd