

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

CONSILIUM
MEDICUM

№2

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, №2, 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

Подвьязников 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 Лаккасана, Ницца, Франция

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

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

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

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

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964.

Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 9000 экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

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

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: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор: Маргарита Капелович

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Мария Васильева

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



Journal of Modern Oncology

Vol. 26, No. 2, 2024

modernonco.orscience.ru

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

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

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

Editor-in-Chief

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

Executive secretaries

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

Irina V. Kolyadina, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Editorial Board

Ivan S. Stilidi, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russia

Andrei V. Vazhenin, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Victoria V. Dvornichenko, M.D., Ph.D., Professor, Irkutsk Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia

Kirill I. Zhordaniya, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

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

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

Vladimir M. Moiseenko, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

Mamed D. Aliev, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia
Lali G. Babicheva, Ph.D., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

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

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

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

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

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

Nikolay E. Kushlinskii, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Sergey O. Podvaznikov, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Registration number: ПИ №ФЦ77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

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

Circulation: 9000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 45140.

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

Information for authors at modernonco.orscience.ru

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: Maria Vasilieva

Printing House: Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia




Оригинальная статья

Количественные показатели эксцизионных колец TREC и KREC при злокачественных новообразованиях: проспективное когортное исследованиеА.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков, Н.И. Султанбаева, И.А. Тузанкина, Д.О. Липатов, И.А. Меньшикова, М.В. Султанбаев, Д.А. Кудлай, А.П. Продеус 

Оригинальная статья

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома и фолликулярная лимфома: российские реалии
И.В. Поддубная, Л.Г. Бабичева

Оригинальная статья

Долгосрочная динамика эпидемиологических показателей ряда хронических лейкозов и лимфом в городе Москве до, во время и после пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19О.Ю. Виноградова, М.В. Черников, А.Л. Неверова, В.П. Косенкова, Ю.Б. Кочкарёва, Д.И. Шихбабаева, М.М. Панкрашкина, Н.Н. Шаркунов, В.В. Птушкин 

Оригинальная статья

Эффективность и безопасность применения препарата эмпегфилграстим (Экстимия®) у пациентов с солидными опухолями, получающих цитотоксическую терапию: финальные результаты исследования DEFENDOR

А.В. Снеговой, И.Б. Кононенко, И.М. Радюкова, С.А. Орлова, А.В. Султанбаев, Д.М. Дубовиченко, А.С. Дергунов, А.Ф. Сайдуллаева, Н.Н. Репина, Ю.А. Гронская, Е.И. Россоха, Т.В. Старостина, О.В. Акимова, Ю.А. Васильева, З.А. Годжиева, О.Ю. Гаранина, Х.И. Горчханова, Ю.С. Мачехина, А.С. Грачёва, А.Е. Данилова, Т.Н. Дмитракова, В.Н. Дмитриев, М.В. Дмитроченко, О.В. Дылинова, В.О. Елькова, А.В. Железняк, И.В. Зубова, А.Н. Иванов, Л.П. Калейкина, Ю.В. Комоза, Д.Н. Королев, Л.Н. Лебедева, А.А. Лебединец, Н.Н. Мамедгусейнова, В.С. Мягкова, Е.И. Матюшина, К.В. Наровенкова, В.М. Николаева, Д.В. Новиков, Г.Е. Полонская, О.В. Ребрина, М.А. Сафронова, А.С. Семенова, И.А. Семенова, Р.А. Скотников, Е.П. Соловьёва, А.Н. Татьянаенко, А.А. Тетерич, В.Н. Тимин, И.А. Толмачева, Я.А. Тюгина, А.В. Ходкевич, Ф.В. Царахова, Я.С. Чапко, М.М. Шегурова, Н.Р. Шакурова, А.И. Шалина, Е.А. Шумилкина, Д.В. Якуба, Т.М. Ибрагимова, П.С. Феоктистова, И.В. Сорокина, А.М. Березина, П.В. Киселёва, О.Н. Мироненко, О.Н. Просяникова

132

Original article

Quantitative indicators of TREC and KREC excision circles in malignancies: a prospective cohort studyAlexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Konstantin V. Menshikov, Nadezda I. Sultanbaeva, Irina A. Tuzankina, Danila O. Lipatov, Irina A. Menshikova, Mikhail V. Sultanbaev, Dmitry A. Kudlay, Andrey P. Prodeus 

140


Original article

Diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: problem state in Russia

Irina V. Poddubnaya, Lali G. Babicheva

149

Original article

Long-term dynamics of epidemiological characteristics of some chronic leukemia and lymphoma in Moscow before, during and after the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19. Epidemiologic studyOlga Yu. Vinogradova, Mikhail V. Chernikov, Anna L. Neverova, Victoria P. Kosenkova, Yulia B. Kochkareva, Dzhariiat I. Shikhbabaeva, Maria M. Pankrashkina, Nikolai N. Sharkunov, Vadim V. Ptushkin 

159

Original article

Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®) in patients with solid tumors receiving cytotoxic therapy: final results of the DEFENDOR study

Anton V. Snegovoy, Inessa B. Kononenko, Irina M. Radiukova, Svetlana A. Orlova, Alexander V. Sultanbaev, Daria M. Dubovichenko, Aleksandr S. Dergunov, Aleksandra F. Saidullaeva, Nadezhda N. Repina, Luliia A. Gronskaia, Elena I. Rossokha, Tatiana V. Starostina, Oksana V. Akimova, Luliia A. Vasil'eva, Zarina A. Godzhieva, Ol'ga Iu. Garanina, Khava I. Gorchkhanova, Luliia S. Machehkina, Aleksandra S. Gracheva, Anastasiia E. Danilova, Tat'iana N. Dmitrakova, Vadim N. Dmitriev, Marina V. Dmitrochenko, Olga V. Dylina, Viktoriia O. El'kova, Alla V. Zhelezniak, Irina V. Zubova, Aleksandr N. Ivanov, Liliia P. Kaleikina, Luliia V. Komoza, Dmitrii N. Korolev, Liudmila N. Lebedeva, Andrei A. Lebedinets, Naira N. Mamedguseinova, Valeriia S. Miagkova, Elena I. Matiushina, Kristina V. Narovenkova, Valentina M. Nikolaeva, Denis V. Novikov, Galina E. Polonskaia, Olesia V. Rebrina, Mariia A. Safronova, Anna S. Semenova, Inessa A. Semenova, Roman A. Skotnikov, Ekaterina P. Solov'eva, Anna N. Tat'ianenko, Antonina A. Teterich, Vladimir N. Timin, Irina A. Tolmacheva, Iana A. Tiugina, Aleksandra V. Khodkevich, Fatima V. Tsarakhova, Iana S. Chapko, Margarita M. Shegurova, Nadezhda R. Shakurova, Anna I. Shalina, Elena A. Shumilkina, Daria V. Iakuba, Tansylu M. Ibragimova, Polina S. Feoktistova, Irina V. Sorokina, Anna M. Berezina, Polina V. Kiseleva, Olga N. Mironenko, Oxana N. Prosiyanikova

Оригинальная статья

Безопасность применения препарата Пемброриа® в рамках переключения по немедицинским показаниям с препарата Китруда® у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций: исследование REFLECTION

Е.Л. Чойнзон, А.А. Феденко, Н.А. Фалалева, Т.В. Андреева, С.Г. Афанасьев, З.А. Бакаев, Д.И. Валиев, А.А. Волков, Л.А. Коломиец, Т.В. Крашихина, С.В. Миллер, В.В. Михалюк, А.Н. Оглоблин, С.А. Орлова, С.В. Паталяк, И.А. Покатаев, Н.О. Попова, О.В. Ребрина, Р.Н. Сафин, И.Ю. Страдаева, Ю.В. Трефилова, И.С. Усольцева, Е.А. Усынн, С.В. Шаров, Д.Ю. Юкальчук, А.Р. Ясиева

173

Original article

Safety of Pembrolina® during non-medical switching from Keytruda® in patients with advanced malignant neoplasms of various localizations: the REFLECTION real-world study

Evgeny L. Choyzonov, Alexander A. Fedenko, Natalia A. Falaleeva, Tatiana V. Andreeva, Sergei G. Afanas'ev, Zelimkhan A. Bakaev, Danila I. Valiev, Aleksandr A. Volkov, Larisa A. Kolomiets, Tatiana V. Krashikhina, Sergei V. Miller, Viktoriia V. Mikhaliuk, Andrei N. Ogloblin, Svetlana A. Orlova, Stanislav V. Pataliak, Ilya A. Pokataev, Nataliia O. Popova, Olesia V. Rebrina, Rustem N. Safin, Irina Iu. Stradaeva, Iuliia V. Trefilova, Inessa S. Usol'tseva, Evgenii A. Usynn, Sergey V. Sharov, Denis Iu. Iukal'chuk, Aishat R. Iasieva

Обзор

Влияние внутреннего подтипа на эффективность терапии ингибиторами CDK4/6 при распространенном HR+/HER2- раке молочной железы

К.С. Гречухина, Д.А. Филоненко, М.В. Сухова, Л.Г. Жукова

182

Review

Effect of internal subtype on the efficacy of CDK4/6 inhibitor therapy in advanced HR+/HER2- breast cancer

Katerina S. Grechukhina, Daria A. Filonenko, Margarita V. Sukhova, Liudmila G. Zhukova

Оригинальная статья

Иммуногистохимические факторы прогноза иммунотерапии метастатической меланомы

Л.В. Оганесян, Л.Э. Завалишина, Н.А. Огнерубов, Ю.В. Косталанова, А.Е. Орлов, И.В. Поддубная

190

Original article

Immunohistochemical factors of prognosis of immunotherapy for metastatic melanoma: A prospective and retrospective study

Liana V. Oganessian, Larisa E. Zavalishina, Nikolai A. Ognerubov, Iuliia V. Kostalanova, Andrey E. Orlov, Irina V. Poddubnaya

Оригинальная статья

Оценка клинического преимущества парентерального введения железа карбоксимальтозата у пациентов с колоректальным раком

М.П. Постолов, В.А. Суворов, А.В. Кравец

197


Original article

Clinical benefits of parenteral iron carboxymaltose in patients with colorectal cancer: a retrospective observational study

Mikhail P. Postolov, Vladimir A. Suvorov, Alina V. Kravets

Оригинальная статья

Вторая линия химиотерапии распространенного билиарного рака: FOLFOX против FOLFIRI

И.В. Савченко, И.С. Стилиди, И.А. Джанян, Е.Ю. Антонова, А.Н. Поляков, А.В. Егорова, С.В. Чулкова, В.В. Бредер 

202


Original article

Second line chemotherapy for advanced biliary cancer: FOLFOX versus FOLFIRI: Analysis of retrospective and prospective data

Ilya V. Savchenko, Ivan S. Stilidi, Irina A. Dzhanyan, Elena Yu. Antonova, Alexander N. Polyakov, Angelina V. Egorova, Svetlana V. Chulkova, Valeriy V. Breder 

Обзор

Ацинарные структуры поджелудочной железы как независимый предиктор развития послеоперационного панкреатического свища: обзор литературы

Д.В. Подлужный, А.Г. Котельников, И.В. Сагайдак, А.Н. Поляков, Н.Е. Кудашкин, П.П. Архири, Б.И. Сакибов, М.Р. Тамразова, О.А. Егенов 

210

Review

Acinar cells of the pancreas as an independent predictor of the development of postoperative pancreatic fistula

Danil V. Podluzhny, Alexey G. Kotelnikov, Igor V. Sagaydak, Alexander N. Polyakov, Nikolay E. Kudashkin, Peter P. Arkhiri, Bairamali I. Sakibov, Maryam R. Tamrazova, Omar A. Egenov 

Оригинальная статья

Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных десмоидным фиброматозом забрюшинной и абдоминальной локализации

К.А. Турупаев, М.Д. Будурова, М.П. Никулин

218

Original article

Immediate and long-term outcomes of surgical treatment in patients with retroperitoneal and abdominal desmoid fibromatosis: A retrospective study

Kirill A. Turupaev, Marina D. Budurova, Maxim P. Nikulin

Обзор

Кардиоваскулярная токсичность полихимиотерапии и тиреоидный статус больных раком желудка и толстой кишки: современное состояние проблемы


И.В. Станоевич, В.А. Иоутси, Н.Л. Лысоволенко, И.Э. Алексеев, А.Д. Кондрашкина, М.Б. Полянский, Е.В. Письменная

Оригинальная статья

Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки. Серия наблюдений. Систематический обзор

Е.А. Тонеев, Р.Ф. Шагдалеев, С.Н. Тонеева, Ю.А. Карabanова, А.А. Мартынов, Г.Н. Хабас, П.Л. Шешко, З.Р. Шебзухова, В.В. Кометова

Обзор

Метрономная химиотерапия в детской нейроонкологии: взгляд на проблемуЮ.В. Диникина, О.Г. Желудкова, М.В. Рыжова, Л.В. Ольхова, Д.Ю. Корнеев, М.Б. Белогурова 

Сотрудничество

Страница Кокрейновской библиотеки 

224

Review

Cardiovascular toxicity of chemotherapy and thyroid status of patients with gastric and colon cancer: Current state of the problem

Irina V. Stanoevich, Vitaliy A. Ioutsi, Natalya L. Lysovolenko, Ilya E. Alekseev, Alina D. Kondrashkina, Maksim B. Polianskii, Ekaterina V. Pis'mennaia

230

Original article

Benign metastasizing uterine leiomyoma. A case series. Systematic review

Evgeny A. Toneev, Roman F. Shagdaleev, Svetlana N. Toneeva, Yulia A. Karabanova, Alexander A. Martynov, Grigorii N. Khabas, Polina L. Sheshko, Zalina R. Shebzukhova, Vlada V. Kometova

238

Review

Metronomic chemotherapy in pediatric neurooncology: insight the problemYulia V. Dinikina, Olga G. Zheludkova, Marina V. Ryzhova, Liudmila V. Olhova, Denis Yu. Korneeв, Margarita B. Belogurova 

247

Collaboration

The Cochrane Library page 

Количественные показатели эксцизионных колец TREC и KREC при злокачественных новообразованиях: проспективное когортное исследование

А.В. Султанбаев^{1,2}, Ш.И. Мусин¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, Н.И. Султанбаева¹, И.А. Тузанкина^{3,4}, Д.О. Липатов², И.А. Меньшикова², М.В. Султанбаев², Д.А. Кудлай^{5,6}, А.П. Продеус⁷

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

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

³ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, Екатеринбург, Россия;

⁴ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия;

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

⁶ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» ФМБА России, Москва, Россия;

⁷ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Минздрава Московской области, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В онкологии особый интерес вызывает изучение эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и κ-делеционного элемента рецептора В-клеток (KREC), которые представляют собой внехромосомные структуры ДНК. При многих злокачественных новообразованиях (ЗНО) эффективность применения препаратов контроля иммунных точек зависит от мутационной нагрузки опухоли, что коррелирует с формированием специфического противоопухолевого иммунитета. Количественные показатели эксцизионных колец рекомбинации являются отражением формирования различного репертуара Т-клеточных рецепторов, неотъемлемого компонента в формировании специфического иммунитета. Понимание изменения количественных значений TREC и KREC у онкобольных может улучшить отбор пациентов для назначения иммунотерапии.

Цель. Определить количественные показатели TREC и KREC для иммунологической оценки больных с ЗНО.

Материалы и методы. В исследование вошли 55 здоровых лиц и 180 пациентов с ЗНО. В группе здоровой популяции доля лиц мужского пола составила 49,1% (27/55), женского – 50,9% (28/55). Среди больных с ЗНО доля пациентов мужского пола – 20,5% (37/180), женского – 79,5% (143/180). Медиана возраста в группе здоровой популяции составила 36 лет [Q1–Q3: 26–58]. Медиана возраста в группе пациентов с ЗНО – 57 лет [Q1–Q3: 47,5–67].

Результаты. В общей популяции здоровых лиц медиана уровня TREC составила 60,1 [Q1–Q3: 31,3–188,9], медиана KREC – 256 [Q1–Q3: 149,8–353]. В общей популяции пациентов со ЗНО медиана уровня TREC составила 4,6 [Q1–Q3: 0,9–17,3], медиана KREC – 111,9 [Q1–Q3: 29,3–339,28]. По результатам исследования нами при оценке отмечены статистически значимые различия показателей TREC и KREC между всеми пациентами с ЗНО и здоровыми лицами ($p < 0,001$; $p = 0,001$). Анализ показателей TREC и KREC у пациентов с ЗНО различных локализаций (рак молочной железы, рак яичников, рак легкого, колоректальный рак, меланома кожи, лимфомы) в сравнении со здоровыми лицами отмечены статистически значимые различия уровня TREC ($p = 0,001$; $p < 0,001$). При анализе уровня KREC в исследуемых группах получены статистически значимые различия у пациентов с ЗНО яичников ($p < 0,001$), лимфомой ($p < 0,001$), колоректальным раком ($p = 0,001$) и меланомой ($p = 0,039$) в сравнении со здоровыми лицами. При сравнении групп попарно установлено, что уровень TREC у пациентов со ЗНО в возрастной группе 25–44 года оказался значимо выше, чем в возрастной группе 45–60 лет ($p = 0,03$); уровень TREC в возрастной группе 25–44 года – значимо выше, чем в возрастной группе лиц старше 60 лет ($p < 0,001$); уровень TREC в возрастной группе 45–60 лет оказался значимо выше, чем в возрастной группе более 60 лет ($p < 0,001$). Статистически значимых различий уровня KREC у исследуемых пациентов с ЗНО в зависимости от возрастной группы не установлено ($p = 0,16$), т.е. возрастные отличия групп по уровню KREC отсутствовали.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют значимое снижение содержания TREC и KREC у пациентов с ЗНО в сравнении со здоровыми лицами. Исследование эксцизионных колец TREC и KREC периферической крови является одним из многообещающих подходов иммунологической оценки онкологических пациентов.

Ключевые слова: канцерогенез, V(D)J рекомбинация, противоопухолевый иммунитет, антигены, антитела, TREC, KREC

Для цитирования: Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., Султанбаева Н.И., Тузанкина И.А., Липатов О.Н., Меньшикова И.А., Султанбаев М.В., Кудлай Д.А., Продеус А.П. Количественные показатели эксцизионных колец TREC и KREC при злокачественных новообразованиях: проспективное когортное исследование. Современная Онкология. 2024;26(2):132–138. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202679

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Султанбаев Александр Валерьевич** – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКД, доц. каф. педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: sultanbaevav@onkorb.ru

Мусин Шамиль Исмагилович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд.-нием №6 ГАУЗ РКД. E-mail: musin_shamil@mail.ru

Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, врач-онколог отд. химиотерапии ГАУЗ РКД, доц. каф. онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kmenshikov80@bk.ru

Султанбаева Надежда Ивановна – врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГАУЗ РКД. E-mail: nd.sultan@rambler.ru

Тузанкина Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии ФГБУН ИИФ УрО РАН, врач – аллерголог-иммунолог научного отд.-ла ГАУЗ СО ОДКБ, засл. деят. науки РФ. E-mail: ituzan@yandex.ru

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

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

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

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

Irina A. Tuzankina – D. Sci. (Med.), Prof., Institute of Immunology and Physiology, Regional Childrens Clinical Hospital. E-mail: ituzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7496-0950

Quantitative indicators of TREC and KREC excision circles in malignancies: a prospective cohort study

Alexander V. Sultanbaev^{✉1,2}, Shamil I. Musin¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Nadezda I. Sultanbaeva¹, Irina A. Tuzankina^{3,4}, Danila O. Lipatov², Irina A. Menshikova², Mikhail V. Sultanbaev², Dmitry A. Kudlay^{5,6}, Andrey P. Prodeus⁷

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg, Russia;

⁴Regional Childrens Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia;

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

⁶State Scientific Center "Institute of Immunology", Moscow, Russia;

⁷Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russia

Abstract

Background. In oncology, of particular interest is the study of the T-cell receptor excision circles (TREC) and the κ -deletion B-cell receptor excision circles (KREC), which are extrachromosomal DNA structures. In many malignancies, the effectiveness of immune checkpoint inhibitors depends on the mutational load of the tumor, which correlates with the formation of specific antitumor immunity. Quantitative indicators of recombination excision circles reflect the occurrence of a different repertoire of T-cell receptors, an integral component in the formation of specific immunity. Understanding the change in quantitative values of TREC and KREC in cancer patients can improve the selection of patients for immunotherapy.

Aim. To determine quantitative indicators of TREC and KREC for immunological evaluation of patients with malignancies.

Materials and methods. The study included 55 healthy individuals and 180 patients with malignancies. Among healthy individuals, 49.1% (27/55) were males and 50.9% (28/55) females. Among patients with malignancies, 20.5% (37/180) were males and 79.5% (143/180) females. The median age in healthy individuals was 36 years [Q1–Q3: 26–58]. The median age in the group of patients with malignancies was 57 years [Q1–Q3: 47.5–67].

Results. In the general population of healthy individuals, the median TREC level was 60.1 [Q1–Q3: 31.3–188.9] and the median KREC level was 256 [Q1–Q3: 149.8–353]. In the general population of patients with malignancies, the median TREC rate was 4.6 [Q1–Q3: 0.9–17.3] and the median KREC was 111.9 [Q1–Q3: 29.3–339.28]. According to the results of the study, we noted statistically significant differences in TREC and KREC indices between all patients with malignancies and healthy individuals ($p < 0.001$, $p = 0.001$). Analysis of TREC and KREC indices in patients with malignancies of various localizations (breast cancer, ovarian cancer, lung cancer, colorectal cancer, skin melanoma, lymphomas) in comparison with healthy individuals statistically significant differences in TREC level were noted ($p = 0.001$, $p < 0.001$). When analyzing the KREC level in the studied groups, statistically significant differences in patients with ovarian malignancies ($p < 0.001$), lymphoma ($p < 0.001$), colorectal cancer ($p = 0.001$) and melanoma ($p = 0.039$) in comparison with healthy individuals were obtained. When comparing groups pairwise, it was found that TREC level in patients with malignancies in the age group of 25–44 years was significantly higher than in the age group of 45–60 years ($p = 0.03$); TREC level in the age group of 25–44 years was significantly higher than in the age group of persons over 60 years ($p < 0.001$); TREC level in the age group of 45–60 years was significantly higher than in the age group over 60 years ($p < 0.001$). Statistically significant differences of KREC level in the studied patients with malignancies depending on the age group were not established ($p = 0.16$), there were no age differences of groups by KREC level.

Conclusion. The results demonstrate a significant decrease in TREC and KREC levels in patients with malignancies compared to healthy individuals. The study of TREC and KREC excision circles in peripheral blood is one of the promising approaches for the immunological evaluation of cancer patients.

Keywords: carcinogenesis, V(D)J recombination, antitumor immunity, KREC, TREC

For citation: Sultanbaev AV, Musin ShI, Menshikov KV, Sultanbaeva NI, Tuzankina IA, Lipatov DO, Menshikova IA, Sultanbaev MV, Kudlay DA, Prodeus AP. Quantitative indicators of TREC and KREC excision circles in malignancies: a prospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):132–138. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202679

Информация об авторах / Information about the authors

Липатов Данила Олегович – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ.
E-mail: lipatov911@gmail.com

Меньшикова Ирина Асхатовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ.
E-mail: i-menshikova@bk.ru

Султанбаев Михаил Валерьевич – канд. хим. наук, ФГБОУ ВО БГМУ

Кудлай Дмитрий Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"»

Продеус Андрей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии Высшей медицинской школы ГБУЗ МО «НИКИ детства», гл. внештатный детский аллерголог-иммунолог Минздрава Московской области

Danila O. Lipatov – Student, Bashkir State Medical University.
E-mail: lipatov911@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3193-9008

Irina A. Menshikova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: i-menshikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8665-8895

Mikhail V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Chem.), Bashkir State Medical University.
ORCID: 0000-0002-2222-4940

Dmitry A. Kudlay – D. Sci. (Med.), Corr. Member RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), State Scientific Center "Institute of Immunology". ORCID: 0000-0003-1878-4467

Andrey P. Prodeus – D. Sci. (Med.), Prof., Research Clinical Institute of Childhood.
ORCID: 0000-0001-5435-1859

Введение

Как известно, рак – это системное заболевание, которое на всех этапах канцерогенеза сопровождается изменениями иммунной системы. Способствуют ли поломки иммунитета возникновению рака и поддерживают ли рост опухоли или онкогенез приводит к изменению иммунитета – зависит от ракурса взгляда на проблему. Но в итоге глобальный иммунный ландшафт в пределах опухоли и вне значительно меняется на этапах канцерогенеза. Область иммунологии новообразований в значительной степени сосредоточена на местных иммунных реакциях в микроокружении опухоли, однако локальный и системный иммунитет между собой взаимосвязаны [1]. Таким образом, полное понимание иммунных реакций на злокачественное новообразование (ЗНО) должно охватывать линии не только иммунных клеток микроокружения опухоли, но и всей иммунной системы в целом. На существование периферических иммунных изменений у онкологических больных впервые указано в середине 1970-х годов Боуном и Лаудером [2] при опухолях желудочно-кишечного тракта. Лимфопения наблюдалась более чем у 20% пациентов с запущенным заболеванием и только у 3% – с локализованным заболеванием [3–5]. Согласно анализу трех баз данных по ранее опубликованным проспективным многоцентровым исследованиям, при метастатическом раке молочной железы (РМЖ), при распространенной саркоме мягких тканей и агрессивной диффузной крупноклеточной неходжкинской лимфоме лимфопения отмечена у 24–27% пациентов и значимо коррелировала с показателями общей выживаемости [4, 6]. Лимфопения, как правило, наблюдается на поздних стадиях заболевания и коррелирует с неблагоприятным прогнозом [7].

Системные иммунные нарушения, возникающие в процессе развития опухоли, несомненно, оказывают влияние на противоопухолевый иммунный ответ. Также системные иммунологические изменения возникают при применении различных методов лечения (хирургия, химиотерапия, облучение) и, конечно же, оказывают влияние на его состояние. Знание иммунного профиля пациента позволит прогнозировать течение заболевания, эффективность противоопухолевой терапии. Методы количественного определения иммунных маркеров в руках врача-онколога могут стать эффективным инструментом ранней диагностики, прогнозирования течения рака, а также оценки эффективности проводимой терапии [8].

Подавляющее большинство исследований, в которых освещены периферические иммунные нарушения при ЗНО, описывают увеличение незрелых и иммуносупрессивных миелоидных популяций. Это нарушение наиболее заметно проявляется в экспансии незрелых нейтрофилов и моноцитов в перитуморальной области, которые затем также перемещаются в микроокружение опухоли и способствуют местной иммуносупрессии [9]. По данным В. Allen и соавт. на трех моделях РМЖ (АТЗ, 4Т1, ММТV-РyMT) у мышей, получено обширное ремоделирование иммунной системы, характеризующееся повышением количества нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов, наряду со снижением числа дендритных клеток, популяции В- и Т-клеток. Эти данные демонстрируют факт того, что развитие опухоли резко реструктурирует глобальный иммунный ландшафт по линиям иммунных клеток [10]. По данным W. Wu и соавт. [11], количество циркулирующих гранулоцитарно-моноцитарных предшественников в периферической крови пациентов с различными вариантами ЗНО увеличено в 4–7 раз. При этом у пациентов с солидными опухолями отмечено, что циркулирующие гемопоэтические предшественники проявляли миелоидный уклон с перекосом в сторону гранулоцитарной дифференцировки. Эти миелоидные предшественники коррелируют с прогрессированием заболевания. Авторы исследования предполагают, что опухолевые факторы могут регулировать дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников (HSPCs – hematopoietic stem and progenitor cells) в костном мозге и впоследствии способствовать нарушению регуляции кроветворения [11]. Гемопоэтические стволовые клетки мобилируются для пролиферации и дифференцировки в сторону

моноцитарного и гранулоцитарного ростков, что приводит к периферической экспансии и внутриопухолевому накоплению незрелых иммуносупрессивных нейтрофилов, а опухоль-ассоциированные нейтрофилы (ОАН) становятся важным компонентом микроокружения опухоли. ОАН могут быть частью воспаления, которое способствует развитию опухоли, путем запуска ангиогенеза, ремоделирования внеклеточного матрикса, метастазирования и иммуносупрессии [12]. В некоторых исследованиях отмечено, что в большинстве человеческих опухолей, но не во всех, высокая инфильтрация ОАН связана с неблагоприятным прогнозом [13]. Метаанализ более 40 тыс. пациентов показал, что повышение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам связано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с мезотелиомой, раком поджелудочной железы, почечно-клеточным раком, колоректальным раком, раком желудочно-пищеводного тракта, немелкоклеточным раком легкого, холангиокарциномой и гепатоцеллюлярной карциномой [14].

Некоторыми авторами отмечено, что на этапах канцерогенеза наблюдаются нарушения функций дендритных клеток [15]. Антигенпрезентирующие клетки имеют важное значение в развитии противоопухолевого иммунного ответа, так как дендритные клетки в том числе являются важными организаторами праймирования, дифференцировки и пролиферации CD8⁺- и CD4⁺-лимфоцитов [15]. Так, во многих исследованиях отмечено, что по сравнению со здоровыми лицами наблюдается снижение субпопуляций дендритных клеток в периферической крови при меланоме, плоскоклеточном раке головы и шеи, РМЖ, раке легких, раке почек, раке предстательной железы и яичников [16].

По результатам исследований отмечено, что как на фоне изменения иммунной системы повышается риск развития онкопатологии, так и на фоне развития ЗНО наблюдаются иммуносупрессия и иммуномодуляция [17]. Ввиду происходящих процессов особый интерес представляет изучение эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и κ-делеционного элемента рецептора В-клеток (KREC), являющихся внехромосомными структурами ДНК. Известно, что TREC и KREC, образующиеся в процессе V(D)J-рекомбинации, характеризуют разнообразие антигенного репертуара Т- и В-клеток. Снижение TREC и KREC ниже возрастных значений может быть проявлением различных форм первичных и вторичных иммунодефицитов в любом возрасте. В зависимости от назначенных схем противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов может развиваться вторичный иммунодефицит [17].

Цель исследования – определение количественных показателей TREC и KREC для иммунологической оценки больных с ЗНО.

Материалы и методы

Этическим комитетом ГАУЗ РКОД 21 июля 2022 г. утвержден протокол «ИО-001» одноцентрового нерандомизированного открытого клинического исследования «Определение TREC и KREC у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций». В соответствии с критериями включения в основную группу вошли пациенты с диагнозом: меланома кожи, плоскоклеточный рак головы и шеи, РМЖ, лимфома, рак легкого, рак яичников, колоректальный рак. Также проведен анализ показателей TREC и KREC у здоровых людей, составивших контрольную группу. Пациенты с ЗНО согласно плану протокола распределены по двум подгруппам. В 1-ю подгруппу вошли «первичные» пациенты с ранним раком, которым не проводились специальные методы лечения, а с момента первичной постановки диагноза им применены радикальные методы лечения и после завершения лечения они находятся в группе диспансерного наблюдения. Во 2-ю подгруппу вошли пациенты с распространенным процессом, которым проводилась системная лекарственная терапия. В обеих группах пациентов забор крови осуществлялся до применения специальных методов лечения. Стратификация пациентов проводилась с учетом основных факторов, влияющих на иммунный статус и течение заболевания: возраст,

распространенность заболевания, наличие драйверных мутаций, линия терапии и схема лечения, уровень форменных элементов крови.

Пациенты перед обследованием скринировались в соответствии с критериями включения:

- 1) пациенты указанных локализаций в соответствии с группами и планом лечения;
- 2) возраст от 18 лет и старше;
- 3) функциональный статус по ECOG не более 2;
- 4) информированное письменное согласие пациента на исследование по данному протоколу.

Основными критериями исключения являлись:

- 1) психические нарушения;
- 2) тяжелая сопутствующая патология;
- 3) отсутствие информированного согласия;
- 4) инфекционные заболевания.

Забор венозной крови в вакуумную пробирку производился по стандартной технологии из кубитальной вены: взятие крови осуществлялось из вены натошак, при минимальной физической активности непосредственно перед взятием (в течение 15 мин), в положении пациента сидя или лежа. Кровь должна поступать свободным током непосредственно в вакуумную пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (фиолетовые крышки). После взятия крови пробирку в соответствии с инструкцией плавно переворачивали несколько раз для перемешивания с антикоагулянтом.

Для выделения РНК/ДНК из клинического материала использовался комплект реагентов «РИБО-преп». Комплект реагентов «РИБО-преп» предназначен для выделения тотальной РНК/ДНК из клинического материала (плазмы периферической крови, ликвора, амниотической жидкости, мазков из носа, зева, слюны) для последующего анализа методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции. Количественный анализ TREC и KREC проводили с использованием набора реагентов «ИММУНО-БИТ» (АБВ-тест, Россия) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Анализатор: амплификатор Real-time CFX96, Bio-Rad Laboratories, США. Детектирующий амплификатор ДТ-96, ДНК-Технология, Россия. Аналитическая чувствительность тест-системы: 1×10^3 копий/мл. Аналитическая специфичность тест-системы: 100%.

Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова; анализ количественных показателей – U-критерия Манна–Уитни; поправка на множественность сравнений – поправка Бонферрони.

Результаты

Выполнен анализ результатов исследования 180 пациентов с ЗНО. В контрольную группу вошли 55 здоровых лиц. Среди здоровых лиц доля участников мужского пола составила 49,1% (27/55), женского – 50,9% (28/55). В основной группе скринированы 180 «первичных» пациенты с ранним раком, которым не проводились специальные методы лечения. Среди больных с ЗНО доля пациентов мужского пола составила 20,5% (37/180), женского – 79,5% (143/180). Медиана возраста в группе здоровой популяции составила 36 лет [Q_1 – Q_3 : 26–58]. Медиана возраста в группе пациентов с ЗНО – 57 лет [Q_1 – Q_3 : 47,5–67]. В табл. 1 представлена характеристика пациентов.

Результаты определения количественных показателей TREC и KREC у здоровых лиц представлены в табл. 2. У женщин медиана уровня TREC составила 89,7 [Q_1 – Q_3 : 25,9–258,7], медиана KREC – 279,3 [Q_1 – Q_3 : 162,3–406]. У мужчин медиана уровня TREC составила 50 [Q_1 – Q_3 : 31,3–170,1], медиана KREC – 239 [Q_1 – Q_3 : 141,5–291]. Статистически значимых различий в уровне TREC и KREC между здоровыми женщинами и мужчинами не выявлено ($p=0,9$; $p=0,26$).

Для определения референсных значений TREC и KREC для пациентов старше 17 лет российскими учеными впервые проведены исследования среди лиц в возрасте от 18 до 83 лет. В результате проведенных исследований авторами установлены пороговые значения концентрации ДНК TREC и KREC для

Таблица 1. Структура исследуемых пациентов с ЗНО
Table 1. Structure of study patients with malignancies

| Локализация опухоли | Число | % |
|---------------------|-------|------|
| РМЖ | 63 | 35 |
| Рак яичников | 38 | 21,1 |
| Меланома | 28 | 15,6 |
| Лимфомы | 20 | 11,1 |
| Рак легкого | 16 | 8,9 |
| Колоректальный рак | 15 | 8,3 |
| Всего | 180 | 100 |

цельной крови и сухих пятен крови у лиц следующих возрастных групп: 18–24 года, 25–44 года, 45–60 лет и старше 60 лет [18].

Результаты анализа показателей TREC, исследованных нами в различных возрастных группах здоровой популяции, представлены в табл. 3. Установлены статистически значимые различия показателей TREC в различных возрастных группах ($p<0,001$).

Таким образом, установлены статистически значимые различия в показателях TREC между возрастными группами 18–24, 25–44 года, 45–60 и 60 лет и старше.

Результаты анализа показателей KREC в различных возрастных группах здоровой популяции представлены в табл. 4.

По данным анализа результатов уровня KREC в различных возрастных группах статистически значимых различий не выявлено ($p=0,26$). По данным исследования у здоровых лиц медианы уровня TREC и KREC с увеличением возраста имели тенденцию к снижению, что сопоставимо с данными из литературных источников [18] и является отражением возрастных изменений лимфопоэза.

Результаты изучения уровня TREC и KREC у пациентов с ЗНО различных локализаций представлены в табл. 5. В общей популяции пациентов с ЗНО медиана уровня TREC составила 4,6 [Q_1 – Q_3 : 0,9–17,3], медиана KREC – 111,9 [Q_1 – Q_3 : 29,3–339,28]. По результатам исследования нами при оценке отмечены статистически значимые различия показателей TREC и KREC между всеми пациентами с ЗНО и здоровыми лицами ($p<0,001$; $p=0,001$).

По результатам определения уровня эксцизионных колец T-клеточного рецептора и κ-делеционного элемента рецептора В-клеток проведен анализ показателей TREC и KREC у пациентов с ЗНО различных локализаций. Результаты исследования представлены в табл. 5. Во всех исследуемых группах в сравнении со здоровыми лицами отмечены статистически значимые различия уровня TREC ($p=0,001$, $p<0,001$). При анализе уровня KREC в исследуемых группах получены статистически значимые различия у пациентов с ЗНО яичников ($p<0,001$), лимфомой ($p<0,001$), колоректальным раком ($p=0,001$) и меланомой ($p=0,039$) в сравнении со здоровыми лицами.

Учитывая опубликованные [18] и полученные нами в здоровой популяции результаты, свидетельствующие о снижении медианы уровня TREC и KREC с увеличением возраста, мы провели сравнительный анализ значений TREC и KREC у пациентов с ЗНО в возрастных группах 18–24, 24–44 года, 45–60 и старше 60 лет, что представлено в табл. 6, 7.

По результатам нашего исследования выявлены статистически значимые отличия уровня TREC в различных возрастных группах ($p=0,001$).

При сравнении групп попарно с применением поправки Бонферрони установлено, что уровень TREC в возрастной группе 25–44 года оказался значимо выше, чем в возрастной группе 45–60 лет ($p=0,03$); уровень TREC в возрастной группе 25–44 года – значимо выше, чем в возрастной группе лиц старше 60 лет ($p<0,001$); уровень TREC в возрастной группе 45–60 лет оказался значимо выше, чем в возрастной группе более 60 лет ($p<0,001$).

Результаты исследования уровня KREC у пациентов с ЗНО в разных возрастных группах представлены в табл. 7.

Таблица 2. Показатели TREC и KREC у здоровых лиц
Table 2. TREC and KREC levels in healthy subjects

| Пол | n | TREC/10 ⁵ PBMC | | p | KREC/10 ⁵ PBMC | | p |
|---------|----|---------------------------|--------------------------------|------|---------------------------|--------------------------------|------|
| | | Me | Q ₁ -Q ₃ | | Me | Q ₁ -Q ₃ | |
| Женщины | 28 | 89,7 | 25,9–258,7 | 0,53 | 279,3 | 162,3–406 | 0,13 |
| Мужчины | 27 | 50 | 31,3–170,1 | | 239 | 141,5–291 | |
| Всего | 55 | 60,1 | 31,3–188,9 | | 256 | 149,8–353 | |

Таблица 3. Значение TREC у здоровой популяции в разных возрастных группах
Table 3. TREC levels in healthy subjects of different age groups

| Возрастная группа | Референсные значения концентрации TREC/10 ⁵ PBMC, Me [18] | n | TREC/10 ⁵ PBMC | | p |
|-------------------|--|----|---------------------------|--------------------------------|--|
| | | | Me | Q ₁ -Q ₃ | |
| 18–24 года | 456,0 | 12 | 460 | 331–574 | p<0,001*, p ₁₋₂ =0,001*, p ₁₋₃ <0,001*, p ₁₋₄ <0,001*, p ₂₋₃ =1, p ₂₋₄ =0,54, p ₃₋₄ =1 |
| 25–44 года | 255,0 | 18 | 86 | 30,5–165,8 | |
| 45–60 лет | 45,4 | 14 | 43 | 19,8–67 | |
| Старше 60 лет | 18,4 | 11 | 32 | 15–43,5 | |
| Всего | | 55 | | | |

*Здесь и далее в табл. 5, 6: различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 4. Значение KREC у здоровой популяции в разных возрастных группах
Table 4. KREC levels in healthy subjects of different age groups

| Возрастная группа | Референсные значения концентрации KREC/10 ⁵ PBMC, Me [18] | n | KREC/10 ⁵ PBMC | | p |
|-------------------|--|----|---------------------------|--------------------------------|------|
| | | | Me | Q ₁ -Q ₃ | |
| 18–24 года | 281,0 | 12 | 244 | 162,3–350 | 0,26 |
| 25–44 года | 251,0 | 18 | 361 | 118,1–441,8 | |
| 45–60 лет | 259,0 | 14 | 266,6 | 189–300 | |
| Старше 60 лет | 129,5 | 11 | 193 | 120,5–248,5 | |
| Всего | | 55 | | | |

Таблица 5. Показатели TREC и KREC в исследуемых группах
Table 5. TREC and KREC levels in the study groups

| Контингент | TREC/10 ⁵ PBMC | | p | KREC/10 ⁵ PBMC | | p |
|------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------|---------------------------|--------------------------------|---------|
| | Me | Q ₁ -Q ₃ | | Me | Q ₁ -Q ₃ | |
| Здоровые | 60,1 | 31,3–188,9 | <0,001* | 256 | 149,8–353 | 0,001* |
| ЗНО | 4,6 | 0,9–17,3 | | 111,9 | 29,3–339,28 | |
| <i>По локализациям</i> | | | | | | |
| РМЖ | 9,5 | 2,5–32,7 | 0,001* | 201,7 | 73,2–516,3 | 0,58 |
| Рак яичников | 3,9 | 0,9–16,3 | <0,001* | 101,6 | 27,2–221,2 | <0,001* |
| Меланома | 4,82 | 1,48–13,7 | <0,001* | 109,7 | 33,5–361,3 | 0,039* |
| Лимфомы | 1,31 | 0,24–15,8 | <0,001* | 26,9 | 5,2–82,6 | <0,001* |
| Рак легкого | 4,3 | 1,4–9,9 | <0,001* | 137,2 | 29–392,1 | 0,074 |
| Колоректальный рак | 0,85 | 0,4–2,1 | <0,001* | 46,7 | 6,7–179,7 | 0,001* |

Таблица 6. Значение TREC у пациентов с ЗНО в разных возрастных группах
Table 6. TREC levels in cancer patients of different age groups

| Возрастная группа | Референсные значения концентрации TREC/10 ⁵ PBMC, Me [18] | n | TREC/10 ⁵ PBMC | | p |
|-------------------|--|----|---------------------------|--------------------------------|--|
| | | | Me | Q ₁ -Q ₃ | |
| 18–24 года | 456,0 | 5 | 12,1 | 2,1–16,9 | p<0,001*, p ₁₋₂ =1, p ₁₋₃ =1, p ₁₋₄ =0,2, p ₂₋₃ =0,03*, p ₂₋₄ <0,001*, p ₃₋₄ <0,001* |
| 25–44 года | 255,0 | 32 | 35,7 | 10,1–67,4 | |
| 45–60 лет | 45,4 | 65 | 9,6 | 1,6–23,1 | |
| Старше 60 лет | 18,4 | 78 | 1,2 | 0,3–4,1 | |

Таблица 7. Значение KREC у пациентов с ЗНО в разных возрастных группах
Table 7. KREC levels in cancer patients of different age groups

| Возрастная группа | Референсные значения концентрации KREC/10 ⁶ PBMC, Me [18] | n | KREC/10 ⁶ PBMC | | p |
|-------------------|--|----|---------------------------|--------------------------------|------|
| | | | Me | Q ₁ –Q ₃ | |
| 18–24 года | 281,0 | 5 | 118,9 | 53,5–312,8 | 0,16 |
| 25–44 года | 251,0 | 32 | 244,5 | 47–744,3 | |
| 45–60 лет | 259,0 | 65 | 100,9 | 34,1–252,8 | |
| Старше 60 лет | 129,5 | 78 | 99,3 | 14,2–392,2 | |

Статистически значимых различий уровня KREC у исследуемых пациентов с ЗНО в зависимости от возрастной группы не установлено ($p=0,16$), т.е. возрастные отличия групп по уровню KREC отсутствовали.

Обсуждение

Изменение иммунного профиля пациентов является неотъемлемой частью онкогенеза.

Многие виды ЗНО приводят к супрессии естественной противоопухолевой активности иммунной системы. Исходя из изложенных данных, большой интерес представляет изменение концентрации прелимфоцитов, которое отражается в снижении абсолютного количества лимфоцитов. Одним из методов, позволяющих охарактеризовать наличие Т- и В- лимфоцитарного иммунодефицита, может оказаться количественная оценка TREC и KREC.

Из впервые полученных нами результатов следует, что у онкологических больных снижение количества TREC и KREC в крови может свидетельствовать о наличии иммунодефицита. На сегодняшний день данная методика не применяется в рутинной практике в онкологии, но широко внедрена в педиатрической практике в системе неонатального скрининга первичных иммунодефицитов [19–21]. Данная методика исследования вызывает интерес во всех сферах медицины, в которых проводятся исследования по анализу концентрации TREC и KREC на фоне клеточных иммунодефицитов при других патологиях, включая ВИЧ, аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также при трансплантации солидных органов и ЗНО [22–27]. Определенные результаты, достигнутые в исследовании TREC и KREC при гемобластозах, позволяют использовать их для проведения исследований при различных ЗНО. Немногие данные различных авторов свидетельствуют о значимых изменениях показателей KREC и TREC у онкобольных, а также о прогностической значимости результатов лечения в зависимости от их показателей [25, 28, 29]. Полученные нами данные свидетельствуют об иммунодефиците у онкобольных, который отражается в значимых изменениях TREC и KREC при солидных злокачественных опухолях яичников, легкого, колоректальном раке, меланоме и при гемобластозах. У пациентов с диагнозом РМЖ при достоверно значимом уменьшении TREC по сравнению со здоровыми лицами нами не отмечены различия в количественных показателях KREC. Мы также определили снижение уровня KREC и TREC у онкобольных во всех возрастных группах по сравнению с ранее описанными референсными значениями [18].

В настоящее время представлены первые результаты исследования уровней KREC и TREC у онкобольных и здоровых взрослых лиц в различных возрастных и нозологических группах. Особый интерес представляют данные об изменениях показателей эксцизионных колец в зависимости от возраста в здоровой популяции [30, 31] и среди больных с ЗНО, которые могут отражать корреляционную зависимость уменьшения эксцизионных колец и развития ЗНО в различных возрастных группах [32]. Дальнейшее развитие иммуноонкологии позволит учитывать изменения показателей TREC и KREC в динамике и использовать прогностическое значение этих изменений на результаты лечения и показатели выживаемости. Прогресс стратегий лечения ЗНО требует более глубокого понимания иммунологических взаимоотношений между опухолью и организмом

в целом. Данное исследование приближает понимание происходящих иммунологических изменений у пациентов данного контингента и патогенетическое обоснование использования этих диагностических методов для прогнозирования течения болезни и определения стратегий лечения.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют значимое снижение содержания TREC и KREC у пациентов с ЗНО в сравнении со здоровыми лицами. Эти данные подтверждают мнение о том, что системное повреждение иммунной системы происходит при различных типах опухолей. Полученные нами данные также указывают на снижение уровня эксцизионных колец с увеличением возраста пациентов. Необходима дальнейшая работа по исследованию различных типов иммунных состояний у пациентов с различными вариантами ЗНО и определению возможностей корреляции терапии в зависимости от гистологических форм, стадии, возраста, методов лечения для определения их прогностического значения. Исследование эксцизионных колец периферической крови является одним из многообещающих подходов к определению иммунного профиля онкологических пациентов.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков, Н.И. Султанбаева – концепция, дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; И.А. Тузанкина, Д.А. Кудлай, М.В. Султанбаев, А.П. Продеус, И.А. Меньшикова, Д.О. Липатов – редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, K.V. Menshikov, N.I. Sultanbaeva — study concept, study design, data collection and processing, text writing; I.A. Tuzankina, D.A. Kudlay, M.V. Sultanbaev, A.P. Prodeus, I.A. Menshikova, D.O. Lipatov — editing.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ РКЦ 21 июля 2022 г. (протокол «ИО-001»). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Republican Clinical Oncology Dispensary (21.07.2022 protocol "ИО-001"). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schultze JL, Mass E, Schlitzer A. Emerging principles in myelopoiesis at homeostasis and during infection and inflammation. *Immunity*. 2019;50:288–301.
- Bone G, Lauder I. Cellular immunity, peripheral blood lymphocyte count and pathological staging of tumours in the gastrointestinal tract. *Br J Cancer*. 1974;30(3):215–21. DOI:10.1038/bjc.1974.184
- Borg C, Ray-Coquard I, Philip I, et al. CD4 lymphopenia as a risk factor for febrile neutropenia and early death after cytotoxic chemotherapy in adult patients with cancer. *Cancer*. 2004;101:2675–80. DOI:10.1002/cncr.20688
- Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *Br J Cancer*. 2003;88(2):181–6. DOI:10.1038/sj.bjc.6600724
- Peron J, Cropet C, Tredan O, et al. CD4 lymphopenia to identify end-of-life metastatic cancer patients. *Eur J Cancer*. 2013;49:1080–9. DOI:10.1016/j.ejca.2012.11.003
- Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res*. 2009;69(13):5383–91. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-3845
- Trédan O, Manuel M, Clapisson G, et al. Patients with metastatic breast cancer leading to CD4+ T cell lymphopenia have poor outcome. *Eur J Cancer*. 2013;49(7):1673–82. DOI:10.1016/j.ejca.2012.11.028
- Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immunity in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(6):345–59. DOI:10.1038/s41568-021-00347-z
- Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(4):253–68. DOI:10.1038/nri3175
- Allen BM, Hiam KJ, Burnett CE, et al. Systemic dysfunction and plasticity of the immune macroenvironment in cancer models. *Nat Med*. 2020;26(7):1125–34. DOI:10.1038/s41591-020-0892-6
- Wu WC, Sun HW, Chen HT, et al. Circulating hematopoietic stem and progenitor cells are myeloid-biased in cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(11):4221–6. DOI:10.1073/pnas.1320753111
- Jailion S, Ponzetta A, Di Mitri D, et al. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(9):485–503. DOI:10.1038/s41568-020-0281-y
- Shaul ME, Fridlender ZG. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(10):601–20. DOI:10.1038/s41571-019-0222-4
- Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124. DOI:10.1093/jnci/dju124
- Binnewies M, Mujal AM, Pollack JL, et al. Unleashing Type-2 Dendritic Cells to Drive Protective Antitumor CD4+ T Cell Immunity. *Cell*. 2019;177(3):556–71.e16. DOI:10.1016/j.cell.2019.02.005
- Failli A, Legitimo A, Orsini G, et al. Numerical defect of circulating dendritic cell subsets and defective dendritic cell generation from monocytes of patients with advanced melanoma. *Cancer Lett*. 2013;337(2):184–92. DOI:10.1016/j.canlet.2013.05.013
- Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., и др. Прогностическое значение эксцизионных колец KREC и TREC при злокачественных новообразованиях. Материалы V юбилейного Международного Форума онкологии и радиологии. Москва, 19–23 сентября 2022 г.; с. 191 [Sultanbaev AV, Musin ShI, Men'shikov KV, et al. Prognosticheskoe znachenie ekstsizionnykh kolets KREC i TREC Pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh. Materialy V yubileynogo Mezhdunarodnogo Foruma onkologii i radiologii. Moscow, 19–23 sentyabrya 2022 g.; p. 191 (in Russian)].
- Давыдова Н.В., Продеус А.П., Образцов И.В., и др. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых. *Врач*. 2021;32(6):21–8 [Davydova NV, Prodeus AP, Obratsov IV, et al. Reference values for TREC and KREC concentrations in adults. *Vrach*. 2021;32(6):21–8 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2021-06-05
- Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Продеус А.П., и др. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и T-/B-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(2):8–15 [Korsunsky IA, Kudlay DA, Prodeus AP, et al. Neonatal screening for primary immunodeficiency and T-/B-cell lymphopenia as the basis for the formation of risk groups for children with congenital pathologies. *Pediatrics n.a. GN Speransky*. 2020;99(2):8–15 (in Russian)].
- Дерябина С.С., Тузанкина И.А., Черемохин Д.А., и др. Пилотный проект неонатального скрининга на первичные иммунодефициты в Свердловской области – от скрининга к диспансеризации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023;102(3):95–106 [Deryabina SS, Tuzankina IA, Cheremokhin DA, et al. Pilot regional project of neonatal screening for primary immunodeficiencies in Sverdlovsk Oblast of Russia. From screening to prophylactic medical checkup. *Pediatrics n.a. GN Speransky*. 2023;102(3):95–106 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2023-102-3-95-106
- Корсунский И.А., Продеус А.П., Румянцев А.Г., и др. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения. *Педиатрия*. 2019;98(3):49–54 [Korsunsky IA, Prodeus AP, Rumyantsev AG, et al. Screening of newborns for primary immunodeficiencies and risk groups for immunoregulatory disorders requiring follow-up. *Pediatrics*. 2019;98(3):49–54 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2019-98-3-49-54
- Drylewicz J, Vrisekoop N, Mugwagwa T, et al. Reconciling Longitudinal Naive T-Cell and TREC Dynamics during HIV-1 Infection. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152513. DOI:10.1371/journal.pone.0152513
- Mikhael NL, Elsorady M. Clinical significance of T cell receptor excision circle (TREC) quantitation after allogeneic HSCT. *Blood Res*. 2019;54(4):274–81. DOI:10.5045/br.2019.54.4.274
- Morgun A, Shulzhenko N, Socorro-Silva A, et al. T cell receptor excision circles (TRECs) in relation to acute cardiac allograft rejection. *J Clin Immunol*. 2004;24(6):612–6. DOI:10.1007/s10875-004-6246-1
- Söderström A, Vonlanthen S, Jönsson-Videsäter K, et al. T cell receptor excision circles are potential predictors of survival in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with acute myeloid leukemia. *Front Immunol*. 2022;13:954716. DOI:10.3389/fimmu.2022.954716
- Savchenko AA, Tikhonova E, Kudryatsev I, et al. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. *Viruses*. 2022;14(3):646. DOI:10.3390/v14030646
- Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., и др. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021 [Kozlov VA, Tikhonova EP, Savchenko AA, et al. Klinicheskaya immunologiya. Prakticheskoe posobie dlia infektsionistov. Krasnoyarsk: Polikor, 2021 (in Russian)]. DOI:10.17513/np.518
- Образцов И.В., Гордукова М.А., Цветкова Е.В., и др. Эксцизионные кольца V(D)J рекомбинации В- и Т-клеток как показатели иммунологической реконструкции у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016;15(4):42–50 [Obraztsov IV, Gordukova MA, Tsvetkova EV, et al. B- and T-cell V(D)J-recombination excision circles as indicators of immunological reconstitution in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Haematology / Oncology and Immunopathology*. 2016;15(4):42–50 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1708-2016-4-42-50
- Образцов И.В., Гордукова М.А., Северина Н.А., и др. Эксцизионные кольца V(D)J-рекомбинации В- и Т-клеток как прогностический маркер при В-клеточном хроническом лимфолейкозе. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(2):131–40 [Obraztsov IV, Gordukova MA, Severina NA, et al. V(D)J Recombination Excision Circles of B- and T-cells as Prognostic Marker in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Oncohematology*. 2017;10(2):131–40 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-2-131-140
- Motta M, Chiarini M, Ghidini C, et al. Quantification of newly produced B and T lymphocytes in untreated chronic lymphocytic leukemia patients. *J Transl Med*. 2018;111. DOI:10.1186/1479-5876-8-111
- Kwok JSY, Cheung SKF, Ho JCY, et al. Establishing Simultaneous T Cell Receptor Excision Circles (TREC) and K-Deleting Recombination Excision Circles (KREC) Quantification Assays and Laboratory Reference Intervals in Healthy Individuals of Different Age Groups in Hong Kong. *Front Immunol*. 2020;11:1411. DOI:10.3389/fimmu.2020.01411
- Sultanbaev AV, Musin S, Menshikov K, et al. 99P Quantitative indicators of TREC and KREC excision rings in malignant neoplasms. *ESMO Open*. 2023;8(1-Suppl. 2):100957. DOI:10.1016/j.esmoop.2023.100957

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома и фолликулярная лимфома: российские реалии

И.В. Поддубная, Л.Г. Бабичева✉

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

Аннотация

Обоснование. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу гематологических злокачественных новообразований, подавляющее большинство которых составляют В-клеточные опухоли. Наиболее частым вариантом НХЛ является диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), характеризующаяся агрессивным течением, на долю которой приходится 30–40% всех НХЛ. Второй по частоте возникновения принято считать фолликулярную лимфому (ФЛ), традиционно причисляемую к индолентным вариантам, на долю которой приходится до 25% всех НХЛ. Современные варианты лечения приведенных лимфопролиферативных заболеваний с включением в 1-й линии терапии (ЛТ) инновационных препаратов продемонстрировали высокую эффективность. Тем не менее у части пациентов развивается рецидив или констатируется рефрактерное течение. Несмотря на значительные успехи в разработке и внедрении инновационных таргетных препаратов в течение последних лет, в большинстве случаев не удается достичь стойких длительных ремиссий в условиях рецидива заболевания, что оставляет пациентов с неудовлетворенной потребностью в эффективных и хорошо переносимых вариантах терапии.

Цель. Получение объективных данных по заболеваемости, клиническому течению, эффективности терапии при наиболее частых вариантах НХЛ в повседневной практике в России.

Материалы и методы. С февраля по март 2023 г. проведен опрос 130 гематологов и онкологов из 30 регионов России с целью актуализации данных при ДВККЛ и ФЛ.

Результаты. За последние 12 мес под наблюдением респондентов находились 5689 пациентов с НХЛ, из которых на долю ДВККЛ приходилось 56%, из них 1-ю ЛТ получили 62%, 2-ю – 22%, 3-ю – 10%, до последующих линий дошли лишь единицы. Анализ вариантов назначаемого лечения во 2 и 3-й ЛТ говорит об отсутствии стандарта терапии для приведенной популяции и крайне низкой эффективности применяемых в реальной российской практике режимов. На долю ФЛ приходилось 23% от всех 5689 пациентов с НХЛ, из них 56% являлись впервые выявленными, а 44% находились на этапе лечения по поводу рецидива. Большинство пациентов с ФЛ, получивших ≥ 3 ЛТ, имели крайне неблагоприятный прогноз и быстрое развитие заболевания: медиана времени от постановки диагноза до начала 3-й ЛТ составила всего 26,4 мес. Анализ вариантов лечения пациентов с рецидивами ФЛ говорит об отсутствии стандарта и реальных эффективных опций.

Заключение. Рецидивы и рефрактерное течение ДВККЛ и ФЛ представляют собой сложную клиническую ситуацию, при которой приоритетной задачей терапии становится контроль над заболеванием ввиду невозможности достижения стойких ремиссий при использовании существующих вариантов лечения. Клиницисты с большой надеждой смотрят на появление новых классов препаратов, которые смогут улучшить прогноз для данной сложной популяции.

Ключевые слова: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома, фолликулярная лимфома, заболеваемость, рецидив, рефрактерность, эффективность, прогноз

Для цитирования: Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома и фолликулярная лимфома: российские реалии. Современная Онкология. 2024;26(2):140–148. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202798

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Тенденция к неуклонному росту заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) во всем мире и быстро меняющийся ландшафт лечения с внедрением инновационных опций требуют актуализации эпидемиологических данных. В 2022 г. в России число взрослых пациентов, взятых на учет с впервые в жизни установленным диагнозом НХЛ, достигло 14 798 с уровнем одногодичной летальности 17,4% [1]. Ежегодно в России диагностируется примерно 3 тыс. первичных случаев диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) [2]. После проведения стандартной иммунохимиотерапии (ИХТ) 1-й линии (R-СНОР) около 60% пациентов с ДВККЛ достигают длительной ремиссии (ДР) с потенциалом излечения [3]. К сожалению, возникновение рецидива или констатация рефрактерности заболевания у оставшихся 40% больных обуславливает крайне неблагоприятный прогноз

с медианой общей выживаемости (ОВ) около 6 мес, с тенденцией к ее уменьшению с каждой последующей линией терапии (ЛТ) [4]. Так, например, медиана ОВ на 3-й и последующих ЛТ у пациентов с ДВККЛ составляет 4,4 мес [5].

Количество впервые выявленных случаев фолликулярной лимфомы (ФЛ) в России составляет до 2 тыс. в год. К сожалению, биология приведенного индолентного варианта НХЛ подразумевает непрерывно рецидивирующее течение у подавляющего большинства пациентов. При этом анализ реальной практики терапии ФЛ показывает, что число пациентов, получающих каждую последующую ЛТ, значительно сокращается. Так, 1-ю линию получают 92% всех первично диагностированных пациентов с ФЛ, 2-ю – 37% популяции, получившей 1-ю, каждую последующую линию терапии проводят половине больных от предыдущей ЛТ (например, 3-ю – 49%, 4-ю – 52%, 5-ю – 54%). В итоге 3 и более линий терапии получают всего 17% от общей популяции [6].

Информация об авторах / Information about the authors

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

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, профессор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов

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

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

Diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: problem state in Russia

Irina V. Poddubnaya, Lali G. Babicheva✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are a heterogeneous group of hematological malignancies, the vast majority of which are B-cell tumors. The most common variant of NHL is diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), characterized by an aggressive course, which accounts for 30–40% of all NHL. The second most common is follicular lymphoma (FL), traditionally classified as an indolent variant accounting for up to 25% of all NHL. Current therapies for these lymphoproliferative disorders which includes innovative drugs in the 1st line of therapy (LT) have demonstrated high efficacy. However, some patients develop a relapse or a refractory disease. Despite recent significant progress in the development and implementation of innovative targeted drugs, in most cases, it is not possible to achieve persistent long-term remissions after disease relapse, which leaves patients with an unmet need for effective and well-tolerated treatment options.

Aim. To obtain objective data on the incidence, clinical course, and effectiveness of therapy for the most common variants of NHL in real-world practice in Russia.

Materials and methods. From February to March 2023, 130 hematologists and oncologists from 30 regions of Russia were surveyed to update the data on DLBCL and FL.

Results. Over the past 12 months, 5,689 patients with NHL were observed, of which 56% had DLBCL; 62% of them received the 1st LT, 22% received the 2nd LT, 10% received the 3rd LT, and only a few reached later lines. Analysis of the administered treatment options in the 2nd and 3rd LTs shows that there is no standard of care for this population, and the effectiveness of the regimens used in real-world Russian practice is extremely low. FL accounted for 23% of all 5,689 patients with NHL, of which 56% were newly diagnosed and 44% received treatment for relapse. The majority of patients with FL who received ≥ 3 LTs had an inferior prognosis and rapid disease progression: the median time from diagnosis to the beginning of the 3rd LT was only 26.4 months. The analysis of treatment options for patients with relapsed FL indicates a lack of standard and effective therapies.

Conclusion. Relapsed and refractory DLBCL and FL represent a complex clinical situation where the main goal of treatment is disease control due to the impossibility of achieving stable remissions with existing treatment options. Clinicians with great hope are looking to the emergence of new classes of drugs that will be able to improve the prognosis for this complex population.

Keywords: diffuse B-cell large cell lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, follicular lymphoma, incidence, relapse, refractory disease, efficacy, prognosis

For citation: Poddubnaya IV, Babicheva LG. Diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: problem state in Russia. Journal of Modern Oncology. 2024;26(2):140–148. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202798

Инициальная терапия ФЛ включает использование моноклональных анти-CD20-антител в монорежиме или, как правило, в комбинации с цитостатическими агентами (СVP, СНОР, бендамустином) и/или лучевой терапией при локальных стадиях. Длительность первой ремиссии определяет дальнейший прогноз для пациента. Так, в случае развития рецидива в первые 24 мес (POD24) от начала 1-й ЛТ 5-летняя ОВ снижается с 90 до 50% [7]. Терапия пациентов с рецидивами ФЛ также представляет большую проблему, особенно в 3-й и последующих ЛТ, где полного ответа удается достичь только у каждого 5-го пациента, а медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) составляет около 10 мес [8]. Возможности стандартной ИХТ уже ко 2-му рецидиву зачастую исчерпаны, прогноз заболевания неблагоприятен, а эффективных лечебных опций крайне мало.

Следует отметить, что в России отсутствует централизованный регистр лимфолифферативных заболеваний, позволяющий детально анализировать эпидемиологические данные по отдельным нозологическим единицам.

Цель исследования – получение объективных данных по заболеваемости, клиническому течению, эффективности терапии при наиболее частых вариантах НХЛ в повседневной практике в России.

Материалы и методы

С февраля по март 2023 г. в онлайн-анкетировании приняли участие 130 медицинских специалистов из 30 регионов Российской Федерации. Исследование, посвященное вопросам эпидемиологии и терапии НХЛ (ДВККЛ и ФЛ) в России, проведено путем онлайн-анкетирования с помощью системы CAWI (Computer Assisted Web Interviewing) компанией Mar Consult при активном участии общества онкогематологов.

Критериями включения медицинских специалистов в анкетирование являлись подтвержденная специальность в области

гематологии или онкологии, стаж работы от 5 лет, наличие опыта в терапии пациентов с ДВККЛ и ФЛ.

Анкетирование осуществлено для получения данных о текущих тенденциях в диагностике и лечении НХЛ, а также в целях анализа взглядов медицинских экспертов на современные методы терапии. С учетом обширного объема информации, собранного за указанный период, применены различные статистические методики обработки полученных данных.

Для анализа параметров использованы методы описательной статистики, включая оценку распределения признака и расчет медианы. Кроме того, проведен анализ наиболее часто назначаемых опций терапии с последующей визуализацией полученных результатов с применением диаграммы Sankey plot для иллюстрации сложных взаимосвязей и потоков между различными переменными в исследовании. Приведенный метод позволяет эффективно демонстрировать динамику и взаимодействие факторов, подчеркивая ключевые составляющие в полученных данных. Методы статистического анализа позволили выявить важные закономерности и тенденции в представленных результатах, обеспечивая основу для интерпретации данных и формирования выводов.

Результаты

Среди 130 медицинских специалистов гематологами являлись 64%, онкологами – 36%. Средний стаж работы респондентов составил 15 лет, почти 1/2 (49%) опрошенных работали врачами круглосуточного стационара, 26% – врачами дневного стационара, а 1/4 (25%) представляли амбулаторное звено специализированной помощи пациентам с НХЛ.

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

Согласно полученным 130 интервью за последние 12 мес под наблюдением врачей находились 5689 пациентов с НХЛ, из

которых на долю ДВККЛ приходилось 3158 (56%) больных. Из всех пациентов с ДВККЛ диагноз впервые установлен в 1990 (63%) случаях, а 1168 (37%) больных наблюдались по поводу рецидива заболевания или рефрактерного течения (р/р); рис. 1.

В результате исследования диагностического материала в реальной российской клинической практике (КП) только у 119 (21%) пациентов установлен диагноз неспецифицированной ДВККЛ (ДВККЛ NOS). При ДВККЛ NOS в 37% с помощью иммуногистохимии (ИГХ) установлен подтип GCB, в 32% случаев – подтип non-GCB, без уточнения ИГХ-подтипа ДВККЛ NOS остались 1/3 (31%) пациентов. Так, 8 врачей из разных городов констатировали, что в их лечебном учреждении больным не уточняется тип ДВККЛ из-за проблем с диагностикой.

Для оценки прогноза течения ДВККЛ и выбора адекватной терапии подавляющее большинство (92%) опрошенных российских врачей используют прогностические шкалы оценки риска раннего прогрессирования (РРП), при этом в 88% случаев предпочтение отдается стандартному международному прогностическому индексу (МПИ), включающему 5 факторов РРП: возраст старше 60 лет, III–IV стадии, статус ECOG 2 и более, повышение уровня лактатдегидрогеназы, вовлечение 2 экстранодальных зон и более [9]. По количеству неблагоприятных факторов почти 1/2 (48%) первичных пациентов с ДВККЛ отнесены к промежуточному/высокому РРП (3–5 баллов по МПИ).

Интересным представляется анализ портрета пациента с первым рецидивом ДВККЛ. Респонденты заполнили 97 дневников больных, получающих терапию по поводу р/р ДВККЛ в течение последних 12 мес.

Отмечается незначительное преобладание женщин над мужчинами – 53 и 47% соответственно. Популяция пациентов старше 60 лет составляет 40%, что говорит о небольшом преобладании лиц молодого возраста, при этом 37% больных приходится на возрастной диапазон 40–60 лет. На момент развития рецидива подавляющее большинство больных имеют генерализованный процесс (у 81% – III–IV стадии), почти в 1/2 (44%) случаев выявлены экстранодальные локализации, более чем у 1/2 (56%) этих пациентов исходный прогностический индекс соответствует промежуточному/высокому РРП (3–5 баллов по МПИ).

При развитии рецидива заболевания после 1-й ЛТ повторную биопсию с целью подтверждения рецидива ДВККЛ проводили только у 1/2 (55%) пациентов.

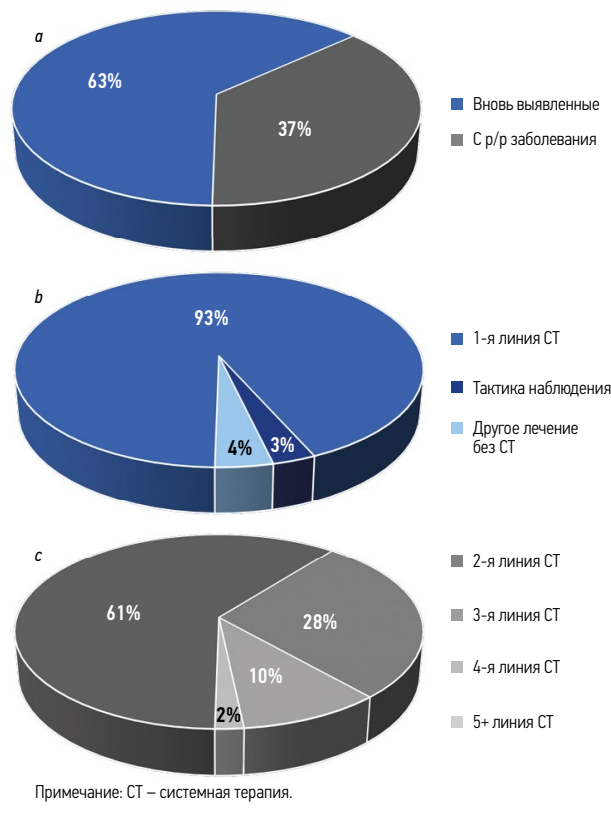
Сопутствующие заболевания присутствовали у 70% больных: на первом месте в перечне коморбидности – артериальная гипертензия (54%), на втором – сахарный диабет (26%), а также хроническая сердечная недостаточность (13%), заболевания печени (10%), почек (5%).

Перед началом лечения каждый врач совместно с пациентом должен определить цели предстоящей терапии. Для ДВККЛ целью 1-й ЛТ должно быть достижение полного ответа длительностью не менее 2 лет, что позволяет говорить о возможном излечении. И действительно, более 1/2 респондентов видят цель в излечении (37%) или в достижении ДР (19%). Достижение полного ответа в качестве цели 1-й ЛТ отметили 1/3 (33%) опрошенных гематологов и онкологов. Следует еще раз обратить внимание на то, что помимо достижения важно удержание полного ответа в течение не менее 2 лет. Только при таком сценарии вероятность возникновения рецидива ДВККЛ составляет всего порядка 5–6%, а выживаемость сопоставима с общепопуляционными данными [10, 11]. Для 2-й ЛТ преобладающим ответом стало достижение длительной безрецидивной выживаемости (27%), лишь 20% врачей рассматривают на получение полного ответа. В корне меняются цели 3-й ЛТ пациентов с ДВККЛ, которые обусловлены нашей реальностью: большинство врачей видят цель лечения в стабилизации заболевания (28%) или в достижении любого ответа на проводимое лечение (23%); рис. 2.

Спектр наибольших сложностей в терапии больных ДВККЛ, по мнению респондентов, зависит от ЛТ. Так, при возможности мультिवыбора в 1-й ЛТ 65% врачей наибольшую сложность видят в выборе варианта лечения для пациентов с высоким РРП ДВККЛ. Примерно с такой же частотой (60%) респонденты

Рис. 1. Структура пациентов с ДВККЛ, %: а – распределение пациентов в зависимости от статуса заболевания на момент проведения опроса; б – распределение вновь выявленных пациентов в зависимости от инициальной тактики ведения; в – распределение пациентов с р/р заболевания в зависимости от ЛТ. Под наблюдением участников опроса за последние 12 мес находились 3158 пациентов с ДВККЛ.

Fig. 1. Structure of patients with DLBCL, %: A – distribution of patients depending on the disease status at the time of the survey; b – distribution of newly diagnosed patients depending on the initial management tactics; c – distribution of patients with relapse/refractory disease (RD) depending on LT. Over the last 12 months, 3,158 patients with DLBCL were observed by the survey participants.



отмечают низкую вероятность достижения полного ответа на доступных опциях. В 55% случаев специалисты считали низкой возможностью проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в случае развития рецидива заболевания. На 2-й ЛТ ситуация некоторым образом меняется: 68% респондентов видят проблему в низком уровне достижения полного ответа, 52% – в неблагоприятном прогнозе выживаемости, 50% врачей отмечают невозможность достижения ДР на доступных методах терапии. Для 3-й ЛТ на первый план выходит накопленная за предшествующие ЛТ токсичность, которую выделили 62% врачей, низкую вероятность достижения полного ответа считают проблемой 56% респондентов, а невозможность достижения ДР – 55% (рис. 3).

Согласно проведенному опросу за последние 12 мес среди пациентов с ДВККЛ 1-ю ЛТ получили 62%, 2-ю – 22%, 3-ю – 10%, до последующих ЛТ дошли лишь единицы.

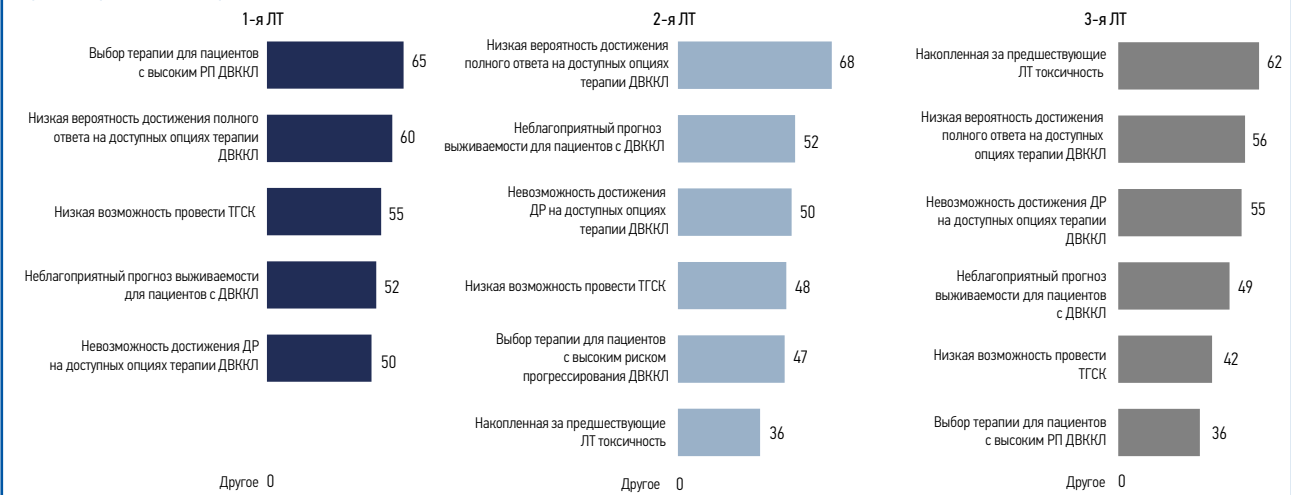
При анализе вариантов системной терапии (СТ), которую получают большинство пациентов с ДВККЛ на различных этапах лечения, следует отметить, что чуть больше половины (56%) в 1-й ЛТ получали классический режим R-CHOP, еще около 16% больных – R-CHOP-подобные режимы (R-CHOPR, R-miniCHOP, R-CNOR, R-CEOR и др.), высокоинтенсивные опции назначались всего лишь в 15% случаях, а оставшиеся 13% пациентов получали паллиативные схемы или лечение без моноклональных антител.

Несмотря на относительно молодую возрастную популяцию, 62% пациентов, находящихся на 2-й ЛТ, расцениваются лечащими врачами как не кандидаты для аутоТГСК. В 3-й ЛТ к не кандидатам для аутоТГСК респонденты относят подавляющее большинство больных – 78%.

Рис. 2. Цели, которые ставят перед собой врачи, при проведении 1, 2 и 3-й ЛТ ДВККЛ, %.
Fig. 2. Goals set by the doctors during the 1st, 2nd, and 3rd LTs for DLBCL, %.



Рис. 3. Наибольшие сложности в терапии пациентов с ДВККЛ, которые видят врачи в 1, 2 и 3-й ЛТ, %.
Fig. 3. The greatest challenges in the treatment of patients with DLBCL in the 1st, 2nd, and 3rd LTs, %.

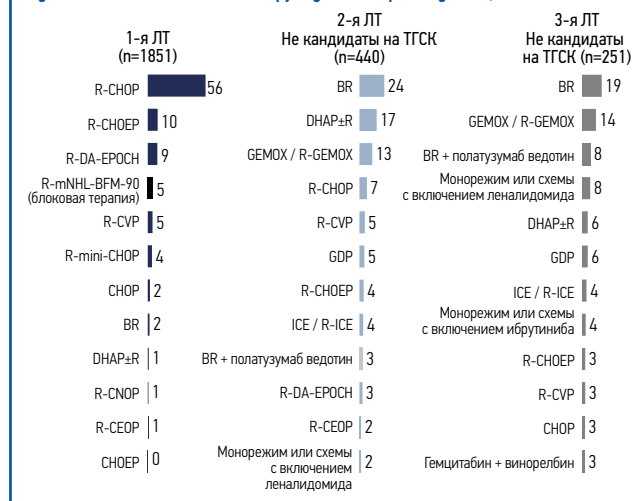


Анализ вариантов назначаемого лечения во 2 и 3-й ЛТ для не кандидатов на аутоТГСК говорит об отсутствии стандарта терапии для данной популяции. Наиболее часто назначаемыми режимами во 2-й ЛТ являются BR, R-DHAP и R-GemOX, около 13% пациентов и в рецидиве продолжают получать R-CHOP-подобные режимы. Для 3-й ЛТ наиболее часто назначают схемы BR, R-GemOX и Pola-BR. Следует отметить, что в 12% случаев врачи отдают предпочтение таргетным препаратам off-label (рис. 4).

При оценке реального времени развития рецидива/прогрессирования ДВККЛ наибольший риск приходится на первый год после окончания 1-й ЛТ. Так, по результатам опроса, 75% всех рецидивов зарегистрированы в первые 12 мес после окончания лечения, а 57% можно отнести к рефрактерности заболевания, поскольку они возникли в первые полгода после завершения 1-й ЛТ. При этом у подавляющего большинства (94%) прогрессирование произошло в течение 2 лет. Длительность ремиссии после 2-й ЛТ значительно короче, а у 95% пациентов она составляла не более одного года. У 33% возникла рефрактерность к выбранной схеме лечения, у 37% рецидив развился менее чем через 6 мес после завершения 2-й ЛТ (табл. 1), что может свидетельствовать о низкой эффективности стандартных опций 2-й ЛТ.

Одним из наиболее важных параметров, определяющих успех лечения, является длительность ремиссии. Подавляющее большинство (85%) опрошенных врачей считают, что по окончании 1-й ЛТ длительность ремиссии должна быть не менее 2 лет. После 2-й ЛТ 42% респондентов воспринимают длительность ремиссии в 1,5 года как достаточную, 41% опрошенных считают, что после 3-й ЛТ ремиссия должна длиться не менее года, а 32% врачей довольствуются 6-месячным периодом без признаков прогрессирования заболевания (рис. 5).

Рис. 4. Распределение режимов терапии ДВККЛ в зависимости от ЛТ, %.
Fig. 4. Distribution of DLBCL therapy regimens depending on LT, %.



Обсуждение ДВККЛ

Согласно международным данным пик заболеваемости ДВККЛ приходится на возраст старше 60 лет [12, 13]. Опрос врачей гематологов/онкологов показал, что отечественная популяция пациентов относительно молодая – преобладают лица <60 лет. На момент установления диагноза генерализованный процесс диагностируется у большинства (81%) пациентов, а в каждом четвертом случае выявляются экстранодальные очаги.

| Таблица 1. Распределение пациентов с р/р ДВККЛ в зависимости от времени развития рефрактерности или наступления рецидива, % Table 1. Distribution of patients with relapse/RD DLBCL by the time of refractory disease or relapse onset, % | | |
|--|--------|--------|
| Время наступления прогрессирования (рецидив/рефрактерность) | 1-я ЛТ | 2-я ЛТ |
| Рефрактерность к терапии | 23 | 33 |
| Рецидив до 6 мес | 34 | 37 |
| Рецидив через 6–12 мес после окончания терапии | 18 | 25 |
| Рецидив через 1–2 года после окончания терапии | 19 | 5 |
| Рецидив более чем через 2 года после окончания терапии | 4 | 0 |
| Рецидив более чем через 5 лет после окончания терапии | 2 | 0 |

К сожалению, на диагностическом этапе в реальной российской КП всего в 21% первичных случаев установлен диагноз ДВККЛ NOS, что в корне отличается от мировых данных, которые свидетельствуют о тотальном превалировании данного варианта ВККЛ, составляющем >80% всех случаев [14]. Кроме того, следует отметить, что в 1/3 случаев иммуногистохимическое заключение не включает определение подтипа ДВККЛ NOS (GCB или non-GCB). Полученные данные свидетельствуют о том, что в реальной практике не уделяется должного внимания выделению пациентов с ДВККЛ NOS либо уровень диагностических процедур при анализе первичного биопсийного материала недостаточен высок. При рецидиве ДВККЛ повторную биопсию выполняют лишь 1/2 больных, хотя ее должны проводить всем.

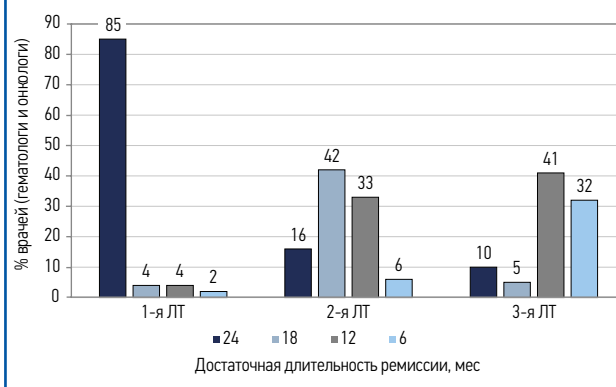
Анализ эффективности проводимой терапии на основании опроса российских специалистов показал, что у 1/3 (33%) первичных пациентов развивается рецидив или является рефрактерность к выбранным режимам терапии, что коррелирует с мировыми данными. К сожалению, опрос не включал в себя показатели летальности, что может искажать реальную оценку эффективности и безопасности проводимого лечения.

Наибольшую сложность в 1-й ЛТ подавляющее большинство (65%) врачей видят в выборе варианта лечения для пациентов с высоким РП ДВККЛ. Согласно мировым подходам МПИ действительно сохраняет свою актуальность и является прогностическим инструментом при ДВККЛ, применяемым большинством российских специалистов, согласно которому почти 1/2 (48%) наших пациентов может быть отнесена к промежуточному/высокому РП. Кроме того, важно помнить о пациентах с double expressor лимфомой: наличие двойной гиперэкспрессии белков MYC (>40%) и BCL2 (>50%) ассоциируется с худшим прогнозом.

Аналогично реальной КП большинства стран мира R-CHOP является наиболее часто назначаемой опцией 1-й ЛТ. Однако ввиду неутешительного прогноза для пациентов с рецидивами ДВККЛ современный подход к инициальной терапии требует перехода от единого стандарта к риск-адаптированной стратегии. Так, для пациентов с высоким РП (МПИ 3–5 баллов) или с double expressor лимфомой независимо от МПИ опцией терапии может являться режим Pola-R-CHP (полатузумаб ведотин, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин и преднизолон). В исследовании POLARIX данный режим позволил снизить РП и смерти на 30% у больных с МПИ 3–5 баллов, на 40% – у пациентов с double expressor лимфомой [15].

Согласно проведенному опросу среди пациентов с ДВККЛ за последние 12 мес 1-ю ЛТ получили 62%, 2-ю – 22%, 3-ю – 10%. В единичных случаях использовались 4, 5-я и последующие ЛТ. Подобное распределение в очередной раз подтверждает крайне неблагоприятный прогноз, низкую выживаемость и отсутствие эффективных опций, которые можно предложить пациентам с рецидивами/рефрактерностью ДВККЛ.

Рис. 5. Ожидаемая длительность ремиссии пациентов с ДВККЛ после разных ЛТ, %.
Fig. 5. The expected duration of remission in patients with DLBCL after different LTs, %.



Большинство пациентов с р/р ДВККЛ в России оцениваются как не кандидаты на проведение аутоТГСК, кроме того, доступность данной процедуры в реальной практике крайне ограничена – ее получают не более 10% больных [2]. У не кандидатов для аутоТГСК наиболее часто применяют Гемзар/платиносодержащие режимы, которые, к сожалению, не отличаются достаточной эффективностью. Кроме того, около 13% пациентов и в рецидиве продолжают получать R-CHOP-подобные режимы, что недопустимо в отношении р/р ДВККЛ и не соответствует ни международным, ни отечественным клиническим рекомендациям. Новый вариант терапии для не кандидатов на аутоТГСК – режим Pola-BR – вошел в тройку наиболее активно применяемых опций лишь в 3-й ЛТ ДВККЛ. При таком подходе невозможно рассчитывать на оптимальную эффективность данного режима, т.к. его использование во 2-й ЛТ может в 2 раза увеличить ОВ (18,4 мес против 9,5 мес при применении в 3-й и последующих ЛТ) [16]. Факт применения в российской практике в 12% случаев таргетных препаратов off-label в очередной раз подтверждает острую необходимость в инновационных, высокоэффективных подходах для 3-й и последующих ЛТ у пациентов с ДВККЛ.

Фолликулярная лимфома

Среди 5689 пациентов с НХЛ, которые находились под наблюдением участников анкетирования за последние 12 мес, у 1309 (23%) выявлена ФЛ. Чуть более 1/2 этих пациентов – 738 (56%) – были первичными или впервые выявленными, а 571 (44%) человек находился на этапе лечения по поводу рецидива заболевания. Большинство (80%) вновь выявленных пациентов с ФЛ получили СТ, в то время как тактику «наблюдай и жди» предлагали лишь 17% (рис. 6).

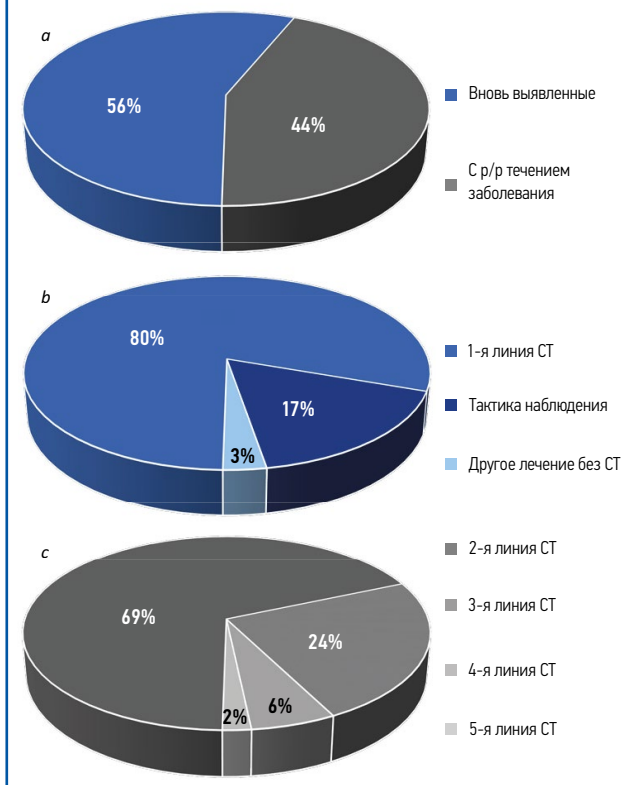
По ЛТ все пациенты с рецидивами ФЛ распределены следующим образом: 69% получили 2-ю ЛТ, 24% – 3-ю, 6% – 4-ю, тогда как 5-ю ЛТ получили единичные пациенты (см. рис. 6).

В отличие от 1-й ЛТ, где ИХТ является стандартом лечения большинства больных с распространенными стадиями, терапия рецидивов ФЛ отличается большей гетерогенностью. Анализ распределения различных вариантов лечения в зависимости от ЛТ ФЛ представляет особый интерес. Согласно проведенному анализу в терапии рецидивов превалируют стандартные режимы ИХТ на основе ритуксимаба и обинутузамаба, однако доля подобных опций закономерно сокращается с каждой последующей ЛТ, составляя 68% во 2-й ЛТ, 51% – в 3-й, 33% – в 4-й. Монотерапию ритуксимабом применяют редко – в 1–6% случаев, что зависит от ЛТ. При этом с возрастанием ЛТ отмечается четкий тренд к увеличению применения chemo-free режимов: от 12% во 2-й ЛТ до 45% в 4-й. Кроме того, стоит также отметить значительную вариативность подходов к терапии начиная с 3-й ЛТ (рис. 7).

Прежде чем назначить тот или иной вариант лечения, целесообразно определить цели терапии с учетом клинических проявлений заболевания, характеристик и предпочтений

Рис. 6. Распределение пациентов с ФЛ, находившихся под наблюдением респондентов за последние 12 мес, %: *a* – распределение пациентов в зависимости от статуса заболевания на момент проведения опроса; *b* – распределение вновь выявленных пациентов в зависимости от инициальной тактики ведения; *c* – распределение пациентов с р/р заболевания в зависимости от ЛТ. Под наблюдением участников опроса за последние 12 мес находились 1309 пациентов с ФЛ.

Fig. 6. Distribution of patients with FL managed by respondents over the past 12 months, %: *a* – distribution of patients depending on the disease status at the time of the survey; *b* – distribution of newly diagnosed patients depending on the initial management tactics; *c* – distribution of patients with relapse/RD depending on LT. Over the last 12 months, 1,309 patients with FL were observed by the survey participants.



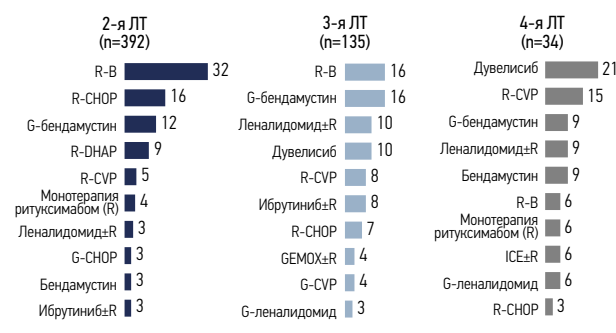
пациента. В результате проведенного опроса удалось определить приоритетные цели врачей-респондентов для каждой планируемой линии. Так, при назначении лечения по поводу первого рецидива или прогрессирования большинство (58%) врачей рассчитывают на получение полного ответа, а к 4-й ЛТ качество жизни (КЖ) становится приоритетом для 56% опрошенных гематологов и онкологов. Что же касается 3-й ЛТ, то на этом этапе мнения врачей разделились в равных пропорциях: улучшение ОВ назвали 31%, получение любого ответа в виде полной или частичной ремиссии – 30%, увеличение времени до следующей терапии – 28% (рис. 8).

Высокая гетерогенность в выборе тактики для ≥3-й ЛТ ФЛ, а также указанные цели могут быть отчасти связаны с низкой удовлетворенностью эффективностью существующих подходов. Все респонденты отметили наличие трудностей при терапии ФЛ после второго рецидива. При этом среди ключевых проблем респонденты выделили низкую вероятность достижения полного ответа – 68%, большую долю пациентов с плохим прогнозом – 60%, неэффективность существующих опций – 51%, накопленную токсичность – 50% (рис. 9).

С целью более глубокого анализа причин недостаточной эффективности терапии после второго рецидива интересным представляется анализ профиля пациента, получающего ≥3 ЛТ. В рамках проведенного опроса врачи заполнили дневники по 262 реальным пациентам с ФЛ, которые получали лечение в течение последних 12 мес по поводу второго и последующих рецидивов (≥3 ЛТ). Все пациенты были старше 18 лет, имели ФЛ 1-3А цитологического типа и получали лечение в рамках рутинной практики вне клинических исследований.

Рис. 7. Распределение режимов терапии рецидивов ФЛ в зависимости от ЛТ, %.

Fig. 7. Distribution of FL relapse treatment regimens depending on LT, %.



Для ФЛ характерна трансформация заболевания в более агрессивные гистологические варианты, поэтому согласно рекомендациям каждый рецидив/прогрессирование необходимо подтверждать морфоиммуногистохимическим исследованием опухолевой ткани. Согласно нашему опросу повторную биопсию после каждого рецидива ФЛ выполняли менее чем в половине (44%) случаев.

Среди пациентов с ФЛ, получивших ≥3 ЛТ, преобладают лица женского пола (62%) с медианой возраста на момент постановки диагноза 55 лет (старше 60 лет – 41%). В дебюте заболевания у данной категории пациентов часто выявляются генерализованные стадии – у 75% (III стадия – у 46%, IV – у 29%), В-симптомы – у 59%, большая опухолевая масса bulky – у 36%. Весьма интересен факт частого выявления 3А цитологического типа ФЛ у этих пациентов, который определялся в половине (50%) случаев. Согласно международному прогностическому индексу, разработанному для ФЛ (FLIPI), 3/4 (78%) этих больных отнесены к промежуточному/высокому РРП (50% – к промежуточному, 28% – к высокому).

Подавляющее большинство (77%) больных ФЛ, получивших ≥3 ЛТ, имеют ранний рецидив (POD24) в анамнезе. Кроме того, данная группа пациентов характеризуется достаточно быстрым развитием заболевания: медиана времени от постановки диагноза до начала 3-й ЛТ составляет всего 26,4 мес. Соответственно, это говорит о крайне неблагоприятном прогнозе больных ФЛ, которым требуется более 2 линий СТ.

Клиническая характеристика заболевания и самого пациента усугубляется с возрастанием ЛТ. Так, длительность периода между 3 и 4-й ЛТ составляет менее полугод, между 4 и 5-й ЛТ – менее 2 мес (рис. 10). Если к началу 3-й ЛТ ECOG 3-4 имеют 14% пациентов, то к началу 4-й ЛТ данный показатель составляет уже 40%.

Двойная рефрактерность (к ритуксимабу и алкилирующим препаратам, включая циклофосфамид и бендамустин) к началу 3-й ЛТ констатируется у 1/3 (33%) пациентов, к началу 4-й ЛТ – уже у 1/2 (50%) больных. Данная характеристика косвенным образом говорит об отсутствии реальных эффективных опций для предлеченных пациентов с ФЛ, что подтверждается анализом режимов терапии, применяемых в российской КП (рис. 11).

Среди 262 пациентов с ФЛ, получивших ≥3 ЛТ, отмечается высокая гетерогенность в применяемых вариантах терапии, которая становится все нагляднее с каждой последующей ЛТ. Если в 1-й ЛТ прослеживаются четкие правила и тенденции в выборе СТ, то при анализе лечения по поводу рецидивов напрашивается вывод об отсутствии строгой последовательности опций. Так, во 2-й ЛТ более 1/2 (56%) пациентов получили R-ИХТ, 18% – высокоинтенсивные режимы химиотерапии, 13% – G-ИХТ. Для 3-й и последующих ЛТ вообще не существует приоритетных опций: примерно равные доли пациентов получили ритуксимаб или ибрутизумаб с ХТ (21 и 20% соответственно), по 15% пациентов – высокоинтенсивную ХТ или режим без цитостатиков вообще – ритуксимаб + леналидомид, 6% – Р1ЗК-ингибитор – дувелисиб (в настоящее время недоступен в Российской Федерации). Суммарно по всем линиям

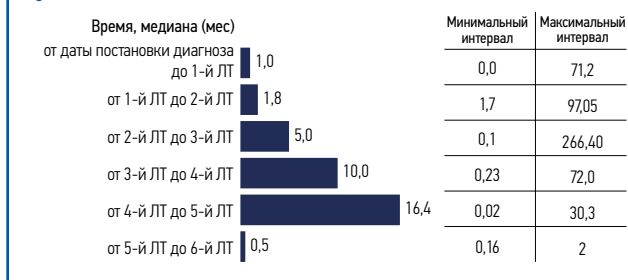
Рис. 8. Цели терапии рецидивов ФЛ в зависимости от этапа лечения, %.
Fig. 8. Relapse FL treatment goals depending on the treatment lines, %.



Рис. 9. Наибольшие сложности в ≥3 ЛТ ФЛ, %.
Fig. 9. The greatest challenges in ≥3 LTs FL, %.



Рис. 10. Время между этапами лечения ФЛ.
Fig. 10. Time between FL treatment lines.



наиболее часто используемой опцией стали моноклональные анти-CD20-антитела + ХТ, независимо от ЛТ (см. рис. 11).

Одновременно с отсутствием четкой последовательности в выборе терапевтических опций при рецидивах ФЛ также отмечается достаточно низкая их эффективность в реальной КП. С каждой последующей линией шансы на получение глубокого полного ответа заметно снижаются. Так, частота общего ответа (ЧОО) в 3-й ЛТ составила 56–62%, из них полные – 13–19%, в 4-й ЛТ ЧОО достигала 25–37%, полные ответы – до 13%.

Обсуждение ФЛ

ФЛ традиционно относят к индолентным вариантам, при этом ее клиническое течение может варьировать от вялотекущего с периодами ДР до агрессивного, при котором 1/2 пациентов умирают в течение первых 5 лет от постановки диагноза [7]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям в 1-й ЛТ в зависимости от распространенности процесса и опухолевой нагрузки возможно применение различных лечебных опций, включая иммунотерапию, ИХТ, лучевую терапию и тактику наблюдения. По данным опроса, подавляющее большинство (80%) пациентов в 1-й ЛТ получают СТ, тактику «наблюдай и жди» предлагают 17% пациентов, что соответствует практике применения динамического наблюдения в других странах [17].

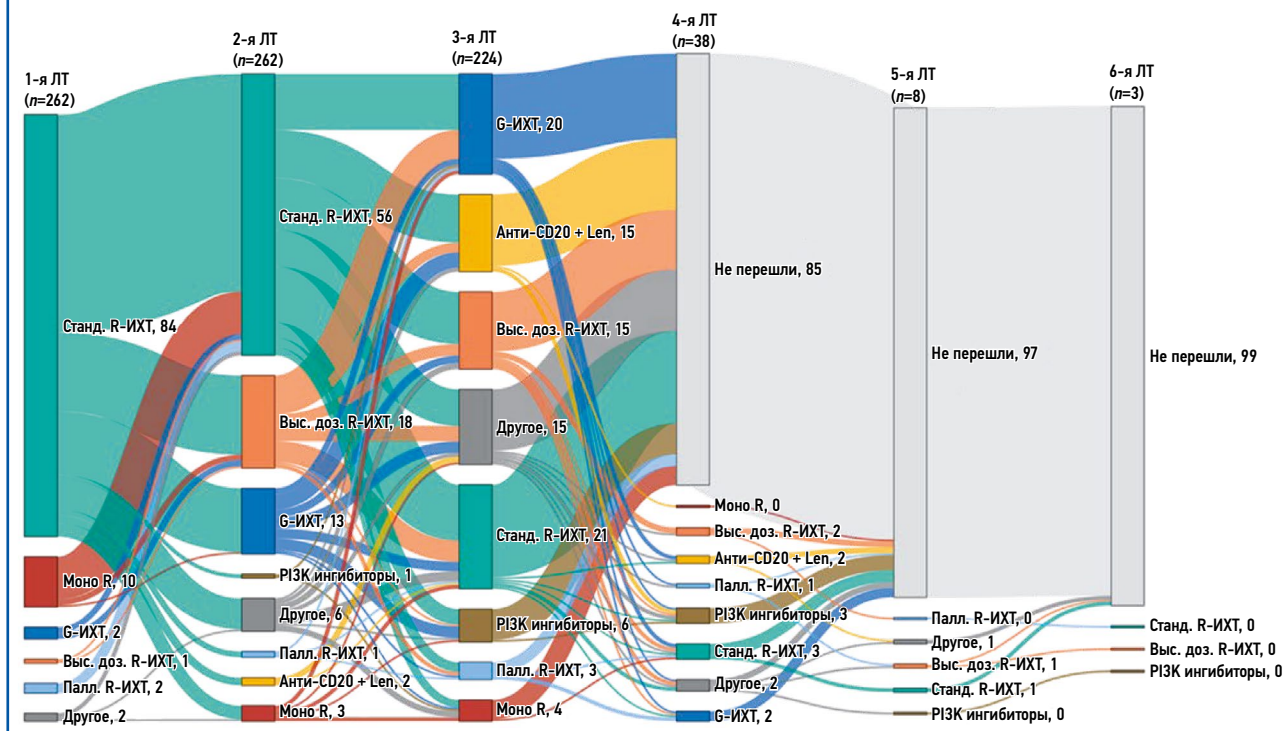
Распределение пациентов с ФЛ по ЛТ в опросе отражает природу данного заболевания. Доля пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ФЛ составила чуть более 1/2 (56%), в остальных случаях проводили терапию по поводу рецидива заболевания. Преобладание в структуре заболеваемости ФЛ первичных пациентов описано и для реальной практики других стран [6, 18, 19].

Несмотря на широкий выбор вариантов ведения пациентов с ФЛ в дебюте заболевания, 80% отечественных пациентов в 1-й ЛТ подвергают СТ. При этом в подавляющем большинстве (84%) случаев назначают ритуксимаб-содержащую химиоиммунотерапию, и лишь каждый десятый больной получает ритуксимаб в монорежиме. Наиболее эффективную в настоящее время опцию для пациентов с большой опухолевой массой и/или неблагоприятным прогнозом по FLIPI – обинутузумаб + ХТ (G-ИХТ) – назначают крайне редко – в 2% случаев.

Опрос ярко продемонстрировал отсутствие приоритетных и эффективных вариантов для 3-й и последующих ЛТ. В примерно равных пропорциях пациенты получают ХТ с ритуксимабом или обинутузумабом. Очерчена популяция кандидатов для аутоТГСК, которым предпринимаются попытки проведения высокоинтенсивных режимов. Небольшое число пациентов получали режимы без ХТ, например ритуксимаб + леналидомид или дувелисиб, который в настоящее время недоступен в Российской Федерации.

Несмотря на то что ИХТ преобладает во всех ЛТ ФЛ, в данном исследовании прослеживается четкий тренд к сокращению частоты применения цитостатиков и увеличению распространенности использования chemo-free режимов с каждой последующей линией, что может говорить как о недостаточной эффективности ИХТ для сильно предлеченных пациентов, так и о невозможности ее применения в силу выраженной накопленной токсичности. Высокая степень вариативности в выборе

Рис. 11. Распределение схем лечения ФЛ по ЛТ, %. Все пациенты, вошедшие в анализ, получили как минимум 3 ЛТ.
Fig. 11. Distribution of FL treatment regimens by LT, %. All patients in analysis received ≥ 3 lines of treatment.



терапии рецидивов, особенно начиная с 3-й ЛТ, говорит об отсутствии стандарта лечения данной категории пациентов.

Еще одна особенность ФЛ, которая ярко прослеживается по результатам нашего исследования, – это ухудшение прогноза и усугубление течения заболевания с каждым последующим рецидивом. Вероятно, уже к 3-й ЛТ ФЛ происходит селекция пациентов с преобладанием прогностически неблагоприятной популяции. У подавляющего большинства этих пациентов уже в дебюте заболевания имел место генерализованный процесс (75%), промежуточный/высокий РРП по шкале FLIP1 (78%), присутствовали В-симптомы (59%), больше чем у 1/3 отмечалось наличие большой опухолевой массы (36%). У 1/2 этих больных диагностирован 3А цитологический тип ФЛ, который может предполагать процесс возможной трансформации опухоли. Короткий анамнез до начала 3-й ЛТ (26,4 мес) и высокая доля (77%) пациентов с POD24 также говорят о крайне неблагоприятном прогнозе больных ФЛ, которым требуется более 2 линий СТ.

Цели терапии пациентов в 3-й и последующих ЛТ продиктованы нашей реальностью, в частности невозможностью достижения глубоких ДР, неблагоприятными характеристиками заболевания и накопленной к этому времени токсичностью. Действительно, в реальной КП, согласно опросу, в 3-й ЛТ объективный ответ зафиксирован у 56–62% больных, из них полный – в 13–19% случаев, а в 4-й ЛТ при ЧОО 25–37% полный ответ достигнут лишь у каждого десятого пациента.

Недостаточная эффективность ≥3 ЛТ ФЛ отмечена практически во всех зарубежных исследованиях реальной КП [20–23]. Данный анализ подчеркивает актуальность проблем в терапии рецидивов ФЛ в России.

Заключение

Р/р ДВККЛ представляет собой сложную клиническую ситуацию, при которой приоритетной задачей терапии становится контроль над заболеванием ввиду невозможности достижения стойких ремиссий при использовании существующих вариантов лечения. Определенные возможности возлагают на проведение высокодозной ХТ с аутоТГСК при химиочувствительном рецидиве ДВККЛ, однако большинство пациентов оценивают как не кандидатов на проведение аутоТГСК, а доступность

данной процедуры в реальной практике крайне ограничена. Наиболее часто применяемыми вариантами лечения являются комбинации ритуксимаба и ХТ, которые демонстрируют крайне низкую эффективность при рецидивах ДВККЛ. Самую эффективную в настоящее время комбинацию с включением иммуноконъюгата полатузумаба ведотина откладывают на более поздние ЛТ в ущерб ожидаемой эффективности. Накопленная токсичность и низкий процент достижения полных ответов в 3-й ЛТ свидетельствуют об острой необходимости инновационных решений. Неблагоприятный исход в случае р/р диктует ключевую стратегию терапии ДВККЛ – увеличение числа пациентов, излечившихся после 1-й ЛТ.

Р/р ФЛ представляет собой не менее сложную задачу отечественной КП. Клинические характеристики заболевания и короткая медиана времени до начала 3-й ЛТ (25,9 мес) позволяют отнести этих пациентов к неблагоприятной прогностической группе, для которой не существует общепринятой терапевтической стратегии. Среди основных проблем терапии предлеченных больных следует отметить низкую эффективность существующих опций, низкую вероятность достижения полной ремиссии и накопленную токсичность. Поиск новых подходов к терапии рецидивов ФЛ может изменить исход данной группы пациентов.

Таким образом, в терапии рецидивов ДВККЛ и ФЛ по-прежнему остается много нерешенных проблем. Клиницисты с большой надеждой смотрят на появление новых классов препаратов, которые смогут улучшить прогноз для данной сложной популяции пациентов.

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. 2023 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2022 g. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow. 2023 (in Russian)].
2. Бабичева Л.Г., Барях Е.А., Поддубная И.В. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: штрихи к эпидемиологическому портрету. *Современная Онкология*. 2020;25(3):342-5 [Poddubnaya IV, Babicheva LG, Variakh EA. Diffuse large B-cell lymphoma: strokes to the epidemiological portrait: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):342-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.3.202402
3. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Вызовы и перспективы 1-й линии терапии пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. *Современная Онкология*. 2020;25(2):178-84 [Babicheva LG, Poddubnaya IV. Challenges and perspectives of first-line therapy in patients with diffuse B-cell lymphoma: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):178-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.2.202238 (in Russian)].
4. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8. DOI:10.1182/blood-2017-03-769620
5. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(11):51-7. DOI:10.1038/bmt.2015.213
6. Link BK, Day BM, Zhou X, et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol*. 2019;184(4):660-3. DOI:10.1111/bjh.15149
7. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516-22. DOI:10.1200/JCO.2014.59.7534
8. Kanters S, Ball G, Kahl B, et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023;23(1):74. DOI:10.1186/s12885-023-10546-6
9. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94. DOI:10.1056/NEJM199309303291402
10. Wang Y, Farooq U, Link BK, et al. Late Relapses in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1819-27. DOI:10.1200/JCO.19.00014
11. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1822-7. DOI:10.1093/annonc/mdy203
12. Garg M, Puckett J, Kamal-Bahl S, et al. Real-World Survival, Healthcare Resource Utilization, and Costs Among U.S. Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Treated With R-GemOx in the Relapsed/Refractory Setting. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024;24(5):e181-90. DOI:10.1016/j.clml.2024.01.010
13. Pennings ERA, Durmaz M, Visser O, et al. Treatment and outcomes for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a contemporary, nationwide, population-based study in the Netherlands. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):3. DOI:10.1038/s41408-023-00970-z
14. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-58. DOI:10.1056/NEJMra2027612
15. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatumuzab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-63. DOI:10.1056/NEJMoa2115304
16. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatumuzab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022;6(2):533-43. DOI:10.1182/bloodadvances.2021005794
17. Фолликулярная лимфома: проект клинических рекомендаций 2021–2022. Режим доступа: <https://rusoncohem.ru/klinrec/folikulyarnaya-limfoma-proekt-2022>. Ссылка активна на 01.05.2024 [Folikuliarnaia limfoma: proekt klinicheskikh rekomendatsii 2021–2022. Available at: <https://rusoncohem.ru/klinrec/folikulyarnaya-limfoma-proekt-2022>. Accessed: 01.05.2024 (in Russian)].
18. Huntington SF, Appukkuttan S, Wang W, et al. Treatment Patterns of Follicular Lymphoma in the United States: A Claims Analysis. *J Health Econ Outcomes Res*. 2022;9(2):115-22. DOI:10.36469/001c.38070
19. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 2020;10(7):74. DOI:10.1038/s41408-020-00340-z
20. Casulo C, Larson MC, Lunde JJ, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study. *Lancet Haematol*. 2022;9(4):e289-300. DOI:10.1016/S2352-3026(22)00033-3
21. Ta JT, Arndorfer S, Julian C, Wu M, et al. Treatment Patterns and Outcomes Among Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Treated in Routine Clinical Practice in the US with Three or More Lines of Therapy. *Blood*. 2021;138(Suppl. 1):4080. DOI:10.1182/blood-2021-145412
22. Salles G, Schuster SJ, Fischer L, et al. A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes of Adult Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (ReCORD-FL). *Hemasphere*. 2022;6(7):e745. DOI:10.1097/HS9.0000000000000745
23. Fuji S, Tada Y, Nozaki K, et al. A multi-center retrospective analysis of patients with relapsed/refractory follicular lymphoma after third-line chemotherapy. *Ann Hematol*. 2020;99(9):2133-9. DOI:10.1007/s00277-020-04126-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Долгосрочная динамика эпидемиологических показателей ряда хронических лейкозов и лимфом в городе Москве до, во время и после пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19

О.Ю. Виноградова¹⁻³, М.В. Черников¹, А.Л. Неверова^{✉1}, В.П. Косенкова¹, Ю.Б. Кочкарева¹, Д.И. Шихбабаева¹, М.М. Панкрашкина¹, Н.Н. Шаркунов¹, В.В. Птушкин¹⁻⁴

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Пандемия COVID-19, охватившая мир в 2020–2021 гг., оказала существенное влияние на эпидемиологическую картину гемобластозов.

Цель. Изучить динамику эпидемиологических показателей пяти хронических гемобластозов в Москве за 12-летний период, а также оценить влияние пандемии COVID-19 на эти показатели.

Материалы и методы. Популяционное исследование проводилось для пяти типов онкогематологических заболеваний: множественной миеломы, лимфомы Ходжкина, фолликулярной лимфомы, хронического лимфолейкоза, хронического миелолейкоза. Рассчитаны ежегодные показатели заболеваемости, смертности, распространенности этих нозологий, общая выживаемость, ожидаемая общая выживаемость. Определены гендерно-возрастные характеристики для каждого заболевания.

Результаты и обсуждение. В исследовании показан равномерный рост заболеваемости и распространенности пяти гемобластозов в период с 2012 по 2019 г. Представлены убедительные доказательства увеличения смертности и снижения числа диагностированных случаев этих гемобластозов в 2020–2021 гг. по сравнению с ожидаемыми цифрами. Показано большее снижение для случаев, диагностированных на ранних стадиях, по сравнению с более поздними. В годы пандемии зафиксирован значительный рост смертности среди пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой, в то время как в когортах больных хроническим миелолейкозом и с лимфомой Ходжкина она увеличилась незначительно. Продемонстрировано возвращение показателей заболеваемости, смертности и распространенности к исходной позитивной динамике в 2022–2023 гг.

Заключение. Данное исследование продемонстрировало особенности региональной картины заболеваемости, смертности, распространенности и гендерно-возрастных характеристик пяти гемобластозов, а также различия в изменениях динамики эпидемиологических показателей при разных гемобластозах в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: миелопролиферативные новообразования, лимфопролиферативные заболевания, лейкозы, лимфомы, эпидемиология, популяционные исследования, заболеваемость, смертность, распространенность, COVID-19, множественная миелома, хронический лимфолейкоз, фолликулярная лимфома, лимфома Ходжкина, хронический миелоидный лейкоз

Для цитирования: Виноградова О.Ю., Черников М.В., Неверова А.Л., Косенкова В.П., Кочкарева Ю.Б., Шихбабаева Д.И., Панкрашкина М.М., Шаркунов Н.Н., Птушкин В.В. Долгосрочная динамика эпидемиологических показателей ряда хронических лейкозов и лимфом в городе Москве до, во время и после пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Современная Онкология. 2024;26(2):149–158. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202776

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Неверова Анна Леонидовна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: anyuta6549@yandex.ru

Виноградова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, зав. Московским городским гематологическим центром ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», проф. каф. гематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: olgavinz@mail.ru

Черников Михаил Валерьевич – науч. сотр. ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: mchernikov25@mail.ru

Косенкова Виктория Павловна – врач-гематолог Московского городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: kosenkova.vik@yandex.ru

Кочкарева Юлия Борисовна – канд. мед. наук, врач-гематолог Московского городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: kochkareva_yulia@mail.ru

✉ **Anna L. Neverova** – Cand. Sci. (Biol.), Botkin Hospital. E-mail: anyuta6549@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9524-7070

Olga Yu. Vinogradova – D. Sci. (Med.), Botkin Hospital, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: olgavinz@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3669-0141

Mikhail V. Chernikov – Res. Officer, Botkin Hospital. E-mail: mchernikov25@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7869-209X

Victoria P. Kosenkova – hematologist, Botkin Hospital. E-mail: kosenkova.vik@yandex.ru; ORCID: 0009-0001-2974-4973

Yulia B. Kochkareva – Cand. Sci. (Med.), Botkin Hospital. E-mail: kochkareva_yulia@mail.ru

Long-term dynamics of epidemiological characteristics of some chronic leukemia and lymphoma in Moscow before, during and after the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19. Epidemiologic study

Olga Yu. Vinogradova¹⁻³, Mikhail V. Chernikov¹, Anna L. Neverova^{✉1}, Victoria P. Kosenkova¹, Yulia B. Kochkareva¹, Dzhariiat I. Shikhbabaeva¹, Maria M. Pankrashkina¹, Nikolai N. Sharkunov¹, Vadim V. Ptushkin¹⁻⁴

¹Botkin Hospital, Moscow, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. The COVID-19 pandemic, which swept the world in 2020–2021, had a significant impact on the epidemiological picture of hematological malignancies.

Aim. To study the dynamics of epidemiological indicators of five chronic hemoblastoses in Moscow over a 12-year period, and also to assess the impact of the COVID-19 pandemic on these indicators.

Materials and methods. A population-based study was conducted for five types of oncohematological diseases: multiple myeloma, Hodgkin's lymphoma, follicular lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia. The annual rates of morbidity, mortality, prevalence of these nosologies, overall survival, and expected overall survival were calculated. Gender and age characteristics for each disease were determined.

Results and discussion. The present study showed a uniform increase in the incidence and prevalence of five hematological malignancies between 2012 and 2019. Convincing evidence of an increase in mortality and a decrease in the number of diagnosed cases in comparison with the expected figures for these hematological malignancies in 2020–2021 was presented. A greater reduction was shown for cases diagnosed at early stages compared to later ones. During the pandemic, a significant increase in mortality was recorded among patients with chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma, while in cohorts of patients with chronic myeloid leukemia and Hodgkin lymphoma it increased slightly. The return of morbidity, mortality and prevalence rates to the original dynamics in 2022–2023 has been demonstrated.

Conclusion. This study demonstrated the features of the regional pattern of incidence, mortality, prevalence and gender-age characteristics of five hematological malignancies and provided the changes in the indicators dynamics of different hematological malignancies during the COVID-19 pandemic.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, lymphoproliferative diseases, leukemia, lymphoma, epidemiology, population studies, morbidity, mortality, prevalence, COVID-19, multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma, Hodgkin lymphoma, chronic myeloid leukemia

For citation: Vinogradova OYu, Chernikov MV, Neverova AL, Kosenkova VP, Kochkareva YuB, Shikhbabaeva DI, Pankrashkina MM, Sharkunov NN, Ptushkin VV. Long-term dynamics of epidemiological characteristics of some chronic leukemia and lymphoma in Moscow before, during and after the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19. Epidemiologic study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):149–158. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202776

Введение

Эпидемиология – общемедицинская наука, определяющая закономерности возникновения и распространения заболеваний различной этиологии. Ее зарождение начиналось с древности (др.-греч. ἐπιδημία – на народ; λόγος – учение). Основоположителем данного раздела медицины по праву считается Гиппократ. Как писал один из основателей советской эпидемиологической научной школы В.А. Башенин: «В течение почти 2000 лет по эпидемиологии не высказано более оригинальных научных взглядов, чем взгляды Гиппократа». На этом этапе развития медицины использовался клинический

подход, целью которого являлось выделение инфекционных болезней из общей группы заболеваний человека и их распределение по нозологическим формам. Необходимым являлось изучить условия (обстоятельства) и общие факторы возникновения эпидемий. Вместе с тем уже на первых этапах своего развития эпидемиология широко использовала так называемые сопоставления времени и места появления эпидемий, а также характер их проявлений [1]. Проводились попытки объективной оценки того, как меняется распространение заболевания с течением времени, какие факторы на это влияют [2]. Возникало много вопросов, на которые

Информация об авторах / Information about the authors

Шихбабаева Джарият Исмаиловна – канд. мед. наук, врач-гематолог Московского городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: djeri.shih@mail.ru

Панкрашкина Мария Михайловна – канд. мед. наук, врач-гематолог Московского городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: bobkova.hematol@mail.ru

Шаркунов Николай Николаевич – врач-гематолог Московского городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: nsharkunov1985@mail.ru

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», проф. каф. гематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. гематологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: vadimvadim@inbox.ru

Dzhariiat I. Shikhbabaeva – Cand. Sci. (Med.), Botkin Hospital. E-mail: djeri.shih@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1384-1621

Maria M. Pankrashkina – Cand. Sci. (Med.), Botkin Hospital. E-mail: bobkova.hematol@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5658-9729

Nikolai N. Sharkunov – hematologist, Botkin Hospital. E-mail: nsharkunov1985@mail.ru

Vadim V. Ptushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Botkin Hospital, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vadimvadim@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9368-6050

иногда сложно было найти ответ: чаще заболевают мужчины или женщины, дети или старики; почему у одних болезнь протекает в относительно легкой, а у других – в более тяжелой форме; что общего или различного у людей, имеющих последствия перенесенного заболевания, и не имеющих таковых [2]?

В настоящее время эпидемиология изучает распространенность, заболеваемость, смертность, а также другие показатели при различных, не только инфекционных заболеваниях, на различных территориях, среди разных групп населения и их временную динамику.

Гемобласты – это группа злокачественных костномозговых и внекостномозговых новообразований, возникающих из клеток крови и лимфоидной ткани с вовлечением в процесс ряда органов и систем организма.

В последнее десятилетие распространенность и заболеваемость хроническими лейкозами и лимфомами увеличивается во всех странах мира, меняется средний возраст пациентов [3]. Кроме того, наблюдается выраженная гетерогенность по целому ряду эпидемиологических показателей между разными странами и регионами [4].

Однако популяционных отечественных исследований, прослеживающих длительно динамику эпидемиологических показателей онкогематологических заболеваний в регионах страны, немного. Возможно, это связано со сложностями создания научно-клинической базы данных, внесения в регистр всех необходимых для исследования сведений о всех пациентах рассматриваемого региона, прослеживание статуса зарегистрированных больных для объективной оценки происходящего.

Существенным внешним фактором, изменившим эпидемиологическую ситуацию как во всем мире, так и в Москве, явилась пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, во время которой погибло много больных с онкогематологическими новообразованиями, а также потенциальных кандидатов на их развитие. У большинства пациентов с гемобластами COVID-19 протекал крайне тяжело, усугублял течение гематологического заболевания, что, несомненно, сказалось и на эпидемиологических показателях при целом ряде гемобластозов. При этом имелись различия в тяжести течения и частоте летальных исходов у пациентов с разными нозологическими формами [5].

Популяционных международных и отечественных исследований, касающихся гематологических заболеваний в период пандемии, также немного, публикаций о ситуации в Москве практически нет. В основном литературные данные касаются течения онкогематологических заболеваний в период пандемии, их профилактики и лечения. Значительная часть публикаций посвящена проблемам при COVID-19 у больных острым миелобластным лейкозом, миелодиспластическим синдромом, некоторыми лимфомами, вызывавшими у авторов особую настороженность [6].

Цель публикации – представление динамики эпидемиологических показателей, касающихся ряда по-разному протекающих хронических лейкозов и лимфом в регионе Москва, на протяжении длительного периода до пандемии COVID-19, а также во время и после завершения пандемии.

Материалы и методы

Анализ эпидемиологических данных проводился для пяти хронических гемобластозов – множественной миеломы (ММ), хронического лимфоцитарного лимфолейкоза (ХЛЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы Ходжкина (ЛХ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Верификацию диагноза гемобластозов проводили на основании диагностических критериев Всемирной организации здравоохранения 2017 г. [7].

Объектом исследования явилась популяция жителей города Москвы. Расчет эпидемиологических показателей для каждого исследуемого года проводился на основании соответствующей ежегодной переписи Росстата. Ожидаемая выживаемость рассчитывалась отдельно для каждой нозологии, исходя из соответствующей ей гендерно-возрастной страты.

Период наблюдения – с 1 января 2012 по 31 декабря 2023 г. Результаты настоящей работы проанализированы в начале 2024 г., оценка каждого годового периода проводилась по состоянию на последний день года.

Исследовались в динамике параметры: показатели распространенности, заболеваемости, смертности, гендерно-возрастной состав, а также стадии/фазы гемобластозов на момент диагностики.

Термин «заболеваемость» означает, согласно общепринятому понятию, количество случаев заболевания, впервые выявленных в год на определенной территории среди определенной группы населения. Заболеваемость рассчитывалась как отношение числа пациентов с впервые установленным диагнозом к численности населения региона в расчете на 100 тыс. населения (т.н.). Распространенность определяли как число больных с данным заболеванием в регионе, рассчитанное на 100 т.н. Смертность – отношение числа больных, умерших от определенного заболевания за год, к общей численности населения, этот показатель также рассчитывали на 100 т.н. Общая выживаемость (ОВ) – оценка вероятности проживания интервала времени от момента диагностики или начала терапии. Для оценки демографических характеристик исследуемых групп использовались методы описательной статистики (медиана, интервал). Для построения кривой ОВ продолжительность жизни больных рассчитывалась от даты установления диагноза до смерти по любой причине. Для построения кривой ожидаемой ОВ (ООВ) продолжительность жизни умерших больных рассчитывалась от даты установления диагноза до возраста средней продолжительности жизни в городе по данным Росстата на 2022 г. (для женщин – 81 год, для мужчин – 74 года). ООВ показывала жизненный потенциал этих же пациентов с учетом средней продолжительности жизни в Москве.

Графики ОВ построены методом Каплана–Мейера. Проверка статистической значимости (p -value) различия показателей, характеризующих ОВ, проводилась методом логарифмического рангового теста (лог-ранг-теста) с расчетом критерия хи-квадрат Пирсона. Расчет относительной выживаемости (RSR) для межтерриториальных сравнений проведен по методу Эдерера (соотношение ОВ/ООВ).

Для сбора и обработки данных применялась программа «Мониторинг заболеваний системы крови», разработанная в Московском городском гематологическом центре ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» с использованием системы управления базами данных Microsoft SQL Server 2012. Статистический анализ данных проведен в программе Microsoft Excel 14 в составе пакета Microsoft Office 2010. Контроль полноты включения пациентов осуществлялся с помощью сопоставления с данными других имеющихся баз данных.

Результаты

Динамика эпидемиологических показателей ММ

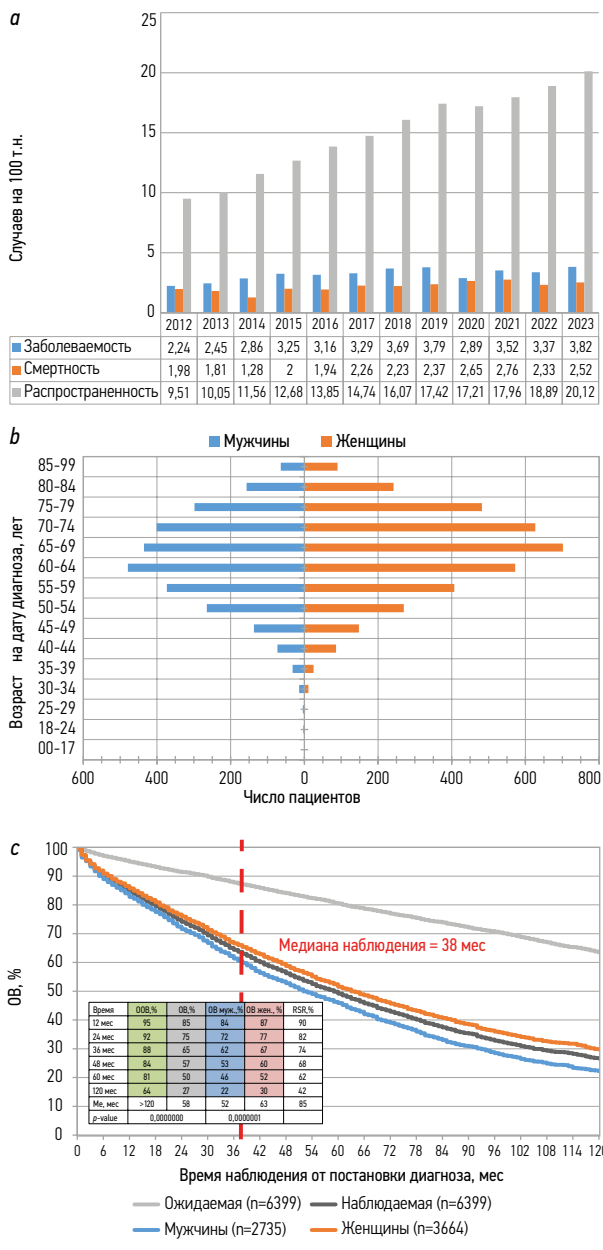
В момент анализа данных в исследовательской базе находились 6399 пациентов с ММ, при этом 2647 были живы на момент анализа. Показатель регистрируемой распространенности в исходный оценочный год (2012 г.) соответствовал 9,51 на 100 т.н., регистрируемая заболеваемость и смертность – соответственно 2,24 и 1,98 на 100 т.н. (рис. 1, а).

С 2012 по 2019 г. включительно имел место стабильный ежегодный прирост показателя распространенности, в 2019 г. он составил 17,4 на 100 т.н., т.е. вырос за 8 лет на 83%. Подробный анализ причин такого роста авторы данной работы опубликовали ранее [8]. Также за этот период на 73% возрос показатель заболеваемости – до 3,79 на 100 т.н. При таком значительном росте заболеваемости и распространенности показатель смертности увеличился только на 20% – в 2019 г. он составил 2,37 на 100 т.н. На протяжении этих 8 лет показатель заболеваемости неизменно существенно превышал показатель смертности.

Однако в 2020 г. ранее наблюдаемой многолетней стабильной динамики эпидемиологических показателей не получено.

Рис. 1. Эпидемиологические показатели ММ: а – динамика регистрируемых распространенности, заболеваемости, смертности в регионе в 2012–2023 г. г.; б – гендерно-возрастная характеристика пациентов; с – показатели ОВ больных с ММ в общей и гендерных группах и временной ожидаемой выживаемости.

Fig. 1. Epidemiological indicators of multiple myeloma (MM): а – dynamics of recorded prevalence, incidence, mortality in the region in 2012–2023; б – gender and age characteristics of patients; с – indicators of overall survival (OS) of patients with MM in general and gender groups and time expected survival.

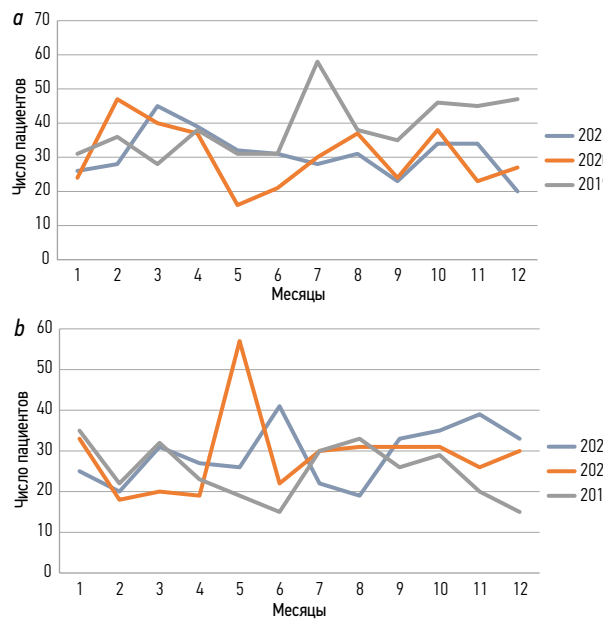


Показатель распространенности несколько снизился – до 17,21 на 100 т.н. В то же время показатель заболеваемости уменьшился очень значительно по сравнению с прошлым 2019 г. более чем на 30% – с 3,79 до 2,89 на 100 т.н. Напротив, показатель смертности возрос с 2,37 до 2,65 на 100 т.н. В результате соотношение показателя заболеваемости к показателю смертности сместилось к меньшим значениям (от 1,60 до 1,09). Несомненно, этот факт связан с глобальной проблемой этого периода – появлением новой коронавирусной инфекции COVID-19 (11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения констатировала развитие пандемии).

Начиная со второй половины 2021 г. отмечена тенденция к росту распространенности ММ, и после завершения пандемии в 2022 и 2023 годах этот показатель соответствовал 18,89 и 20,12 на 100 т.н. Также отмечена положительная динамика

Рис. 2. Динамика количества зарегистрированных в регионе в 2019–2021 гг.: а – новых случаев ММ; б – летальных исходов среди больных ММ.

Fig. 2. Dynamics of the number of registered in the region in 2019–2021: а – new cases of MM; б – deaths among patients with MM.



показателя заболеваемости – 3,37 на 100 т.н. в 2022 г. и 3,82 – в 2023 г.

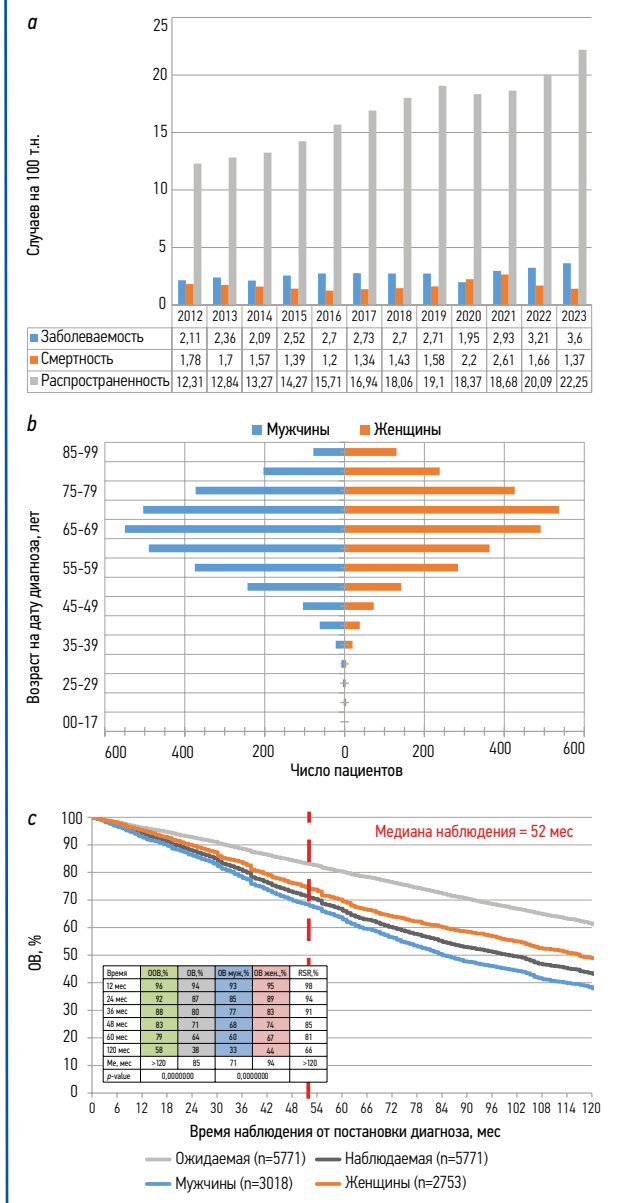
2020 год, как известно, стал самым проблемным за весь период пандемии: впервые отработывались методы терапии COVID-19, еще не разработаны и не внедрены в практику вакцины, наблюдалось самое большое число летальных исходов среди населения. Предприняты различные меры профилактики заболевания, в том числе изоляция людей, рекомендации не посещать медицинские учреждения без крайней необходимости. Несомненно, это отразилось на частоте регистрации случаев онкогематологических заболеваний и частоте летальных исходов. В качестве примера представляем графическое изображение сравнительной ежемесячной динамики регистрации случаев ММ, а также случаев летальных исходов у больных с данной нозологической формой в 2019 г. (год появления COVID-19 в регионе), а также в 2020 и 2021 г. (годы пандемии); рис. 2.

Количество новых случаев ММ в 2020 г. (n=364) по сравнению с 2019 г. (n=476) снизилось на 23%. Максимальный пик их регистрации в 2020 г. пришелся на начало года, когда еще не началась пандемия, минимальное количество зарегистрированных случаев – на осенний период, начало пандемии (рис. 2, а). Общее количество регистрируемых летальных случаев в 2021 г. (n=372) оставалось на уровне первого года пандемии, однако большая часть случаев зарегистрирована во второй половине года. Обращает на себя внимание факт, обнаруженный в процессе исследования, что в период пандемии частота регистрации более тяжелых случаев ММ (III стадия по классификации Дьюри–Салмон) возросла на 4% по сравнению с 2019 г. (75 и 71% соответственно).

Серьезные изменения наблюдались и относительно частоты случаев регистрации летальных исходов у пациентов с ММ. В 2020 г. их количество (n=348) выросло на 16% по сравнению с 2019 г. (n=299), в 2021 г. частота регистрации осталась на уровне 2020 г. (n=351). Максимальный пик частоты летальных исходов наблюдали в мае 2020 г., т.е. в период первой волны пандемии (рис. 2, б).

Гендерно-возрастные характеристики больных при диагностике ММ представлены на рис. 1, б. За весь период наблюдения медиана возраста пациентов при установлении диагноза составила 66 (18–93) лет, верификация диагноза в возрасте 65 и старше лет – в 54% случаев. В регионе заболевание чаще диагностировано у женщин (57%), медиана их возраста

Рис. 3. Эпидемиологические показатели ХЛЛ: а – динамика регистрируемых распространенности, заболеваемости, смертности в регионе в 2012–2023 гг.; б – гендерно-возрастная характеристика пациентов; с – показатели ОВ больных ХЛЛ в общей и гендерных группах и временной ожидаемой выживаемости.
Fig. 3. Epidemiological indicators of chronic lymphocytic leukemia (CLL): а – dynamics of recorded prevalence, incidence, mortality in the region in 2012–2023; б – gender and age characteristics of patients; с – indicators of OS of patients with CLL in general and gender groups and time expected survival.



при диагностике – 67 (26–92) лет. Медиана возраста мужчин (43%) составила 64 (18–93) года. За весь период наблюдения сохранялась тенденция к увеличению медианы возраста пациентов при диагностике: с 64 (27–90) лет в 2012 г. до 68 (35–91) в 2023 г. Медиана возраста наблюдаемых пациентов на момент анализа данных – 68 (28–98) лет.

Медиана ОВ больных ММ в регионе составила 55 мес, 2-летняя ОВ – 75%, 5-летняя ОВ – 50%, 10-летняя – 27%. Показатель ОВ у женщин оказался несколько выше (Me 64 мес), чем у мужчин (Me 53 мес); рис. 1, с.

Динамика эпидемиологических показателей ХЛЛ

При анализе исследовательской базы данных из 5771 пациента с ХЛЛ были живы на момент анализа 2927 больных. Показатель регистрируемой распространенности в 2012 г. составил 12,31, регистрируемая заболеваемость – 2,11, смертность – 1,78 на 100 т.н. (рис. 3, а).

Так же, как и при ММ, при ХЛЛ на протяжении 2012–2019 гг. наблюдали стабильный ежегодный прирост показателя распространенности, в 2019 г. он составил 19,1 на 100 т.н. (увеличился за 8 лет на 55%). Отмечены также постепенные изменения показателей заболеваемости и смертности: заболеваемость возросла до 2,71 на 100 т.н., смертность составила 1,58 на 100 т.н. В течение всего 8-летнего периода показатель заболеваемости превалировал над показателем смертности.

В 2020 г. произошли существенные изменения. Несколько снизился показатель распространенности – до 18,37, значительно снизился показатель заболеваемости – до 1,95 на 100 т.н. Показатель смертности, напротив, вырос на 40% и достиг значения 2,2 на 100 т.н. Он превысил показатель заболеваемости (соотношение заболеваемость/смертность составило 0,89), что наглядно демонстрирует диаграмма (см. рис. 1, а).

В 2021 г. распространенность осталась практически на уровне 2020 г., а заболеваемость несколько превысила показатель 2019 г. и составила 2,93 на 100 т.н. В то же время показатель смертности достиг пикового значения за весь период наблюдения – 2,61 на 100 т.н., а соотношение заболеваемость/смертность соответствовало 1,12. И только в 2022 г. показатель смертности приблизился к уровню 2019 г., а показатель заболеваемости значительно превысил показатель смертности (соотношение 1,93). В 2023 г. вернулась тенденция к постепенному росту заболеваемости и распространенности и снижению смертности.

Для более глубокого понимания эпидемиологической картины в период пандемии мы представили графически ежемесячную динамику регистрации новых случаев и случаев летальных исходов при ХЛЛ в 2019, 2020 и 2021 г. (рис. 4). Аналогично картине, описанной при ММ, на диаграмме отчетливо виден резкий спад заболеваемости и пик смертности больных ХЛЛ с максимумом в мае–июне 2020 г.

Количество регистрации новых случаев ХЛЛ снизилось в 2020 г. (n=254) на 26% по сравнению с 2019 г. (n=344), а в 2021 г. (n=381) вновь значительно выросло. Максимальный пик регистрации случаев, так же как и при ММ, в 2020 г. отмечался в начале года перед пандемией. Общее же количество регистрируемых летальных исходов оказалось наибольшим в 2021 г. (n=340), по сравнению с 2019 г. (n=200), и даже с 2020 г. (n=286).

Медиана возраста больных ХЛЛ при диагностике заболевания – 68 (18–96) лет, 61% из них диагноз поставлен в возрасте 65 лет и старше. Заболевание чаще диагностировано у мужчин (52%), их медиана возраста при диагностике составляла 66 (18–96) лет. Медиана возраста женщин оказалась несколько выше – 69 (21–95) лет (рис. 3, б). На момент анализа данных медиана возраста в общей группе – 70 (26–97) лет.

Медиана ОВ пациентов с ХЛЛ составила 72 мес, 2-летняя ОВ – 87%, 5-летняя – 64%, 10-летняя – 38%. Показатель ОВ у женщин, как и в случае с ММ, оказался несколько выше (Me 105 мес), чем у мужчин (Me 77 мес); рис. 3, с.

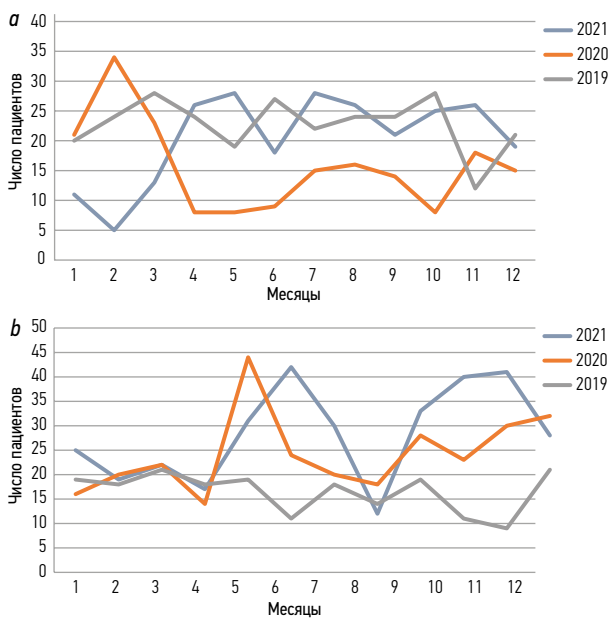
Динамика эпидемиологических показателей ФЛ

В исследовательской базе зарегистрированы 3493 пациента с ФЛ, при этом ко времени анализа данных 2307 были живы. Показатель регистрируемой распространенности в исходный оценочный год (2012 г.) соответствовал 6,29 на 100 т.н., регистрируемая заболеваемость и смертность соответственно 1,17 и 0,37 на 100 т.н. (рис. 5, а).

В течение 8 лет (2012–2019 гг.) наблюдался ежегодный прирост показателя распространенности ФЛ, в 2019 г. он достиг 14,98 на 100 т.н. (увеличился в 2,4 раза). В первые 3 года наблюдения существенно выросла заболеваемость (с 1,17 до 1,9 на 100 т.н. в год) и далее вплоть до 2019 г. она менялась незначительно. Отмечен постепенный рост показателей смертности: с 0,37 до 0,7 на 100 т.н. в год. Показатель заболеваемости в течение всего периода наблюдения превалировал над показателем смертности.

В 2020 и 2021 годах показатель распространенности остался практически на уровне 2019 г., а показатель заболеваемости значительно снизился – с 2,08 до 1,66 и 1,67 соответственно на 100 т.н. При этом показатель смертности вырос более чем

Рис. 4. Динамика количества зарегистрированных в регионе в 2019–2021 гг.: а – новых случаев ХЛЛ; б – летальных исходов среди больных ХЛЛ.
Fig. 4. Dynamics of the number of registered in the region in 2019–2021:
 а – new cases of CLL; б – deaths among patients with CLL.



на 70% и достиг значений соответственно 1,2 и 1,24 на 100 т.н. Соотношение заболеваемость/смертность составило 1,38 и 1,35, т.е. снизилось более чем вдвое по сравнению с 2019 г. (3,01), что наглядно представлено на диаграмме (см. рис. 5, а).

В 2022 и 2023 г. соотношение заболеваемость/смертность выросло до 2,44 и 2,11 на 100 т.н. соответственно, показатели распространенности и заболеваемости превысили уровень 2019 г., вернулась тенденция к росту распространенности ФЛ.

За все время наблюдения медиана возраста пациентов при диагностике ФЛ составила 62 (14–93) года, 40% из них диагностированы в возрасте 65 лет и старше. Соотношение мужчин и женщин за все годы наблюдения составило 1:1,9 (35% мужчин). Медиана возраста мужчин при диагностике 60 (18–93) лет, женщин – 63 (14–91) года (рис. 5, б). При анализе данных медиана возраста всей группы больных – 65 (19–96) лет.

Медиана ОВ пациентов с ФЛ в настоящем исследовании не достигнута, 2-летняя ОВ составила 85%, 5-летняя – 73%, 10-летняя – 58%. Как видно на графике, показатели ОВ у женщин выше, чем у мужчин, что характерно и для остальных гемобластозов в данном исследовании (см. рис. 3, с).

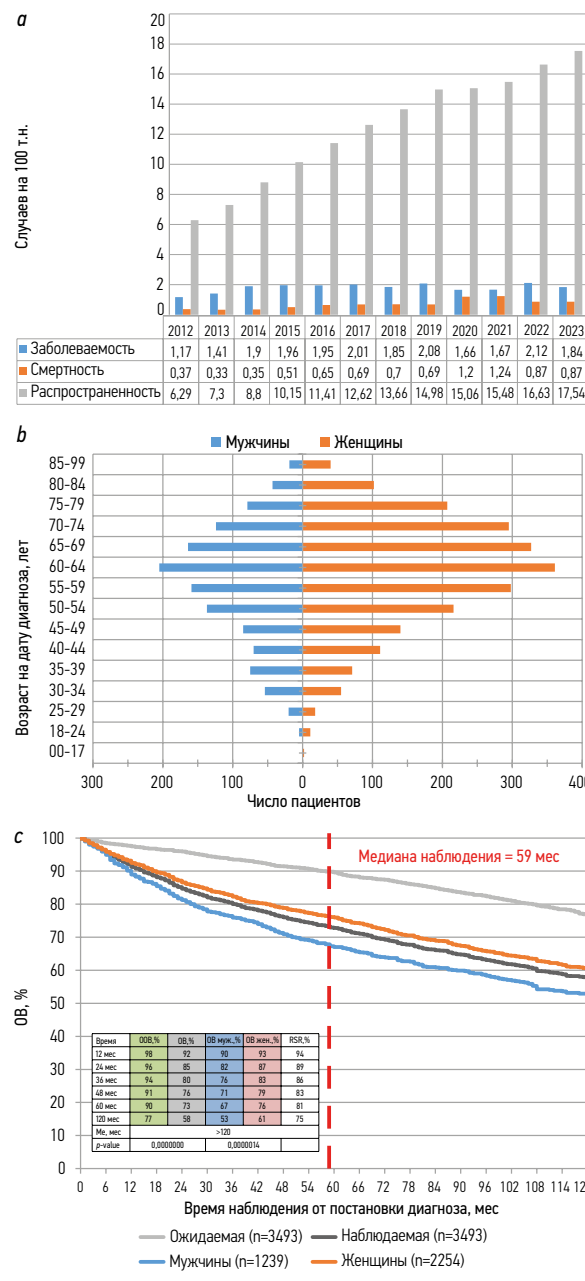
Динамика эпидемиологических показателей ЛХ (рис. 6)

В исследовательской базе на момент анализа результатов исследования зарегистрированы 5743 пациента с ЛХ, из них 3977 были живы. В исходном 2012 г. распространенность ЛХ соответствовала 21,08 на 100 т.н. Регистрируемая заболеваемость составила 1,91, смертность – 0,63 на 100 т.н. (рис. 6, а).

За весь исследованный период с 2012 по 2023 г. наблюдался стабильный ежегодный прирост распространенности ЛХ, в 2023 г. она составила 32,38 на 100 т.н., т.е. выросла за 12 лет на 54%. Показатель заболеваемости все это время находился в пределах 1,6–2,06 на 100 т.н. Показатель смертности колебался в пределах 0,53–0,78 на 100 т.н. На протяжении всего периода наблюдения показатель заболеваемости существенно превышал показатель смертности, но соотношение заболеваемость/смертность оказалось минимальным в 2020 г., так как в этот период несколько снизилась заболеваемость и выросла смертность.

Медиана возраста пациентов при диагностике ЛХ составила 33 (0–93) года, на момент анализа данных – 43 (18–94) года. У 40% заболевание диагностировано в возрасте 65 лет и старше. При этом медиана у мужчин при диагностике – 33 (5–92), у женщин – 34 (0–93) года. Соотношение мужчин и женщин

Рис. 5. Эпидемиологические показатели ФЛ: а – динамика регистрируемых распространенности, заболеваемости, смертности в регионе в 2012–2023 гг.; б – гендерно-возрастная характеристика пациентов; с – показатели ОВ больных ФЛ в общей и гендерных группах и временной ожидаемой выживаемости.
Fig. 5. Epidemiological indicators of follicular lymphoma (FL): а – dynamics of recorded prevalence, incidence, mortality in the region in 2012–2023;
 б – gender and age characteristics of patients; с – indicators of OS of patients with FL in general and gender groups and time expected survival.



за все годы наблюдения – 1:1,4, т.е. мужчины составляли 42% от всех больных с ЛХ (см. рис. 5, б).

В настоящем исследовании медиана ОВ больных ЛХ не достигнута, 2-летняя ОВ равнялась 93%, 5-летняя – 88%, 10-летняя – 81%. Как видно на графике, показатели ОВ у женщин несколько выше, чем у мужчин (см. рис. 3, с).

Динамика эпидемиологических показателей ХМЛ

В момент анализа данных в исследовательской базе зарегистрирован 2191 пациент с ХМЛ, при этом 1499 были живы. Показатель регистрируемой распространенности в исходный оценочный год (2012 г.) соответствовал 6 на 100 т.н., регистрируемая заболеваемость и смертность – соответственно 0,74 и 0,23 на 100 т.н. (рис. 7, а).

В течение всего периода наблюдения (2012–2023 гг.) отмечен равномерный ежегодный рост показателя распространенности ХМЛ, в 2023 г. он достиг 11,4 на 100 т.н. (увеличился почти вдвое по сравнению с 2012 г.). Заболеваемость также имела тенденцию к увеличению от 0,74 до 1,13 на 100 т.н. в год (разброс 0,66–1,13), но оставалась на одном уровне в течение 2020–2021 гг. Отмечен постепенный рост показателей смертности: с 0,23 в 2012 г. до 0,44 на 100 т.н. в 2019 и 2020 г., максимальный показатель смертности зарегистрирован в 2021 г. и составил 0,47 на 100 т.н., к 2023 г. он снизился до 0,36 на 100 т.н. Заболеваемость весь период наблюдения превалировала над смертностью (см. рис. 7, а).

Медиана возраста на момент установления диагноза ХМЛ составила 55 (2–94) лет, при этом у мужчин она оказалась на 5 лет ниже, чем у женщин: 52 (2–88) года против 57 (4–94) лет. Медиана возраста распространенности – 60 (18–92). Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,1, за все годы наблюдения оно являлось слегка смещенным в сторону женщин (53%). Пик заболеваемости мужчин находился в промежутке 60–64 года, женщин – 55–59 лет (рис. 7, б).

Медиана ОВ не достигнута. Двухлетняя ОВ равнялась 91%, 5-летняя – 82%, 10-летняя – 68%, причем у мужчин она несколько ниже, чем у женщин (67% против 69%). Относительная 10-летняя выживаемость по методу Эдерера составила 81% (рис. 7, с).

Обсуждение

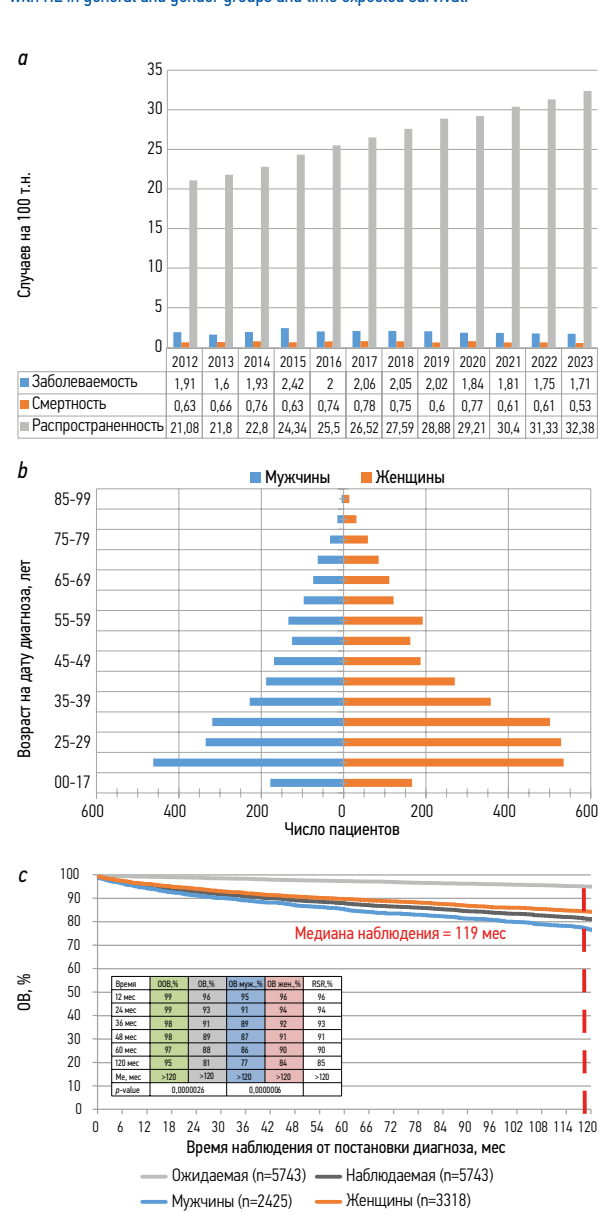
В настоящей работе рассмотрена 12-летняя динамика эпидемиологических показателей ряда хронических гемобластозов в период с 2012 по 2023 г. в регионе Москва. Анализ данных позволил выделить 3 различающихся по динамике периода: 8 лет до начала пандемии COVID-19, 2 года пандемии и 2 года после ее окончания.

Наглядно продемонстрирован постоянный и равномерный рост показателей **распространенности** и **заболеваемости** для всех проанализированных хронических гемобластозов в годы до начала пандемии COVID-19 (2012–2019 гг.). Причины такого роста авторы данного исследования ранее подробно проанализировали на примере ММ [8]. Рост этих показателей связан прежде всего с увеличением продолжительности жизни москвичей и затронул главным образом пожилое население. Другими причинами постоянного роста явились увеличение границ региона, миграция населения в столицу, а также перемещение в регион пациентов с уже установленным диагнозом. Увеличение продолжительности жизни больных, связанное с появлением новых препаратов различного механизма действия, новых лекарственных схем, расширением проведения трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток, также внесло существенный дополнительный вклад в рост распространенности гемобластозов. В этот период при всех обсуждаемых нозологических формах заболеваемость значительно превышала смертность (среднее соотношение заболеваемости/смертность за весь доковидный период составило для ММ 1,59; для ХЛЛ – 1,7; для ФЛ – 3,53; для ЛХ – 2,91; для ХМЛ – 3,10).

Данное исследование продемонстрировало более низкие показатели заболеваемости ММ, ХЛЛ, ФЛ, ЛХ, ХМЛ, чем в странах Европы и США [9–14]. В то же время выявленный уровень заболеваемости ММ, ЛХ, ХМЛ выше по сравнению с опубликованными данными таких регионов России, как Нижегородская, Кировская, Амурская области [15–17]. С другой стороны, есть работы по эпидемиологии ХЛЛ, ЛХ, в которых показатель заболеваемости выше, чем в настоящем исследовании [18, 19].

Гендерно-возрастной анализ различных нозологий также определил ряд особенностей. Медиана возраста больных при диагностике в московской когорте оказалась выше, чем в эпидемиологических исследованиях в других регионах России: для ММ – на 1–5 лет, для ХМЛ – на 4 года [16, 20]. В исследовании ХЛЛ в Новосибирской области медиана возраста совпала с таковой в настоящем исследовании [18]. В то же время этот показатель оказался ниже по сравнению с европейскими и американскими исследованиями при ХЛЛ на 2–4 года, при ФЛ – на 3 года, при ММ – на 5 лет, при ЛХ – на 6 лет [9, 10,

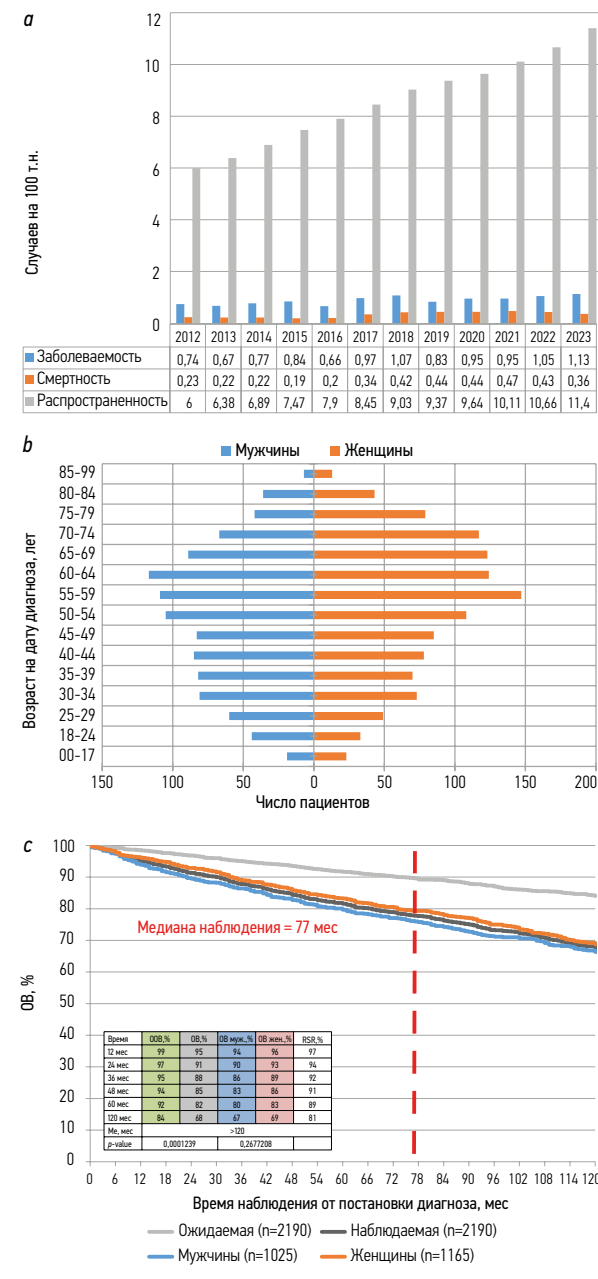
Рис. 6. Эпидемиологические показатели ЛХ: а – динамика регистрируемых распространенности, заболеваемости, смертности в регионе в 2012–2023 гг.; б – гендерно-возрастная характеристика пациентов; с – показатели ОВ больных ЛХ в общей и гендерных группах и временной ожидаемой выживаемости.



21, 22]. Наибольшие отличия наблюдались при ХМЛ: в настоящем исследовании медиана возраста составила 55 лет, в то время как, например, американские авторы сообщают о медиане возраста 65 лет [21]. Вопрос о расхождении медианы возраста в российской и американской/европейской когорте больных ХМЛ обсуждался ранее в публикации отечественных авторов, касающейся эпидемиологического исследования этого заболевания в регионах России, где в качестве основной причины рассматривалась недостаточная диагностика заболевания у людей самых старших возрастных категорий [23]. Учитывая, что для 4 из 5 рассматриваемых в настоящем исследовании нозологий характерен дебют в пожилом возрасте, вероятнее всего, причина именно в этом. Однако не ясна причина существенного различия возраста при диагностике ЛХ, дебютирующей чаще у молодых.

Гендерное соотношение пациентов при ряде нозологических форм также несколько отличалось от зарубежных данных. Так,

Рис. 7. Эпидемиологические показатели ХМЛ: а – динамика регистрируемых распространенности, заболеваемости, смертности в регионе в 2012–2023 гг.; б – гендерно-возрастная характеристика пациентов; с – показатели ОВ больных ХМЛ в общей и гендерных группах и временной ожидаемой выживаемости. **Fig. 7. Epidemiological indicators of chronic myeloid leukemia (CML):** а – dynamics of recorded prevalence, incidence, mortality in the region in 2012–2023; б – gender and age characteristics of patients; с – indicators of OS of patients with CML in general and gender groups and time expected survival.



ММ в московской когорте диагностировали в 1,3 раза чаще у женщин, чем у мужчин. Подобная ситуация при этом заболевании описана крайне редко [8, 24], по данным литературы чаще болеют мужчины [25, 26]. При ХМЛ в настоящем исследовании также наблюдался перевес в сторону женщин, в то время как европейские и американские исследования, как и в случае с ММ, сообщают о небольшом преобладании мужчин [11, 27]. Полученное в данной работе соотношение мужчин и женщин (1:1,9) при ФЛ также отличается от общемирового (1:1,7) в сторону большей доли женщин [28]. Значительно отличается от зарубежных данных гендерное соотношение при ХЛЛ: в данном исследовании – 1,1:1, в соответствии с мировыми данными – 1,9:1 [13, 14]. Еще существеннее отличается доля мужчин и женщин при ЛХ: в московской когорте 1:1,38 (преобладают

женщины), в мировых источниках – 1,5:1 (преобладают мужчины) [4, 29]. Таким образом, при всех исследованных нозологиях по сравнению с мировыми данными заметно более значительное превалирование заболеваний у женщин. Вероятно, такая ситуация в московской когорте пациентов связана с существенным преобладанием женского населения в регионе в целом [30].

Анализ показателей ОВ при различных гемобластозах выявил некоторые обращющие на себя внимание факты. Например, 5-летний показатель ОВ при ММ (50%) оказался несколько выше, чем в США (47%), Германии (39%) и регионах России [16, 20, 25, 26, 31]. Этот показатель при ХЛЛ (64%) оказался ниже, чем в новосибирском (82%) и американском (86%) исследованиях [18, 32]. Показатели 5-летней ОВ при ФЛ (73%), ЛХ (88%) и ХМЛ (82%) оказались сравнимы с соответствующими европейскими и американскими данными: ФЛ (80–90%), ЛХ (69–91%) и ХМЛ (83%) [33–35]. При всех нозологиях показатели ОВ оказались ниже, чем показатели временной ожидаемой выживаемости москвичей в той же гендерной и возрастной страте. Наиболее приближенными к ожидаемой выживаемости являлись показатели ОВ при ЛХ, а также при ХМЛ, успех лечения которого благодаря длительному широкому применению таргетной терапии превзошел все ожидания.

В период появления инфекции COVID-19 в 2020–2021 гг. имело место значительное снижение показателей распространенности, заболеваемости, рост показателя смертности по сравнению с периодом до пандемии (в 2019 и предшествующих годах), что наглядно демонстрируют данные, касающиеся этих лет (см. рис. 1, а; 3, а; 5, а; 6, а; 7, а). Соотношение заболеваемости/смертность в 2020 и 2021 г. по сравнению с предыдущим периодом значительно снизилось для всех пяти нозологий и составило соответственно 1,09 и 1,28 для ММ, 0,89 и 1,12 – для ХЛЛ, 1,38 и 1,35 – для ФЛ, 2,39 и 2,97 для – ЛХ, 2,16 и 2,02 – для ХМЛ.

Наиболее ярко это видно на примере ММ и ХЛЛ, при которых вторичный иммунодефицит обуславливал более высокую чувствительность к инфекции. В период пандемии наблюдалось значительное снижение случаев регистрации этих заболеваний по сравнению с 2019 г. и ранее. Можно также предположить, что одной из причин такой разницы является гибель от новой коронавирусной инфекции потенциальных больных, у которых диагноз еще не установили. Такое предположение позволяет выдвинуть тот факт, что от COVID-19 в основном погибали пожилые люди, а ММ и ХЛЛ чаще всего диагностируются у возрастных пациентов. Анализ показал, что в годы пандемии возрос процент диагностики III (высокой) стадии ММ по сравнению с предыдущим 2019 г. (74 и 71% соответственно), что косвенно указывает на то, что в этот период в медицинские учреждения обращались главным образом люди только при наличии выраженных жалоб. В ситуации, когда начало заболеваний не сопровождалось интенсивными проявлениями, они не обращались к врачам. Одновременно с этим уменьшился поток случаев неожиданного выявления заболеваний при проведении клинико-лабораторных исследований с целью диспансеризации или при проведении их в связи с другими заболеваниями.

Наиболее выраженное, при этом внезапное снижение заболеваемости произошло мае 2020 г., в это же время наблюдался и наивысший за весь проанализированный период пик смертности (см. рис. 2, 4). Он пришелся на самую тяжелую, первую волну пандемии, когда еще оказалось мало известно о COVID-19, полноценно не были разработаны меры профилактики, вакцины, не отработаны подходы к терапии. В публикации S. Negroita и соавт. 2024 г. получены аналогичные данные о ситуации с онкологическими заболеваниями в США, где пик первой волны пандемии пришелся на апрель 2020 г. Представленные в статье данные, отражающие заболеваемость шести нозологий солидных опухолей в период пандемии, демонстрируют падение выявляемости заболеваний более чем в 1,5 раза [36].

В дальнейшем по мере накопления знаний об этой инфекции предпринято все необходимое для ее предупреждения и купирования. Однако у пациентов с ХЛЛ в 2021 г. летальность

оказалась даже выше, чем в первый год пандемии, а соотношение заболеваемость/смертность несколько выросло за счет роста заболеваемости – 1,12 против 0,89 в 2020 г., но при этом осталось в 1,5 раза ниже среднего значения за 8-летний период до пандемии (1,69). Аналогичную динамику в годы пандемии показывало соотношение заболеваемость/смертность для ММ: в 2020 г. заболеваемость и смертность при этом заболевании практически сравнялись (соотношение 1,09); см. рис. 3, а.

Пандемия привела к существенному снижению показателя заболеваемости при всех пяти нозологиях, но по-разному повлияла на смертность при различных гемобластозах, что привело и к различиям в динамике распространенности. Наиболее катастрофические последствия пандемии выявлены при ХЛЛ и ММ, менее выраженные – при ФЛ и очень незначительные – при ЛХ и ХМЛ. Сходные данные о минимальном влиянии пандемии на смертность пациентов с ХМЛ опубликованы по результатам анализа европейской базы данных EPICVIDEHA [37]. Показано, что примерно 2/3 пациентов с ХМЛ перенесли COVID-19 в легкой или бессимптомной форме. Смертность от COVID-19 среди пациентов с ХМЛ составила 8% по сравнению с 31% смертности от COVID-19 в общей когорте пациентов с гемобластозами [5, 37, 38]. Каковы причины таких отличий влияния пандемии на эпидемиологические показатели различных гемобластозов? В литературе обсуждается вопрос о том, что вторичный иммунодефицит, свойственный ХЛЛ и ММ, обуславливает тяжелое течение и высокую смертность от COVID-19 пациентов с этими заболеваниями [39]. Относительно ХМЛ в ряде публикаций высказано предположение, что терапия ингибиторами тирозинкиназы защищает пациентов от инфицирования вирусом SARS-CoV-2 [40]. Несомненно, в усиление различий вносит свой вклад и то, что ХЛЛ и ММ заболевают главным образом люди старшей возрастной группы – по нашим данным, за 12-летний исследованный период медиана возраста при диагностике ХЛЛ в Москве составила 68 лет, при ММ – 66 лет. Для сравнения, этот показатель для ФЛ составил 62 года, для ХМЛ – 55 лет, а для ЛХ – 33 года.

Наблюдавшаяся в настоящем исследовании динамика свидетельствует о том, что после окончания пандемии показатель заболеваемости при исследованных хронических гемобластозах к 2023 г. вернулись к доковидному уровню 2019 г. или превысили его. Уровень смертности при всех заболеваниях также вернулся к исходным (до COVID-19) показателям. На диаграммах видно возвращение тенденции к росту распространенности в регионе всех пяти рассмотренных нозологий.

Заключение

Данное исследование продемонстрировало особенности региональной картины эпидемиологических показателей пяти

гемобластозов, ее динамику, а также существенные изменения в период пандемии COVID-19. Выявлены следующие особенности динамики эпидемиологических параметров: непрерывный постепенный рост заболеваемости в течение 8-летнего периода с 2012 по 2019 г. для всех исследованных нозологий; существенное снижение выявляемости всех исследованных нозологий в период пандемии COVID-19 с ярко выраженным пиком в мае 2020 г., в период первой волны пандемии; катастрофический рост смертности во время пандемии COVID-19 среди пациентов с диагнозами ХЛЛ и ММ, менее значительный рост смертности среди пациентов с диагнозом ФЛ, отсутствие заметного роста смертности среди пациентов с диагнозами ЛХ и ХМЛ; возвращение уровня заболеваемости всех пяти исследованных гемобластозов в 2023 г. к средним показателям доковидного периода.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.Ю. Виноградова – концепция работы, написание статьи, окончательное одобрение рукописи; М.В. Черников – сбор и обработка материала, статистическая обработка; А.Л. Неверова – сбор и обработка материала, написание статьи; В.П. Косенкова – сбор и обработка материала; Ю.Б. Кочкарева – сбор и обработка материала; Д.И. Шихбабаева – сбор и обработка материала; М.М. Панкрашкина – сбор и обработка материала; Н.Н. Шаркунов – сбор и обработка материала; В.В. Птушкин – окончательное одобрение рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.Yu. Vinogradova – study concept, text writing, final approval of the manuscript; M.V. Chernikov – data collection and processing, statistical processing; A.L. Neverova – data collection and processing, text writing; V.P. Kosenkova – data collection and processing; Yu.B. Kochkareva – data collection and processing; D.I. Shikhbabaeva – data collection and processing; M.M. Pankrashkina – data collection and processing; N.N. Sharkunov – data collection and processing; V.V. Ptushkin – final approval of the manuscript.

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 [Pokrovskii V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K. Infektsionnye bolezni i epidemiologiya: uchebnik. 2-e izd. Moscow: GEOTAR-Media, 2007 (in Russian)].
2. Макмахон Б., Трихопулос Д. Эпидемиология: принципы и методы. 2-е изд. Бостон: Литтл, Браун; 1996 [Makmakhon B., Trihopoulos D. Epidemiologia: printsiipy i metody. 2-e izd. Boston: Littl, Braun; 1996 (in Russian)].
3. Куликов С.М., Гармаева Т.Ц. Популяционные исследования в гематологии. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2014;1:1-74 [Kulikov S.M., Garmayeva T.Ts. Populatsionnye issledovaniya v gematologii. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniia*. 2014;1:1-74 (in Russian)].
4. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63. DOI:10.3322/caac.21834
5. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICVIDEHA). *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):168. DOI:10.1186/s13045-021-01177-0
6. Чуднова Т.С., Мисиурин Е.Н., Барях Е.А., и др. COVID-19 у пациентов с острыми лейкозами: опыт 3 лет пандемии. *Онкогематология*. 2023;18(4):45-52 [Chudnova T.S., Misiurina E.N., Bariakh E.A., et al. COVID-19 in patients with acute leukemia: 3 years' experience of pandemic. *Oncohematology*. 18(4):45-52 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-45-52
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544
8. Виноградова О.Ю., Птушкин В.В., Черников М.В., и др. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москве. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):83-92 [Vinogradova O.Yu., Ptushkin V.V., Chernikov M.V., et al. Epidemiology of multiple myeloma in city Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(7):83-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.07.000305
9. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34. DOI:10.1182/blood-2010-05-282632
10. Blimark CH, Turesson I, Genell A, et al. Swedish Myeloma Registry. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry (SMR). *Haematologica*. 2018;103(3):506-13. DOI:10.3324/haematol.2017.178103
11. Chen Y, Wang H, Kantarjian H, et al. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(7):1411-7. DOI:10.3109/10428194.2012.745525

12. Rafiq M, Hayward A, Warren-Gash C, et al. Socioeconomic deprivation and regional variation in Hodgkin's lymphoma incidence in the UK: a population-based cohort study of 10 million individuals. *BMJ Open*. 2019;9(9):e029228. DOI:10.1136/bmjopen-2019-029228
13. Li Y, Wang Y, Wang Z, et al. Racial differences in three major NHL subtypes: descriptive epidemiology. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(1):8-13. DOI:10.1016/j.canep.2014.12.001
14. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(4):220-41. DOI:10.3322/caac.21149
15. Волкова С.А., Ковалишена О.В., Гостюжова Е.А., и др. Эффект от терапии иматинибом по данным клинико-эпидемиологического мониторинга хронического миеломы в Нижегородской области за период 2000–2010 г. *Гематология и трансфузиология*. 2011;4:17-9 [Volkova SA, Kovalishena OV, Gostyuzhova EA, et al. Effekt ot terapii imatinibom po dannym kliniko-epidemiologicheskogo monitoringa khronicheskogo myeloleikoza v nizhegorodskoi oblasti za period 2000–2010 g. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2011;4:17-9 (in Russian)].
16. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В., и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология*. 2017;12(3):50-6 [Luchinin AS, Semochkin SV, Minaeva NV, et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. *Oncohematology*. 2017;12(3):50-6 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56
17. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Есенина Т.В., и др. Эпидемиология онкогематологических заболеваний в Амурской области. *Амурский медицинский журнал*. 2014;3(7):61-6 [Voytsehovskiy VV, Landyshev YuS, Esenina TV, et al. Epidemiology of hematologic malignancies in the Amur region. *Amur Medical Journal*. 2014;3(7):61-6 (in Russian)].
18. Поспелова Т.И., Березина О.В., Ковынев И.Б., и др. Хронический лимфолейкоз в г. Новосибирске: реальная клиническая практика. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;3(23):66-72 [Pospelova TI, Berezina OV, Kovynev IB, et al. Chronic lymphocytic leukemia: Novosibirsk real clinical practice. *Bulletin of Medical Science*. 2021;3(23):66-72 (in Russian)]. DOI:10.31684/25418475_2021_3_66
19. Зверев А.М., Ружникова А.А., Левит М.Л., Бурдаева О.Н. Эпидемиология лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом в Архангельской области за период с 2000 по 2009 г. *Гематология и трансфузиология*. 2014;59(1-1):95 [Zverev AM, Ruzhnikova AA, Levit ML, Burdaeva ON. Epidemiologiya limfomy Hodzhkina i nekhozhdzhinskih limfom v Arhangel'skoi oblasti za period s 2000 po 2010 g. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014;59(1-1):95 (in Russian)].
20. Solovev MV, Mendeleva LP, Pokrovskaya OS, et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Patients with Multiple Myeloma. Results of a Prospective Multicenter Study in Russian Federation. *Blood*. 2015;126:4248.
21. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(2):116-32. DOI:10.3322/caac.21438
22. Junlén HR, Peterson S, Kimby E, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia*. 2015;29(3):668-76. DOI:10.1038/leu.2014.251
23. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю., и др. Заболеваемость хроническим миеломы в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):24-30 [Kulikov SM, Vinogradova Olu, Chelysheva Elu, et al. Incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to the data of the 2009-2012 population-based study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2014;86(7):24-30 (in Russian)].
24. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res*. 2011;183:25-35. DOI:10.1007/978-3-540-85772-3_2
25. Multiple myeloma epidemiology and demographics Ed. CM Gibson, H Allaham. 2018.
26. National cancer institute (2015). Available at: http://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#cit/section_1.1. Accessed: 20.09.2015.
27. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia*. 2015;29(6):1336-43. DOI:10.1038/leu.2015.73
28. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 2020;10:74. DOI:10.1038/s41408-020-00340-z
29. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660
30. Витрина статистических данных. Численность постоянного населения. Режим доступа: <https://showdata.gks.ru/report/278928/> Ссылка активна на 12.01.2024 [Showcase of statistical data. Resident population. Available at: <https://showdata.gks.ru/report/278928/> Accessed: 12.01.2024 (in Russian)].
31. Бутуханова И.С., Жалсанова Э.Б., Алексеева А.Н., и др. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Республике Бурятия. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;4 [Butukhanova IS, Zhalsanova EB, Alekseyeva AN, et al. Analiz zaboлеваemosti mnozhestvennoi mielomoi v Respublike Buriatiia. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniia*. 2016;4 (in Russian)].
32. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results. Cancer Stat Facts: Leukemia- Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>. 2020. Accessed: 14.12.2023.
33. Cerhan JR. Epidemiology of Follicular Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34(4):631-46. DOI:10.1016/j.hoc.2020.02.001
34. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(6):443-59. DOI:10.3322/caac.21357
35. Sasaki K, Haddad FG, Short NJ, et al. Outcome of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the United States since the introduction of imatinib therapy – The Surveillance, Epidemiology, and End Results database, 2000–2019. *Cancer*. 2023;129(23):3805-14. DOI:10.1002/cncr.35038
36. Negota S, Chen HS, Sanchez PV, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part 2: Early assessment of the COVID-19 pandemic's impact on cancer diagnosis. *Cancer*. 2024;130(1):117-27. DOI:10.1002/cncr.35026
37. El-Ashwah S, Salmanton-García J, Bilgin YM, et al. The mortality of COVID-19 in CML patients from 2020 until 2022: results from the EPICOVIDEHA survey. *Leuk Lymphoma*. 2024;65(2):199-208. DOI:10.1080/10428194.2023.2280886
38. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020;136(25):2881-92. DOI:10.1182/blood.202008824
39. Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, et al. Outcomes of COVID19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood*. 2020;136(10):1134-43. DOI:10.1182/blood.202006965
40. Galimberti S, Petrini M, Baratè C, et al. Tyrosine kinase inhibitors play an antiviral action in patients affected by chronic myeloid leukemia: a possible model supporting their use in the fight against SARS-CoV-2. *Front Oncol*. 2020;10:1428. DOI:10.3389/fonc.2020.01428

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024

Эффективность и безопасность применения препарата эмпагфилграстим (Экстимия®) у пациентов с солидными опухолями, получающих цитотоксическую терапию: финальные результаты исследования DEFENDOR

А.В. Снеговой^{✉1}, И.Б. Кононенко¹, И.М. Радюкова², С.А. Орлова³, А.В. Султанбаев⁴, Д.М. Дубовиченко⁵, А.С. Дергунов⁶, А.Ф. Сайдуллаева⁶, Н.Н. Репина⁷, Ю.А. Гронская⁸, Е.И. Россоха⁹, Т.В. Старостина¹⁰, О.В. Акимова¹¹, Ю.А. Васильева¹², З.А. Годжиева¹³, О.Ю. Гаранина¹⁴, Х.И. Горчханова¹⁵, Ю.С. Мачехина¹⁶, А.С. Грачёва⁶, А.Е. Данилова¹⁷, Т.Н. Дмитракова¹⁴, В.Н. Дмитриев¹⁸, М.В. Дмитроченко¹⁹, О.В. Дылинова²⁰, В.О. Елькова¹⁰, А.В. Железняк²¹, И.В. Зубова¹⁹, А.Н. Иванов³, Л.П. Калейкина²², Ю.В. Комоза¹⁴, Д.Н. Королев²³, Л.Н. Лебедева⁵, А.А. Лебединец²⁴, Н.Н. Мамедгусейнова²⁵, В.С. Мягкова²⁵, Е.И. Матюшина²⁶, К.В. Наровенкова¹⁴, В.М. Николаева²⁷, Д.В. Новиков⁶, Г.Е. Полонская⁶, О.В. Ребрина¹⁹, М.А. Сафронова¹⁹, А.С. Семенова²⁷, И.А. Семенова¹⁴, Р.А. Скотников⁷, Е.П. Соловьёва⁵, А.Н. Татьяненко⁶, А.А. Тетерич¹⁸, В.Н. Тимин²⁶, И.А. Толмачева¹⁴, Я.А. Тюгина²⁸, А.В. Ходкевич¹⁴, Ф.В. Царахова¹³, Я.С. Чапко⁵, М.М. Шегурова²¹, Н.Р. Шакурова²⁹, А.И. Шалина²⁰, Е.А. Шумилкина³, Д.В. Якуба⁶, Т.М. Ибрагимова³⁰, П.С. Феоктистова³⁰, И.В. Сорокина^{30,31}, А.М. Березина³², П.В. Киселёва³¹, О.Н. Мироненко³², О.Н. Присяникова³¹

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия;

³АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия;

⁴ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

⁵ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия;

⁶ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

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

⁸ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁹КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

¹⁰БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж, Россия;

¹¹ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», Курск, Россия;

¹²ГБУЗ Псковской области «Псковский областной клинический онкологический диспансер», Псков, Россия;

¹³ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северной Осетии – Алании, Владикавказ, Россия;

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Снеговой Антон Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. противоопухолевой терапии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», председатель Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии RASSC. E-mail: drsneg@gmail.com

Кононенко Инесса Борисовна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром лекарственного лечения опухолей НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», исполнительный дир. Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии RASSC

Радюкова Ирина Михайловна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии БУЗ ОО КОД

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

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РК ОД

Дубовиченко Дарья Михайловна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ АО АК ОД

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

✉ **Anton V. Snegovoy** – D. Sci. (Med.), Prof., Lopatkin Scientific Research Institute of Urology – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: drsneg@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0170-5681

Inessa B. Kononenko – Cand. Sci. (Med.), Lopatkin Scientific Research Institute of Urology – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7142-2986

Irina M. Radiukova – Cand. Sci. (Med.), Clinical Oncology Dispensary

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

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

Daria M. Dubovichenko – Cand. Sci. (Med.), Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

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

- ¹⁴ГАУЗ «Брянский областной онкологический диспансер», Брянск, Россия;
- ¹⁵ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Ингушетии, Назрань, Россия;
- ¹⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- ¹⁷СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №106», Санкт-Петербург, Россия;
- ¹⁸ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», Белгород, Россия;
- ¹⁹ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск, Россия;
- ²⁰ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия;
- ²¹ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия;
- ²²ГБУЗ Республики Мордовии «Республиканский онкологический диспансер», Саранск, Россия;
- ²³ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия;
- ²⁴ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия;
- ²⁵ГБУ Ростовской области «Онкологический диспансер», Ростов-на-Дону, Россия;
- ²⁶ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер», Сыктывкар, Россия;
- ²⁷ГБУ Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский онкологический диспансер», Якутск, Россия;
- ²⁸ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», Иваново, Россия;
- ²⁹ОГАУЗ ТО «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия;
- ³⁰ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- ³¹АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия;
- ³²ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

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

Репина Надежда Николаевна – зав. онкогинекологическим отд.-нием ГУЗ ТОКОД

Гронская Юлия Александровна – врач-онколог университетской клиники ФГБОУ ВО СПбГУ

Россоха Елена Ивановна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием дневного стационара КГБУЗ АКОД

Старостина Татьяна Викторовна – врач-онколог БУЗ ВО ВОКОД

Акимова Оксана Валерьевна – врач-онколог ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Васильева Юлия Анатольевна – врач-онколог ГБУЗ ПО ПОКОД

Годжиева Зарина Ахсарбековна – врач-химиотерапевт ГБУЗ РОД

Гаранина Ольга Юрьевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Горчханова Хава Иссаевна – врач-онколог ГБУ РОД

Мачехина Юлия Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Грачёва Александра Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ ТОКОД

Данилова Анастасия Евгеньевна – врач-онколог СПб ГБУЗ «ГП №106»

Дмитракова Татьяна Николаевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Дмитриев Вадим Николаевич – д-р мед. наук, зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ОГБУЗ БООД

Дмитроченко Марина Владимировна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Дылинова Ольга Валерьевна – врач-онколог ГБУЗ ЯО ОКОб

Елькова Виктория Олеговна – врач-онколог БУЗ ВО ВОКОД

Железняк Алла Викторовна – врач-онколог ГАУЗ НО НИИКО НОКОД

Зубова Ирина Валентиновна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Иванов Александр Николаевич – врач-онколог АУ РКОб

Калейкина Лилия Павловна – врач-онколог ГБУЗ РМ РОД

Козмоза Юлия Валерьевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Aleksandra F. Saidullaeva – Head Department, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

Nadezhda N. Repina – Head Department, Tula Regional Clinical Oncology Dispensary

Iuliia A. Gronskaia – oncologist, Saint Petersburg State University. ORCID: 0000-0002-1060-0806

Elena I. Rossokha – Cand. Sci. (Med.), Altai Regional Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0002-5303-3012

Tatiana V. Starostina – oncologist, Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary

Oksana V. Akimova – oncologist, Ostoverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center

Iuliia A. Vasil'eva – oncologist, Pskov Regional Clinical Oncology Dispensary

Zarina A. Godzhieva – chemotherapist, Regional Oncology Dispensary

Ol'ga Iu. Garanina – oncologist, Briansk Regional Oncology Dispensary

Khava I. Gorchkhanova – oncologist, Republican Oncology Dispensary

Iuliia S. Machechina – oncologist, Botkin Hospital

Aleksandra S. Gracheva – oncologist, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

Anastasiia E. Danilova – oncologist, City Clinic No. 106

Tat'iana N. Dmitrakova – oncologist, Briansk Regional Oncology Dispensary

Vadim N. Dmitriev – D. Sci. (Med.), Belgorod Oncology Dispensary

Marina V. Dmitrochenko – oncologist, Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary

Olga V. Dylinova – oncologist, Regional Clinical Oncology Hospital

Viktoriia O. El'kova – oncologist, Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary

Alla V. Zhelezniak – oncologist, Nizhniy Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary

Irina V. Zubova – oncologist, Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary

Aleksandr N. Ivanov – oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary

Liliia P. Kaleikina – oncologist, Republican Oncology Dispensary

Iuliia V. Komoza – oncologist, Briansk Regional Oncology Dispensary

Аннотация

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения фебрильной нейтропении (ФН) и инфекций, развившихся по причине ФН, у пациентов с солидными опухолями, получающих миелосупрессивную терапию.

Материалы и методы. В работе представлены финальные результаты многоцентрового проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования безопасности и эффективности препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с солидными опухолями, получающих цитотоксическую терапию. Всем пациентам для первичной профилактики ФН вводили эмпэгфилграстим в дозе 7,5 мг подкожно однократно на курс химиотерапии (ХТ) через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов. Первичная конечная точка включала оценку относительной дозоинтенсивности (ОДИ) проведенных курсов ХТ. Конечные точки, представляющие интерес, включали оценку ОДИ проведенных курсов ХТ в разбивке по нозологиям и схемам ХТ, частоту дозолимитирующей нейтропении, частоту развития всех нежелательных реакций у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, включая серьезные НР.

Результаты. С февраля 2021 по декабрь 2022 г. в 41 исследовательском центре Российской Федерации включены 3218 пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Из них 3217 (99,97%) пациентов получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата, 2663 (82,8%) пациента вошли в популяцию по оценке ОДИ согласно протоколу исследования. Средний возраст в данной группе больных составил 56,9 года (18–84). ОДИ \geq 85% достигнута у 2415 (90,7%) пациентов. Среднее значение ОДИ составило 96,2% с медианой 100%. Факторы риска развития ФН присутствовали у 1216 (45,7%) пациентов, причем возраст \geq 65 лет был наиболее распространенным фактором риска – 761/2663 (28,6%). Следует отметить, что у пациентов моложе 65 лет ОДИ составляла 91,5%, а у пожилых пациентов (\geq 65 лет) – 88,7%. Дозолимитирующая нейтропения зафиксирована у 19 (0,7%) пациентов. Зарегистрировано 74 нежелательных явления 3–4-й степени тяжести по СТСАЕ v.5 у 59 (1,8%) пациентов. Наиболее частыми среди них были нейтропения, анемия и диарея у 19 (0,7%), 7 (0,2%) и 6 (0,2%) пациентов соответственно. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 17 (0,5%) пациентов.

Заключение. Первичная профилактика ФН пролонгированным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором эмпэгфилграстимом позволяет эффективно поддерживать ОДИ в различных нозологических и терапевтических группах у больных с различными режимами ХТ в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: относительная дозоинтенсивность, нейтропения, гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, химиотерапия, злокачественные новообразования, эмпэгфилграстим, Экстимия

Для цитирования: Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Радюкова И.М., Орлова С.А., Султанбаев А.В., Дубовиченко Д.М., Дергунов А.С., Сайдуллаева А.Ф., Репина Н.Н., Гронская Ю.А., Россоха Е.И., Старостина Т.В., Акимова О.В., Васильева Ю.А., Годжиева З.А., Гаранина О.Ю., Горчханова Х.И., Мачехина Ю.С., Грачёва А.С., Данилова А.Е., Дмитракова Т.Н., Дмитриев В.Н., Дмитроченко М.В., Дылинова О.В., Елькова В.О., Железняк А.В., Зубова И.В., Иванов А.Н., Калейкина Л.П., Комоза Ю.В., Королев Д.Н., Лебедева Л.Н., Лебединец А.А., Мамедгусейнова Н.Н., Мягкова В.С., Матюшина Е.И., Наровенкова К.В., Николаева В.М., Новиков Д.В., Полонская Г.Е., Ребрина О.В., Сафронова М.А., Семенова А.С., Семенова И.А., Скотников Р.А., Соловьёва Е.П., Татьянаенко А.Н., Тетерич А.А., Тимин В.Н., Толмачева И.А., Тюгина Я.А., Ходкевич А.В., Царахова Ф.В., Чапко Я.С., Шегурова М.М., Шакурова Н.Р., Шалина А.И., Шумилкина Е.А., Якуба Д.В., Ибрагимова Т.М., Феоктистова П.С., Сорокина И.В., Березина А.М., Киселёва П.В., Мироненко О.Н., Присянникова О.Н. Эффективность и безопасность применения препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®) у пациентов с солидными опухолями, получающих цитотоксическую терапию: финальные результаты исследования DEFENDOR. Современная Онкология. 2024;26(2):159–171. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202829

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Королев Дмитрий Николаевич – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГБУЗ ПКОД

Dmitrii N. Korolev – Head Department, Primorsky Regional Oncology Dispensary

Лебедева Людмила Николаевна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ АО АКОД

Liudmila N. Lebedeva – Cand. Sci. (Med.), Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

Лебединец Андрей Александрович – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии дневного стационара ГБУЗ ЛОКБ

Andrei A. Lebedinets – Cand. Sci. (Med.), Leningrad Regional Clinical Hospital. ORCID: 0009-0002-0240-6656

Мамедгусейнова Наира Ниязиевна – врач-онколог ГБУ РО ОД

Naira N. Mamedguseinova – oncologist, Oncology Dispensary

Мягкова Валерия Сергеевна – врач-онколог ГБУ РО ОД

Valeriia S. Miagkova – oncologist, Oncology Dispensary

Матюшина Елена Ивановна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГУ КРОД

Elena I. Matiushina – Head Department, Komi Republican Oncology Dispensary

Наровенкова Кристина Васильевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Kristina V. Narovenkova – oncologist, Briansk Regional Oncology Dispensary

Николаева Валентина Михайловна – врач-онколог ГБУ РС (Я) ЯРОД

Valentina M. Nikolaeva – oncologist, Yakutsk Republican Oncology Dispensary

Новиков Денис Владимирович – врач-онколог ГБУЗ ТОКОД

Denis V. Novikov – oncologist, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

Полонская Галина Ефимовна – врач-онколог ГБУЗ ТОКОД

Galina E. Polonskaia – oncologist, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

Ребрина Олеся Викторовна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Olesia V. Rebrina – oncologist, Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary

Сафронова Мария Александровна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Mariia A. Safronova – oncologist, Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary

Семенова Анна Сергеевна – врач-онколог ГБУ РС (Я) ЯРОД

Anna S. Semenova – oncologist, Yakutsk Republican Oncology Dispensary

Семенова Инесса Александровна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Inessa A. Semenova – oncologist, Briansk Regional Oncology Dispensary

Скотников Роман Александрович – врач-онколог ГУЗ ТОКОД

Roman A. Skotnikov – oncologist, Tula Regional Clinical Oncology Dispensary

Соловьёва Екатерина Петровна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ АО АКОД

Ekaterina P. Solov'eva – Cand. Sci. (Med.), Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

Татьяненко Анна Николаевна – врач-онколог ГБУЗ ТОКОД

Anna N. Tat'ianenko – oncologist, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®) in patients with solid tumors receiving cytotoxic therapy: final results of the DEFENDOR study

Anton V. Snegovoy^{✉1}, Inessa B. Kononenko¹, Irina M. Radiukova², Svetlana A. Orlova³, Alexander V. Sultanbaev⁴, Daria M. Dubovichenko⁵, Aleksandr S. Dergunov⁶, Aleksandra F. Saidullaeva⁶, Nadezhda N. Repina⁷, Iuliia A. Gronskaja⁸, Elena I. Rossokha⁹, Tatiana V. Starostina¹⁰, Oksana V. Akimova¹¹, Iuliia A. Vasil'eva¹², Zarina A. Godzhieva¹³, Ol'ga Iu. Garanina¹⁴, Khava I. Gorchkhanova¹⁵, Iuliia S. Machekhina¹⁶, Aleksandra S. Gracheva⁶, Anastasiia E. Danilova¹⁷, Tat'iana N. Dmitrakova¹⁴, Vadim N. Dmitriev¹⁸, Marina V. Dmitrochenko¹⁹, Olga V. Dylinova²⁰, Viktoriia O. El'kova¹⁰, Alla V. Zhelezniak²¹, Irina V. Zubova¹⁹, Aleksandr N. Ivanov³, Liliia P. Kaleikina²², Iuliia V. Komoza¹⁴, Dmitrii N. Korolev²³, Liudmila N. Lebedeva⁵, Andrei A. Lebedinets²⁴, Naira N. Mamedguseinova²⁵, Valeriia S. Miagkova²⁵, Elena I. Matiushina²⁶, Kristina V. Narovenkova¹⁴, Valentina M. Nikolaeva²⁷, Denis V. Novikov⁶, Galina E. Polonskaia⁶, Olesia V. Rebrina¹⁹, Mariia A. Safronova¹⁹, Anna S. Semenova²⁷, Inessa A. Semenova¹⁴, Roman A. Skotnikov⁷, Ekaterina P. Solov'eva⁵, Anna N. Tat'ianenko⁶, Antonina A. Teterich¹⁸, Vladimir N. Timin²⁶, Irina A. Tolmacheva¹⁴, Iana A. Tiugina²⁸, Aleksandra V. Khodkevich¹⁴, Fatima V. Tsarakhova¹³, Iana S. Chapko⁵, Margarita M. Shegurova²¹, Nadezhda R. Shakurova²⁹, Anna I. Shalina²⁰, Elena A. Shumilkina³, Daria V. Iakuba⁶, Tansylu M. Ibragimova³⁰, Polina S. Feoktistova³⁰, Irina V. Sorokina^{30,31}, Anna M. Berezina³², Polina V. Kiseleva³¹, Olga N. Mironenko³², Oxana N. Proslanikova³¹

¹Lopatkin Scientific Research Institute of Urology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

²Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia;

³Republican Clinical Oncology Dispensary, Cheboksary, Russia;

⁴Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

⁵Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary, Arkhangelsk, Russia;

⁶Tver Regional Clinical Oncology Dispensary, Tver, Russia;

⁷Tula Regional Clinical Oncology Dispensary, Tula, Russia;

⁸Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁹Altai Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russia;

¹⁰Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary, Voronezh, Russia;

¹¹Ostoverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center, Kursk, Russia;

¹²Pskov Regional Clinical Oncology Dispensary, Pskov, Russia;

¹³Regional Oncology Dispensary, Vladikavkaz, Russia;

¹⁴Briansk Regional Oncology Dispensary, Briansk, Russia;

¹⁵Republican Oncology Dispensary, Nazran, Russia;

¹⁶Botkin Hospital, Moscow, Russia;

¹⁷City Clinic No. 106, Saint Petersburg, Russia;

¹⁸Belgorod Oncology Dispensary, Belgorod, Russia;

Информация об авторах / Information about the authors

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

Тимин Владимир Николаевич – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ГУ КРОД

Толмачева Ирина Анатольевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Тюгина Яна Александровна – врач-онколог ОБУЗ ИООД

Ходкевич Александра Васильевна – врач-онколог ГАУЗ БООД

Царахова Фатима Витальевна – врач-онколог ГБУЗ РОД

Чапко Яна Станиславовна – врач-онколог ГБУЗ АО АКОД

Шегурова Маргарита Михайловна – врач-онколог ГАУЗ НО НИИКО НОКОД

Шакурова Надежда Ревгатовна – врач-онколог ОГАУЗ ТО ТООД

Шалина Анна Игоревна – врач-онколог ГБУЗ ЯО ОКОб

Шумилкина Елена Александровна – врач-онколог АУ РКОД

Якуба Дарья Владимировна – врач-онколог ГБУЗ ТОКОД

Antonina A. Teterich – Head Department, Belgorod Oncology Dispensary

Vladimir N. Timin – Head Department, Komi Republican Oncology Dispensary

Irina A. Tolmacheva – oncologist, Briansk Regional Oncology Dispensary

Iana A. Tiugina – oncologist, Ivanovo Regional Oncology Dispensary

Aleksandra V. Khodkevich – oncologist, Briansk Regional Oncology Dispensary

Fatima V. Tsarakhova – oncologist, Regional Oncology Dispensary

Iana S. Chapko – oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

Margarita M. Shegurova – oncologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary

Nadezhda R. Shakurova – oncologist, Tomsk Regional Oncology Dispensary

Anna I. Shalina – oncologist, Regional Clinical Oncology Hospital

Elena A. Shumilkina – oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary

Daria V. Iakuba – oncologist, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

¹⁹Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary, Smolensk, Russia;

²⁰Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia;

²¹Nizhniy Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhniy Novgorod, Russia;

²²Republican Oncology Dispensary, Saransk, Russia;

²³Primorsky Regional Oncology Dispensary, Vladivostok, Russia;

²⁴Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;

²⁵Oncology Dispensary, Rostov-on-Don, Russia;

²⁶Komi Republican Oncology Dispensary, Syktyvkar, Russia;

²⁷Yakutsk Republican Oncology Dispensary, Yakutsk, Russia;

²⁸Ivanovo Regional Oncology Dispensary, Ivanovo, Russia;

²⁹Tomsk Regional Oncology Dispensary, Tomsk, Russia;

³⁰Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³¹JSC "Biocad", Saint Petersburg, Russia;

³²Russian Academy of National Economy and Public Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of Extimia® (empegfilgrastim, JSC "BIOCAD") in reducing the frequency, duration of neutropenia, the incidence of febrile neutropenia (FN) and infections caused by FN in patients with solid tumors receiving myelosuppressive therapy.

Materials and methods. The paper presents the final results of a multicenter prospective observational post-marketing study of the safety and effectiveness of Extimia® (empegfilgrastim) in patients with solid tumors receiving cytotoxic therapy. For the primary prevention of FN, all patients received empegfilgrastim at 7.5 mg subcutaneously once per course of chemotherapy (CT) 24 hours after the end of CT administration. The primary endpoint included an assessment of the relative dose-intensity (RDI) of the CT courses administered. The endpoints of interest included the assessment of the RDI of CT courses by nosology and CT regimen, the frequency of dose-limiting neutropenia, and the incidence of all adverse events (AEs) in patients who received at least one dose of the study medication, including serious AEs.

Results. From February 2021 to December 2022, 3218 patients with various malignancies were included in 41 study centers of the Russian Federation. Of these, 3217 (99.97%) patients received at least one dose of the study drug, and 2663 (82.8%) patients were included in the RDI evaluation population according to the study protocol. The mean age in this group was 56.9 (18–84) years. RDI ≥85% was achieved in 2,415 (90.7%) patients. The mean RDI was 96.2%, with a median of 100%. FN risk factors were present in 1216 (45.7%) patients, with age ≥65 years being the most common risk factor at 761/2663 (28.6%). It should be noted that in patients younger than 65 years, the RDI was 91.5%, and in elderly patients (≥65 years) 88.7%. Dose-limiting neutropenia was reported in 19 (0.7%) patients. There were 74 cases of grade 3–4 AEs (according to CTCAE v.5) in 59 (1.8%) patients. The most common were neutropenia, anemia, and diarrhea in 19 (0.7%), 7 (0.2%), and 6 (0.2%) patients, respectively. Serious AEs were reported in 17 patients (0.5%).

Conclusion. Primary prophylaxis of FN with long-acting granulocyte colony-stimulating factor empegfilgrastim effectively maintains RDI in various nosological and therapeutic groups of patients with different CT regimens in real-world clinical practice.

Keywords: myeloproliferative relative dose-intensity, neutropenia, granulocyte colony-stimulating factors, chemotherapy, malignancies, empegfilgrastim, Extimia

For citation: Snegovoy AV, Kononenko IB, Radiukova IM, Orlova SA, Sultanbaev AV, Dubovichenko DM, Dergunov AS, Saidullaeva AF, Repina NN, Gronskaia IuA, Rossokha EI, Starostina TV, Akimova OV, Vasil'eva IuA, Godzhieva ZA, Garanina Olu, Gorchkhanova Khl, Machekhina IuS, Gracheva AS, Danilova AE, Dmitrakova TN, Dmitriev VN, Dmitrochenko MV, Dylina OV, El'kova VO, Zhelezniak AV, Zubova IV, Ivanov AN, Kaleikina LP, Komoza IuV, Korolev DN, Lebedeva LN, Lebedinets AA, Mamedguseinova NN, Miagkova VS, Matiushina EI, Narovenkova KV, Nikolaeva VM, Novikov DV, Polonskaia GE, Rebrina OV, Safronova MA, Semenova AS, Semenova IA, Skotnikov RA, Solov'eva EP, Tat'ianenko AN, Teterich AA, Timin VN, Tolmacheva IA, Tiugina IaA, Khodkevich AV, Tsarakhova FV, Chapko IaS, Shegurova MM, Shakurova NR, Shalina AI, Shumilkina EA, Iakuba DV, Ibragimova TM, Feoktistova PS, Sorokina IV, Berezina AM, Kiseleva PV, Mironenko ON, Prosiyanikova ON. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®) in patients with solid tumors receiving cytotoxic therapy: final results of the DEFENDOR study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):159–171. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202829

Информация об авторах / Information about the authors

Ибрагимова Тансылу Магсумовна – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Tansylu M. Ibragimova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Феоктистова Полина Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

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

Сорокина Ирина Владимировна – канд. биол. наук, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ст. федеральный мед. советник АО «Биокад»

Irina V. Sorokina – Cand. Sci. (Biol.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, JSC "Biocad". ORCID: 0000-0002-9404-3698

Березина Анна Михайловна – независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС

Anna M. Berezina – independent expert of research projects, Russian Academy of National Economy and Public Administration of the President of the Russian Federation. ORCID: 0009-0007-9140-8747

Киселёва Полина Владимировна – специалист по техническому сопровождению АО «Биокад»

Kiseleva V. Polina – technical support specialist, JSC "Biocad"

Мироненко Ольга Николаевна – канд. экон. наук, независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса Северо-Западного института управления ФГБОУ ВО РАНХиГС

Olga N. Mironenko – Cand. Sci. (Econ.), Russian Academy of National Economy and Public Administration of the President of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8952-8386

Просьяникова Оксана Николаевна – канд. мед. наук, федеральный мед. советник АО «Биокад»

Oxana N. Prosiyanikova – Cand. Sci. (Med.), JSC "Biocad". ORCID: 0009-0005-3684-6301

Введение

Литературные данные убедительно свидетельствуют о том, что поддержание запланированной дозоинтенсивности влияет на эффективность проводимой химиотерапии (ХТ), особенно в случае высокочувствительных к терапии опухолей [1–7]. Относительная дозоинтенсивность (ОДИ) – это отношение количества доставленного химиотерапевтического агента к запланированной стандартной схеме дозирования в течение определенного периода времени. Показатели ОДИ являются индикаторами оценки возможностей проводимой лекарственной терапии в связи с потенциальным влиянием на показатели выживаемости. Впервые это продемонстрировано в анализе 20-летнего наблюдения у пациентов, перенесших радикальную мастэктомию по поводу местно-распространенного рака молочной железы (РМЖ) и получивших адъювантную ХТ в режиме CMF (циклофосфамид + метотрексат + 5-Фторурацил) [2]. По результатам данного исследования у пациенток, которые получили не менее 85% плановой дозы ХТ, показатель безрецидивной выживаемости составил 49%, а общей выживаемости – 52%, в то время как при снижении ОДИ ниже 65% эффективности адъювантной ХТ была сопоставима с эффектом плацебо. В последующих работах показано, что сохранение дозоинтенсивности на уровне $\geq 85\%$ связано с улучшением показателей выживаемости при распространенном раке яичников и РМЖ [8, 9].

Основными причинами снижения ОДИ являются различные виды токсичности ХТ, и в первую очередь гематологическая [10, 11]. Длительная нейтропения и связанные с ней различные инфекционные осложнения являются причиной редукции доз ХТ и/или задержки начала очередного курса ХТ. Поэтому с целью поддержания дозовой интенсивности терапии, а также профилактики развития фебрильной нейтропении (ФН) после завершения введения цитостатической терапии применяются препараты класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Последние, в зависимости от продолжительности лечебного действия, делятся на короткие и пролонгированные формы [12, 13].

Для первичной профилактики ФН короткий Г-КСФ филграстим рекомендуется вводить ежедневно до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не вернется к нормальному диапазону после прохождения надира, и в среднем для этого необходимо выполнить 10–11 инъекций [14]. В реальной клинической практике этот показатель зачастую ниже, чем в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), и составляет в среднем 3–4 дня, что ставит под угрозу эффективность проводимой профилактики [15, 16]. В исследовании P. Cornes и соавт. риски снижения доз ХТ (относительный риск 0,69, $p < 0,05$) и задержки ХТ (относительный риск 0,70, $p < 0,05$) при применении Г-КСФ длительного действия были значимо ниже, чем при применении Г-КСФ короткого действия [17]. Результаты еще одного метаанализа, в котором сравнивались эффективность и безопасность всех препаратов класса Г-КСФ, с включением 73 РКИ показали, что Г-КСФ длительного действия эффективнее Г-КСФ короткого действия в снижении риска развития ФН [18]. Оригинальный пролонгированный Г-КСФ российского производства эмпэгфилграстим в этом метаанализе вошел в тройку лучших по профилактике тяжелой нейтропении.

Эмпэгфилграстим представляет собой ковалентный конъюгат филграстима, связанный с одной молекулой полиэтиленгликоля с молекулярной массой 30 кДа. Пролонгированное действие достигается благодаря снижению почечного клиренса за счет увеличения молекулярной массы. Поэтому препарат остается в организме до тех пор, пока число нейтрофилов не восстановится и они не начнут разрушать эмпэгфилграстим. Благодаря этому в течение одного цикла ХТ препарат может вводиться однократно. Эффективность и безопасность эмпэгфилграстима в сравнении с филграстимом оценены в РКИ у пациенток с РМЖ [19]. Показано, что однократное подкожное введение эмпэгфилграстима после каждого цикла ХТ эффективнее

Таблица 1. Популяции для статистического анализа и причины исключения из популяции для анализа ОДИ (пациенты, включенные в финальный анализ)
Table 1. Statistical analysis populations and causes for exclusion from the relative dose-intensity (RDI) analysis population (patients included in the final analysis)

| Параметр | абс. | % |
|--|------|-------|
| Включены в анализ | 3218 | 100,0 |
| Популяция безопасности | 3217 | 100,0 |
| Популяция по оценке ОДИ | 2663 | 82,8 |
| Исключены из популяции ОДИ | 555 | 17,2 |
| Основные причины исключения из анализа ОДИ: | | |
| 1–2 цикла ХТ или больше 2 пропусков эмпэгфилграстима | 189 | 5,9 |
| нет точной информации о причинах досрочного завершения | 341 | 10,6 |
| нет точной информации о схеме и/или получении препаратов | 25 | 0,8 |
| Примечание. В случае причины завершения исследования «Прогрессирование, смерть» данные пациентов не исключались по причине небольшого числа фактических курсов ХТ или пропусков эмпэгфилграстима. | | |

филграстима в снижении риска развития тяжелой нейтропении при сопоставимом профиле безопасности. Для оценки эффективности и безопасности первичной профилактики ФН в реальной клинической практике на фоне поддерживающей терапии эмпэгфилграстимом компания «БИОКАД» приняла решение провести «Многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности и эффективности применения препарата Экстимия® БИОКАД (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с солидными опухолями, получающих цитотоксическую терапию».

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения препарата Экстимия® (МНН – эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, развившихся по причине ФН, у пациентов с солидными опухолями, получающих миелодиспрессивную терапию.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое проспективное наблюдательное пострегистрационное исследование пациентов, которым в соответствии с установленным диагнозом была назначена соответствующая цитотоксическая терапия, а также препарат Экстимия® (МНН – эмпэгфилграстим, АО «БИОКАД») с целью снижения частоты, продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, связанных с развитием ФН. Исследование проходило в 41 центре Российской Федерации. Основными критериями включения являлись гистологически верифицированный диагноз злокачественного новообразования, возраст 18–80 лет, статус по шкале ECOG 0–2, нормальные показатели функции почек и печени, наличие письменного информированного согласия об участии в исследовании. Пациенты исключались из исследования, если они имели документированную гиперчувствительность к эмпэгфилграстиму, филграстиму, пэгфилграстиму и/или вспомогательным веществам, входящим в их состав, пегилированным препаратам, белковым рекомбинантным препаратам, если применялись антибиотики менее чем за 72 ч до первого введения препарата в исследовании, если проводилась лучевая терапия менее чем за 30 дней до начала исследования (за исключением точечной лучевой терапии костных метастазов), если проводилось хирургическое вмешательство менее чем за 21 день до включения в исследование. Пациенты наблюдались на протяжении 4–8 циклов ХТ. Эмпэгфилграстим назначался в каждом цикле ХТ не ранее чем через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов.

В исследование включены 3218 пациентов, из которых у 3217 (99,97%) есть данные о получении хотя бы одной дозы

эмпэгфилграстима. Эти пациенты вошли в популяцию безопасности. В популяцию для оценки ОДИ полученной ХТ включили 2663 (82,8%) пациента. Причины исключения из популяции для анализа ОДИ представлены в табл. 1.

Критерии оценки. Первичной конечной точкой эффективности в этом исследовании была ОДИ проведенных курсов миелосупрессивной терапии. ОДИ рассчитывалась как отношение, выраженное в процентах, актуальной дозоинтенсивности к планируемой дозоинтенсивности. Актуальная и планируемая дозоинтенсивность (доза препарата, получаемого в единицу времени) рассчитываются как отношение стандартизованной кумулятивной дозы к длительности терапии. При получении нескольких препаратов ОДИ миелосупрессивной терапии оценивалась с помощью усреднения индивидуальных ОДИ для получаемых пациентом препаратов. Если терапия была прекращена по причине прогрессирования заболевания или смерти, планируемая длительность терапии рассчитывалась на основе числа фактических циклов курса. Аналогично проведен анализ в случае досрочного выбывания по причине отсутствия препарата и в случае смены терапии из-за причин, отличных от прогрессирования или смерти. В случае прерывания терапии по другим причинам оставшиеся запланированные циклы учитывались с планируемой длительностью и нулевой дозой. Пропущенные циклы также учитывались с нулевой дозой. Актуальная длительность терапии рассчитывалась как разность в днях между датой последнего введения препарата ХТ и датой первого введения, плюс планируемая длительность цикла в днях, плюс 1 день. Планируемая длительность терапии рассчитывалась на основе числа циклов курса, умноженного на длительность цикла (в днях). Актуальная кумулятивная доза рассчитывалась как сумма реально полученных пациентом доз препарата за период терапии. Вторичными конечными точками стали ОДИ проведенных курсов цитотоксической терапии, группированные по нозологиям, ОДИ проведенных курсов цитотоксической терапии, отсортированные по схемам лечения, частота развития нейтропении, приведшей к редукции дозы цитостатических препаратов и/или удлинению интервала между циклами, частота всех случаев нежелательных реакций (НР), частота случаев НР 3–4-й степени, серьезных нежелательных реакций, развития тяжелых инфекций (3–4-й степени) и назначения антибиотиков. Все нежелательные явления (НЯ) ранжировались в соответствии с классификацией Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0.

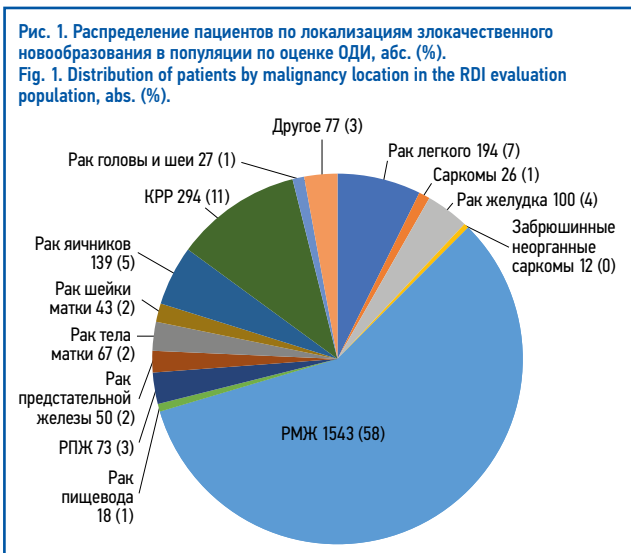
Статистический анализ. Статистический отчет выполнен с помощью программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics. Описательная статистика для количественных показателей представлена в виде среднего значения ± стандартное отклонение и медианы, для категориальных признаков – в виде числа пациентов с тем или иным признаком и его доли от общего размера выборки.

Результаты

С февраля 2021 по декабрь 2022 г. в исследование включены 3218 пациентов, из которых 3217 получили хотя бы одну дозу эмпэгфилграстима. Характеристики пациентов представлены в табл. 2. Медиана возраста составила 59 лет. Большинство пациентов – 2276 (70,7%) – были моложе 65 лет, заболевание II–III стадии было диагностировано в 2244 (69,8%) случаях. Терапию по поводу распространенного заболевания получали 1296 (40,3%) больных. Подавляющее большинство составили пациенты с диагнозом РМЖ – 1758 (54,6%). Также ведущими локализациями в структуре являлись колоректальный рак (КРР) – 327 (10,2%), рак легкого – 238 (7,4%), рак яичников – 216 (6,7%).

Фактическое число циклов и длительность наблюдения. За весь период наблюдения проведено 16 595 циклов ХТ, из которых в 15 978 применялся эмпэгфилграстим. Среднее количество циклов составило 5,1±2,04 с медианой 4. Среднее количество введений эмпэгфилграстима составило 5,0±2,12

| Таблица 2. Характеристики пациентов (n=3218) Table 2. Patient characteristics (n=3218) | | |
|---|------------|------|
| Признак | Значение | % |
| Возраст, среднее ± CO | 57,1±11,25 | – |
| Возраст, медиана | 59 | – |
| Возраст ≥65 лет | 941 | 29,2 |
| Женский пол | 2550 | 79,2 |
| Наличие сопутствующих заболеваний | 1831 | 56,9 |
| ECOG PS | | |
| 0 | 1992 | 61,9 |
| 1 | 772 | 24,0 |
| 2 | 454 | 14,1 |
| Стадия заболевания на момент постановки диагноза | | |
| I | 266 | 8,3 |
| II | 1025 | 31,9 |
| III | 1219 | 37,9 |
| IV | 707 | 22,0 |
| Локализация опухоли | | |
| рак легкого | 238 | 7,4 |
| саркомы костей и мягких тканей | 30 | 0,9 |
| рак желудка | 142 | 4,4 |
| забрюшинные неорганные саркомы | 14 | 0,4 |
| РМЖ | 1758 | 54,6 |
| рак пищевода | 26 | 0,8 |
| РПЖ | 92 | 2,9 |
| рак предстательной железы | 71 | 2,2 |
| рак тела матки | 103 | 3,2 |
| рак шейки матки | 64 | 2,0 |
| рак яичников | 216 | 6,7 |
| КРР | 327 | 10,2 |
| рак головы и шеи | 43 | 1,3 |
| другое | 94 | 2,9 |
| Линии терапии | | |
| N/A* | 1922 | 59,7 |
| 1-я | 818 | 25,4 |
| 2-я | 237 | 7,4 |
| 3-я | 115 | 3,6 |
| 4-я | 51 | 1,6 |
| 5+ | 75 | 2,3 |
| Вид терапии (на момент заполнения ИРК) | | |
| адьювантная | 737 | 22,9 |
| неоадьювантная | 1185 | 36,8 |
| терапия по поводу распространенного заболевания | 1296 | 40,3 |
| Примечание. ИРК – индивидуальная регистрационная карта; *не применимо. | | |



с медианой 4. Средняя длительность наблюдения за пациентом была $3,36 \pm 1,44$ мес с медианой 2,99 мес.

В популяцию для оценки ОДИ включены 2663 (82,8%) пациента, у которых было зарегистрировано не более 2 пропусков введения эмпагфилграстима, а также были указаны причины преждевременного завершения терапии. Количество циклов ХТ составило 14 730, а количество введений препарата эмпагфилграстим – 14 368. Распределение по нозологиям соответствовало общей когорте пациентов (рис. 1).

Средний возраст больных составил $56,9 \pm 11,32$ года. ОДИ $\geq 85\%$ достигнута у 2415 (90,7%) пациентов. ОДИ по нозологиям представлена в табл. 3. Среднее значение ОДИ составило $96,2 \pm 9,9\%$, медиана – 100%.

Пациенты получили различные по интенсивности режимы терапии (табл. 4). Наиболее часто применялись режимы ХТ АС (доксорубин + циклофосфамид), в том числе дозуплотненные – 867 (32,5%) человек, паклитаксел + карбоплатин – 275 (10,3%), DCH – 203 (7,6%) и FOLFOX6 – 180 (6,9%).

Факторы риска развития ФН присутствовали у 1216 (45,7%) пациентов, причем возраст ≥ 65 лет был наиболее распространенным фактором риска 761/2663 (28,6%); табл. 5. 88,7% (677/763) пациентов в возрасте 65 лет и старше достигли ОДИ $\geq 85\%$ со средним значением ОДИ $95,6 \pm 10,9$.

Среднее количество введений эмпагфилграстима составило $5,4 \pm 1,88$, медиана 4. Средняя длительность наблюдения за пациентом была $3,6 \pm 1,3$ мес, медиана – 3,6 мес.

Оценка многофакторной модели для ОДИ по пациентам. С помощью многомерной логистической регрессии оценили ассоциацию ОДИ $< 85\%$ со следующими переменными: пол, возраст, ECOG, сопутствующие заболевания, предшествующая лучевая терапия, гемоглобин < 12 г/дл, недостаточное питание. Логистическая регрессия для ОДИ $< 85\%$ была оценена у 2662 пациентов с доступными данными для всех переменных. Статистически значимым образом с ОДИ $< 85\%$ ассоциированы высокий статус ECOG и предшествующая лучевая терапия (табл. 6).

Нейтропения различной степени тяжести, а также ФН, соответствующие критериям СТСАЕ v5.0, зарегистрированы у 31 (0,8%) и 3 (0,1%) пациентов соответственно. Дозолимитирующая нейтропения зафиксирована в 19 (0,7%) случаях. Основные причины изменения дат проведения циклов ХТ представлены в табл. 7. Причины снижения доз ХТ зарегистрированы у 46 пациентов в 64 циклах ХТ. Снижения доз по причине гематологической токсичности зарегистрированы у 4 пациентов: у 2 пациентов зафиксирована анемия, у 2 пациентов развилась тромбоцитопения. Из основной терапии в снижении доз ХТ наибольший вклад внесли таксаны и препараты на основе платины.

Всего в исследовании зарегистрировано 383 НЯ, из которых 74 соответствовали 3–4-й степени тяжести по СТСАЕ. Из 15 978 ($n=3217$) инъекций эмпагфилграстима НР, которые имели связь

Таблица 3. ОДИ проведенных курсов миелосупрессивной терапии по нозологиям
Table 3. RDI of the administered courses of myelosuppressive therapy by nosology

| Локализация опухоли, n | ОДИ $\geq 85\%$, % | ОДИ, %, среднее \pm CO |
|-------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| PMJ (1543) | 93,9 | 97,29 \pm 8,03 |
| КРР (294) | 88,4 | 95,14 \pm 10,66 |
| Рак легкого (194) | 90,7 | 95,51 \pm 11,36 |
| Саркомы костей и мягких тканей (26) | 96,2 | 98,6 \pm 5,95 |
| Рак желудка (100) | 84,0 | 93,56 \pm 11,86 |
| Рак пищевода (18) | 72,2 | 91,48 \pm 17,70 |
| РПЖ (73) | 86,3 | 94,18 \pm 11,81 |
| Рак предстательной железы (50) | 98,0 | 98,67 \pm 4,63 |
| Рак тела матки (67) | 68,7 | 88,25 \pm 17,03 |
| Рак шейки матки (43) | 74,4 | 91,59 \pm 13,60 |
| Рак яичников (139) | 84,2 | 94,96 \pm 12,56 |
| Рак головы и шеи (27) | 88,9 | 96,42 \pm 13,31 |
| Забрюшинные саркомы (12) | 100 | 100,07 \pm 4,97 |

с исследуемой терапией, развились в 124/3217 (0,8%) случаев (прил. 1). В структуре зарегистрированных НР наиболее частыми стали боли в месте введения препарата различной степени тяжести – 14/124 (11,3%), лейкоцитоз 14/124 (11,3%), боль в спине 12/124 (9,7%). Большинство нежелательных явлений соответствовало критериям 1–2-й степени тяжести по классификации СТСАЕ.

В исследовании зарегистрировано 17 серьезных НЯ у 11 пациентов (см. прил. 2), из которых 1 серьезное НЯ – нарушение со стороны гепатобилиарной системы 2-й степени тяжести по классификации СТСАЕ – имело сомнительную связь с исследуемым препаратом. Отмена эмпагфилграстима зафиксирована в 1 случае в связи с развитием болей, в том числе в месте введения, 3-й степени тяжести по СТСАЕ.

Обсуждение

Ранее проводившиеся исследования реальной клинической практики показали, что значительная часть пациентов получают менее интенсивную, чем планировалось, терапию, что приводит к потере эффективности лечения у пациентов с потенциально излечимыми злокачественными новообразованиями [20]. Первичная профилактика Г-КСФ улучшает результаты лечения, уменьшая глубину и продолжительность нейтропении, тем самым снижая риск развития ФН и поддерживая запланированную дозointенсивность [21]. Обновленные рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) указывают на рутинную первичную профилактику Г-КСФ для схем с риском ФН $> 20\%$, а также для схем с риском развития ФН 10–20% с наличием дополнительных факторов риска [22]. Согласно протоколу исследования DEFENDOR первичная профилактика ФН эмпагфилграстимом проводилась пациентам, получающим режимы ХТ с высоким риском ФН $> 20\%$, пациентам, получающим режимы с промежуточным риском 10–20% и имеющим дополнительные факторы риска, а также тем пациентам, которые, по мнению врача, имели высокий риск дозолимитирующей нейтропении. Ранее в рамках регистрационного клинического исследования эмпагфилграстим продемонстрировал превосходящую эффективность над филграстимом: частота развития нейтропении 3–4-й степеней тяжести составила 44% в группе пациентов, получавших Экстимия®, и 79% – в группе филграстима; длительность нейтропении любой степени тяжести – 2 дня в группе Экстимия® и 4 дня – в группе филграстима; длительность нейтропении 4-й степени тяжести – 0,8 в группе Экстимия® и 1,7 – в группе филграстима [19]. Доза и продолжительность терапии короткими

| Схема ХТ | n (%) | ОДИ \geq 85%, % |
|---|--------------|-------------------|
| АС \times 4 | 385 (14,5) | 96,1 |
| АС \times 4 \rightarrow (D + трастузумаб) \times 4 | 13 (0,5) | 100,0 |
| АС \times 4 \rightarrow (D + трастузумаб + пертузумаб) \times 4 | 12 (0,5) | 100,0 |
| АС \times 4 \rightarrow D \times 4 | 166 (6,2) | 98,2 |
| АС \times 4 \rightarrow P \times 4 | 37 (1,4) | 92,0 |
| АС \times 4 (dose-dense) | 254 (9,5) | 92,2 |
| DC | 130 (4,8) | 96,2 |
| DCH \pm пертузумаб | 203 (7,6) | 94,1 |
| FLOT | 84 (3,2) | 83,3 |
| FOLFIRI \pm афлиберцепт, бевацизумаб, панитумумаб | 56 (2,2) | 90,1 |
| FOLFIRINOX | 55 (2,1) | 89,1 |
| FOLFOX6 \pm бевацизумаб, панитумумаб, цетуксимаб | 180 (6,9) | 88,6 |
| FOLFOXIRI | 11 (0,4) | 81,8 |
| HD AI | 19 (0,7) | 94,7 |
| XELOX | 18 (0,7) | 94,4 |
| Гемцитабин + доксорубин | 10 (0,3) | 50,0 |
| Доксорубин | 11 (0,4) | 90,9 |
| Доцетаксел \pm бевацизумаб, трастузумаб, пертузумаб | 163 (6,2) | 92,4 |
| Доцетаксел + карбоплатин | 12 (0,5) | 83,3 |
| Доцетаксел + цисплатин | 10 (0,3) | 70,0 |
| DCF | 14 (0,5) | 92,9 |
| Иксабепилон | 19 (0,7) | 94,7 |
| Иринотекан \pm бевацизумаб | 26 (0,9) | 96,6 |
| Кабазитацел | 11 (0,4) | 90,9 |
| Паклитаксел | 59 (2,3) | 96,6 |
| Паклитаксел + карбоплатин \pm бевацизумаб | 266 (10,0) | 76,0 |
| Паклитаксел + цисплатин \pm бевацизумаб | 30 (1,1) | 68,8 |
| Пеметрексед + карбоплатин \pm бевацизумаб | 12 (0,5) | 91,7 |
| Трастузумаб эмтанзин | 12 (0,5) | 100,0 |
| Эрибулин | 27 (1,0) | 96,3 |
| Этопозид + карбоплатин \pm атезолизумаб | 25 (0,8) | 95,8 |
| Этопозид + цисплатин | 16 (0,6) | 87,5 |
| Другая | 308 (11,5) | – |
| Всего | 2663 (100,0) | – |

Примечание: n – число пациентов с данным режимом ХТ; АС – доксорубин + циклофосфамид, D – доцетаксел, DC – доцетаксел + циклофосфамид, DCH – доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб, FLOT – доцетаксел + оксалиплатин + кальция фолилат + фторурацил, FOLFIRI – кальция фолилат + фторурацил + иринотекан, FOLFIRINOX – фолилат кальция + фторурацил + оксалиплатин + иринотекан, FOLFOX6 – кальция фолилат + фторурацил + оксалиплатин, FOLFOXIRI – кальция фолилат + фторурацил + оксалиплатин + иринотекан, HD AI – доксорубин + ифосфамид, XELOX – капецитабин + оксалиплатин, DCF – доцетаксел + цисплатин + фторурацил.

| Факторы риска (N=2663) | n | % |
|---|------|------|
| Женский пол | 2131 | 80,0 |
| Проводилось хирургическое вмешательство по поводу опухоли | 1214 | 45,6 |
| Отсутствие антимикробной профилактики | 1050 | 39,4 |
| Возраст \geq 65 лет | 761 | 28,6 |
| ECOG \geq 2 | 345 | 13,0 |
| Гемоглобин <12 г/дл | 330 | 12,4 |
| Предшествующая лучевая терапия | 241 | 9,0 |
| Недавние обширные хирургические вмешательства | 114 | 4,3 |
| Наличие в анамнезе нейтропении до начала оцениваемого лечения | 92 | 3,5 |
| Недостаточное питание | 85 | 3,2 |
| Тяжелые сопутствующие заболевания | 83 | 3,1 |
| Почечная, печеночная недостаточность | 19 | 0,7 |
| Открытые раны или раневая инфекция | 12 | 0,5 |
| Цитопения вследствие опухолевого поражения костного мозга | 3 | 0,1 |
| Есть хотя бы один фактор | 1216 | 45,7 |

| Фактор риска | ОШ [95% ДИ] | p |
|-----------------------------------|------------------|-------|
| Пол женский | 0,81 [0,60–1,12] | 0,197 |
| Возраст/5, лет* | 1,04 [0,97–1,10] | 0,264 |
| ECOG: | | |
| 1 | 1,59 [1,19–2,11] | 0,002 |
| 2 | 2,03 [1,06–3,71] | 0,026 |
| Тяжелые сопутствующие заболевания | 1,43 [0,73–2,62] | 0,267 |
| Предшествующая лучевая терапия | 1,55 [1,03–2,28] | 0,031 |
| Гемоглобин <12 г/дл | 1,07 [0,72–1,55] | 0,741 |
| Недостаточное питание | 1,68 [0,89–3,00] | 0,094 |

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал; *представлена оценка эффекта для увеличения возраста на 5 лет.

| Число пациентов с задержкой ХТ/число циклов с задержкой ХТ | Причина задержки |
|--|--|
| 49/51 | Новая коронавирусная инфекция |
| 34/42 | Изменения в анализах |
| 112/113 | Выходные/праздники |
| 103/135 | Личные обстоятельства |
| 34/35 | Обследование/дообследование/консультация |
| 305/406 | Семейные обстоятельства |
| 19/22 | Нейтропения |
| 55/66 | НЯ |
| 47/48 | Острая респираторная вирусная инфекция |
| 8/20 | Смена терапии |
| 13/19 | Тромбоцитопения |

формами Г-КСФ индивидуальны и определяются ее клинической эффективностью, оцениваемой по динамике уровня нейтрофилов. Клинические исследования подтвердили, что 10–11-дневное лечение филграстимом является необходимым для оптимальной защиты от ФН [23, 24]. Внедрение в практику пегилированных форм Г-КСФ, которые выводятся преимущественно за счет нейтрофил-опосредованных механизмов и, следовательно, имеют «саморегулирующуюся» фармакокинетику, открыло дополнительные возможности профилактики ФН. Одна инъекция пегилированного Г-КСФ на курс ХТ эквивалентна 10–11 дням приема филграстима в обеспечении поддержания нормального уровня нейтрофилов и более эффективна для профилактики ФН [25–27].

Первичной конечной точкой исследования была оценка ОДИ проведенных курсов ХТ на фоне первичной профилактики эмпэгфилграстимом. В зарубежной литературе сообщалось о случаях задержки терапии и развития ФН, когда пегилированный Г-КСФ использовался в качестве поддерживающей терапии дозоуплотненных режимов у больных РМЖ. Стоит отметить, что большинство исследований носило ретроспективный характер [28, 29] или же были проспективными с очень ограниченным числом пациентов [30]. Успешные значения ОДИ были достигнуты в 2 исследованиях, проводившихся в Японии, при применении 3,6 мг пэгфилграстима для поддержки высокодозной ХТ (95,2 и 96,8% соответственно) [31, 32].

В популяцию по оценке ОДИ в исследовании DEFENDOR включены 2663 пациента, большинство из которых имели диагноз РМЖ. Согласно литературным данным ОДИ < 85% у больных РМЖ, раком легкого и раком яичников связана с ухудшением результатов терапии [2, 33]. Исследование DEFENDOR показало, что 93,9% пациентов с РМЖ достигли ОДИ ≥ 85%, средняя ОДИ составила 97,3% ± 8,0, медиана – 100%. Стоит отметить, что при применении режимов ХТ с риском развития ФН > 20% (ddAC, DCH, DCHP) средняя ОДИ составила 97,0, 98,3 и 94,0 соответственно, а доля пациентов с ОДИ ≥ 85% – 92,1, 98,7 и 84,9% соответственно.

У пациентов с КРР средняя ОДИ составила 95,1 ± 10,7% с медианой 99,1%. Наиболее часто использовались схемы FOLFIRI и FOLFOX6: 56/327 (17,2%) и 180/327 (47%) соответственно. Режим FOLFOX относится к режиму промежуточного риска развития ФН [34]. Следует отметить, что у 1/2 (51,7%) пациентов, получавших данный режим, имелись дополнительные факторы риска, основным из которых был возраст 65 лет и старше. Это обстоятельство переводит пациентов из промежуточного риска развития ФН в высокий. Систематический обзор и метаанализ показали значительное увеличение смертности среди пациентов с КРР, получавших лечение FOLFIRI или FOLFIRI при ОДИ < 80% или < 85% по сравнению с теми, кто получал терапию с ОДИ ≥ 80% или ≥ 85% [10]. Включение в терапию таргетных препаратов может вносить гетерогенность во влияние ОДИ на выживаемость. Например, добавление бевацизумаба к FOLFOX6 позволяет при более низкой ОДИ FOLFOX6 достичь эквивалентной выживаемости по сравнению с более высокой ОДИ без бевацизумаба [35].

Представляют интерес результаты DEFENDOR у пациентов с саркомами костей и мягких тканей со средней ОДИ 98,6 ± 6,0, с медианой 100,0. Следует отметить, что доля пациентов, достигших ОДИ > 90%, составила 96,2%. Схемы лечения, применяемые в терапии сарком, включают высокодозные режимы, позволяющие преодолеть резистентность и использовать препараты повторно после стандартных доз. Помимо общепринятых факторов риска в литературе описывают дополнительные независимые факторы риска, такие как низкий вес пациента, саркомы костей, уровень альбумина < 4,2 г/дл, а также наличие в организме большого источника инфекции [36]. Все это является предпосылками высокого риска развития ФН, составляющего более 50%, даже несмотря на первичную профилактику короткими формами Г-КСФ [37].

Режим FOLFIRINOX, применяемый при метастатическом раке поджелудочной железы (РПЖ), обладает не только высокой эффективностью, но и высокой токсичностью,

в том числе гематологической. Первичная профилактика Г-КСФ поддерживает дозоинтенсивность, улучшая показатели выживаемости при использовании FOLFIRINOX [38]. В DEFENDOR ОДИ > 85% была достигнута у 89,1% пациентов, принимающих FOLFIRINOX, со средним значением ОДИ 95,0 ± 10,1% и медианой 98,3.

Согласно рекомендациям NCCN [22] значимыми в развитии ФН факторами риска являются возраст 65 лет и старше, предшествующая химиолучевая терапия, почечная и печеночная недостаточность, длительно существующая нейтропения, цитопения вследствие опухолевого поражения костного мозга, а также недавние обширные хирургические вмешательства и наличие раневой поверхности. Специалисты Российского общества поддерживающей терапии в онкологии RASSC добавляют к вышеперечисленным факторам риска женский пол, отсутствие антимикробной профилактики, статус ECOG и недостаточное питание [34]. Впервые проведена оценка связи имеющихся факторов риска со снижением ОДИ на фоне применения эмпэгфилграстима. Регрессионный анализ показал, что статистически значимыми являются предшествующая лучевая терапия и статус ECOG. В целом известно, что лучевая терапия в дополнение к ХТ, а также статус ECOG 1 и 2 увеличивает частоту миелосупрессии [39]. В клинической практике следует обратить внимание на эти факторы риска у пациентов, получающих режимы ХТ, с риском развития ФН < 20%.

Нейтропения явилась причиной отсрочки ХТ в 19 (0,7%) случаях и ни разу не указывалась как причина снижения доз химиопрепаратов. Это соответствует литературным данным о том, что нейтропения чаще является причиной задержек терапии, чем снижения доз препаратов [40]. Наиболее частыми причинами задержки ХТ были личные и семейные обстоятельства, а также выходные и праздничные дни. Частота ФН составила 3 (0,1%), что значительно ниже частоты ФН (5%), о которой сообщили G. Von Minckwitz и соавт. в метаанализе исследований, в которых использовалась доза 6 мг пегфилграстима в качестве первичной профилактики для поддержки стандартной интервальной ХТ у больных РМЖ [41]. Учитывая, что ФН связана со значительной заболеваемостью, смертностью и стоимостью терапии [42], профилактика эмпэгфилграстимом может значительно снизить бремя, возлагаемое как на отдельных пациентов, так и на систему здравоохранения в целом.

Ограничением настоящего исследования стал недостаточный объем данных в некоторых нозологиях и режимах ХТ, что могло привести к неполным выводам у определенной категории больных. Также наблюдательный характер исследования не позволял влиять на поведение объектов наблюдения, что могло ограничить понимание причинно-следственных связей. И, наконец, отсутствие регистрации анализов крови, которая не была предусмотрена в исследовании, должно учитываться при интерпретации частоты нейтропенических осложнений.

Заключение

Высокий уровень ОДИ выполненных курсов ХТ, низкая частота дозолимитирующей нейтропении и ФН свидетельствуют о том, что применение эмпэгфилграстима высокоэффективно и безопасно для первичной профилактики этих осложнений у пациентов с различными солидными опухолями вне зависимости от возраста.

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

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

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.

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

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

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и национального стандарта «Надлежащая клиническая практика». Основанием для проведения исследования послужили разрешения независимого этического комитета и локальных этических комитетов. ClinicalTrials.gov No NCT04811443.

Ethics approval. The study was conducted following the Declaration of Helsinki and the National Standard of Good

Clinical Practice. The study was approved by an independent ethics committee and local ethics committees. ClinicalTrials.gov No NCT04811443.

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.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:99-108.
- Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995;332:901-6.
- Bosly A, Bron D, Van Hoof A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol*. 2008;87:277-83.
- Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1205-11.
- Chirivella I, Bermejo B, Insa A, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114:479-84.
- Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;77:221-40.
- Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Ларионова В.Б. Нейтропения, лимитирующая проведение химиотерапии. Нужна ли профилактика? *Онкогематология*. 2022;17(1):135-42 [Kononenko IB, Snegovoy AV, Larionova VB. Chemotherapy limiting neutropenia. Is prevention required? *Oncohematology*. 2022;17(1):135-42 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2022-17-1-135-142
- Hanna RK, Poniewierski MS, Laskey RA, et al. Predictors of reduced relative dose intensity and its relationship to mortality in women receiving multi-agent chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129:74-80.
- Loibl S, Skacel T, Nekljudova V, et al. Evaluating the impact of relative total dose intensity (RTDI) on patients' short and long-term outcome in taxane- and anthracycline-based chemotherapy of metastatic breast cancer – a pooled analysis. *BMC Cancer*. 2011;11:131.
- Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, et al. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021;26(9):e1609-18. DOI:10.1002/onco.13822
- Seebacher V, Reinthaller A, Koelbl H, et al. The Impact of the Duration of Adjuvant Chemotherapy on Survival in Patients with Epithelial Ovarian Cancer – A Retrospective Study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169272. DOI:10.1371/journal.pone.0169272
- Li L, Ma S, Wu M, et al. The prophylactic effects of long-acting granulocyte colony-stimulating factor for febrile neutropenia in newly diagnosed patients with epithelial ovarian cancer: a randomized controlled study. *BMJ Support Palliat Care*. 2019;9(4):373-80. DOI:10.1136/bmjspcare-2019-001862
- Canton C, Boussari O, Boulin M, et al. Impact of G-CSF Prophylaxis on Chemotherapy Dose-Intensity, Link Between Dose-Intensity and Survival in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Oncologist*. 2022;27(7):e571-9. DOI:10.1093/oncolo/oyac055
- Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2002;13:903-9.
- Naeim A, Henk HJ, Becker L, et al. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). *BMC Cancer*. 2013;13:11.
- Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Сорокина И.В., и др. Частота встречаемости схем с высоким риском развития фебрильной нейтропении и частота развития дозолимитирующей нейтропении среди пациентов, получающих цитотоксическую терапию по поводу злокачественных новообразований: результаты исследования FLAME. *Современная Онкология*. 2023;25(3):378-84 [Snegovoy AV, Kononenko IB, Sorokina IV, et al. The frequency of regimens associated with high risk of febrile neutropenia and the incidence of dose-limiting neutropenia among patients receiving cytotoxic therapy for malignancies: the FLAME study results. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):378-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.3.202452
- Cornes P, Gascon P, Chan S, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Short-versus Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. *Adv Ther*. 2018;35(11):1816-29. DOI:10.1007/s12325-018-0798-6
- Wang Y, Chen L, Liu F, et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):15374. DOI:10.1038/s41598-019-51982-4
- Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Ничаева М.Н., и др. Эффективность и безопасность препарата ЭКСТИМИЯ® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная Онкология*. 2015;17(2):45-5 [Krivorotko PV, Burdaeva ON, Nechaeva MN, et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a double-blind controlled phase III study in patients with diagnosis «breast cancer» receiving myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Modern Oncology*. 2015;17(2):45-52 (in Russian)].
- Chu E, DeVita VT Jr. Principles of Cancer Management. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; pp. 295-306.
- Madry R, Poplawska L, Haslbauer F, et al. Results of a prospective dose intensity and neutropenia prophylaxis evaluation programme (DIEPP) in cancer patients at risk of febrile neutropenia due to myelosuppressive chemotherapy. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128:238-2.
- National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) V.3.2024. January 30, 2024.
- Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003;14:29-35.
- Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2002;13:903-9.
- Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003;14:29-35.
- Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2002;13:903-9.
- Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, et al. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncol Rep*. 2003;10:715-24.
- Kourlaba G, Dimopoulos MA, Pectasides D, et al. Comparison of filgrastim and pegfilgrastim to prevent neutropenia and maintain dose intensity of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23:2045-51.

29. Skarlos DV, Timotheadou E, Galani E, et al. Pegfilgrastim administered on the same day with dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer is associated with a higher incidence of febrile neutropenia as compared to conventional growth factor support: matched case-control study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology*. 2009;77:107-12.

30. Wang X, He Y, Wang T, et al. Efficacy of pegfilgrastim to support neoadjuvant dose-dense epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *Support Care Cancer*. 2019;27(8):3019-25. DOI:10.1007/s00520-018-4572-8

31. Morita S, Kikumori T, Tsunoda N, et al. Feasibility of dose-dense epirubicin and cyclophosphamide with subcutaneous pegfilgrastim 3.6 mg support: a single-center prospective study in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(1):195-200.

32. Mizuno Y, Fuchikami H, Takeda N, et al. Efficacy of reduced dose of pegfilgrastim in Japanese breast cancer patients receiving dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47:12-7.

33. Havrilesky LJ, Reiner M, Morrow PK, et al. A review of relative dose intensity and survival in patients with metastatic solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93:203-10.

34. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Клясова Г.А., и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Под ред. акад. РАН М.И. Давыдова. Протокол профилактики фебрильной нейтропении гранулоцитарными колониестимулирующими факторами. 2023–2024; с. 24–35 [Snegovoi AV, Kononenko IB, Klysova GA, et al. Protokoly klinicheskikh rekomendatsii podderzhivaiushchei terapii v onkologii. Pod red. akad. RAN MI Davydova. Protokol profilaktiki febril'noi neutropenii granulotsitarnymi koloniestimuliruiuschimi faktorami. 2023–2024; p. 24–35 (in Russian)].

35. Nakayama G, Hayashi N, Tanaka C, et al. Addition of bevacizumab to compensate for the negative influence of attenuated relative dose intensity of cytotoxic agents on the outcome in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl. 15):e14614a.

36. Aoyagi T, Morii T, Tajima T, et al. Analysis of the risk factors for febrile neutropenia in patients with bone and soft tissue sarcoma. *Anticancer Res*. 2015;35(4):2375-83.

37. Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger P, Dorken B. Dose-Intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1438-43.

38. Jung JH, Shin DW, Kim J, et al. Primary Granulocyte Colony-Stimulating Factor Prophylaxis in Metastatic Pancreatic Cancer Patients Treated with FOLFIRINOX as the First-Line Treatment. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3137. DOI:10.3390/cancers12113137

39. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199-212. DOI:10.1200/JCO.2015.62.3488

40. Kjeldsted E, Gehl J, Sorensen DM, et al. Patient-Related Characteristics Associated with Treatment Modifications and Suboptimal Relative Dose Intensity of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer – A Retrospective Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2483. DOI:10.3390/cancers15092483

41. Von Minckwitz G, Schwenglenks M, Skacel T, et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropaenia management: results from an integrated analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45:608-17.

42. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106:2258-66.

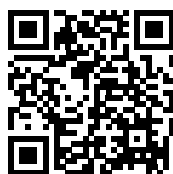
ПРИЛОЖЕНИЯ К СТАТЬЕ

| Приложение 1. Нежелательные явления (абс.) Appendix 1. Adverse events (abs.) | | | | |
|---|--------------------------|----|---|---|
| НЯ | Степень тяжести по СТCAE | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Анемия | 9 | 2 | – | – |
| Артралгия | 8 | 2 | – | – |
| Боль в месте введения препарата | 2 | 11 | 1 | – |
| Боль в спине | 2 | 10 | – | – |
| Гастроинтестинальные расстройства | 1 | 1 | – | – |
| Головная боль | 1 | 5 | – | – |
| Диарея | 8 | 2 | – | – |
| Миалгия | 1 | 3 | – | – |
| Мышечная слабость | 1 | 1 | – | – |
| Озноб | 1 | – | – | – |
| Пирексия | 6 | 2 | – | – |
| Тошнота | 4 | – | – | – |
| Тромбоцитопения | 7 | – | – | – |
| Лейкоцитоз | 12 | 2 | – | – |
| Повышение уровня АЛТ | 3 | – | – | – |
| Повышение уровня АСТ | 2 | – | – | – |
| Повышение АЛТ, АСТ | – | 1 | 1 | – |
| Трансаминаземия | 1 | – | – | – |
| Гриппоподобная реакция | 1 | – | – | – |
| Нейтропения | – | 2 | – | 2 |
| Токсический гепатит | – | 1 | – | – |
| Острая токсикодермия | – | 1 | – | – |
| Инфекция мочевыводящих путей | – | – | 1 | – |
| Рвота | – | – | 1 | – |
| Нарушения со стороны гепатобилиарной системы | – | – | 1 | – |
| Реакции гиперчувствительности | – | – | 1 | – |

| Приложение 2. Серьезные нежелательные явления Appendix 2. Serious adverse events | | |
|---|--------------------------|------------------|
| Серьезные НЯ | Степень тяжести по СТCAE | Количество, абс. |
| Анемия | 3 | 3 |
| Анемия | 2 | 1 |
| Нарушения со стороны гепатобилиарной системы | 2 | 1 |
| Лейкопения | 3 | 1 |
| Нейтропения | 1 | 1 |
| Нейтропения | 3 | 1 |
| Новая коронавирусная инфекция | 2 | 1 |
| Острая сердечно-сосудистая недостаточность | 5 | 1 |
| Повышение артериального давления | 3 | 1 |
| Смерть | 5 | 1 |
| Стоматит | 2 | 1 |
| Тромбоцитопения | 4 | 2 |
| ФН | 4 | 2 |

Статья поступила в редакцию /
The article received: 06.05.2024

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Безопасность применения препарата Пемброриа® в рамках переключения по немедицинским показаниям с препарата Китруда® у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций: исследование REFLECTION

Е.Л. Чойнзон^{1,2}, А.А. Феденко³, Н.А. Фалалеева⁴, Т.В. Андреева⁵, С.Г. Афанасьев¹, З.А. Бакаев⁶, Д.И. Валиев⁷, А.А. Волков⁸, Л.А. Коломиец¹, Т.В. Крашихина⁹, С.В. Миллер¹, В.В. Михалюк¹⁰, А.Н. Оглоблин¹¹, С.А. Орлова¹², С.В. Паталяк¹, И.А. Покатаев¹³, Н.О. Попова¹, О.В. Ребрина⁵, Р.Н. Сафин¹⁴, И.Ю. Страдаева¹⁵, Ю.В. Трефилова¹⁶, И.С. Усольцева¹⁷, Е.А. Усынин¹, С.В. Шаров¹⁸, Д.Ю. Юкальчук¹⁹, А.Р. Ясиева¹³

¹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

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

⁴Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

⁵ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск, Россия;

⁶ГБУЗ МО «Химкинская больница», Химки, Россия;

⁷ГБУЗ ОЗП «Городская клиническая больница №8», Челябинск, Россия;

⁸ОО «Центр ПЭТ-Технолоджи», Уфа, Россия;

⁹ОО «Московский центр восстановительного лечения», Химки, Россия;

¹⁰БУ «Нижневартковский онкологический диспансер», Нижневартковск, Россия;

¹¹БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер», Орел, Россия;

¹²АУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;

¹³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁴ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

¹⁵ОО «ПЭТ-Технолоджи», Балашиха, Россия;

¹⁶ГБУЗ ПК «Ордена "Знак Почета" Пермская краевая клиническая больница», Пермь, Россия;

¹⁷ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия;

¹⁸ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

¹⁹ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чойнзон Евгений Лхамцыренович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ», зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: center@tnimc.ru

Феденко Александр Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд. лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», врач-онколог

Андреева Татьяна Вячеславовна – зав. химиотерапевтическим отд.-нием, врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Афанасьев Сергей Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием абдоминальной онкологии Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Бакаев Зелимхан Ахметович – зав. отд.-нием, врач-онколог ГБУЗ МО «Химкинская больница»

[✉]Evgeny L. Choyznzonov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center, Siberian State Medical University. E-mail: center@tnimc.ru; ORCID: 0000-0002-3651-0665; SCOPUS ID: 6603352329

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

Natalia A. Falaleeva – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-0023-4216

Tatiana V. Andreeva – Department Head, Smolensk Regional Oncologic Clinical Dispensary

Sergei G. Afanas'ev – D. Sci. (Med.), Prof., Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center

Zelimkhan A. Bakaev – Department Head, Khimki Hospital

Аннотация

Обоснование. Пострегистрационные наблюдательные исследования с переключением терапии с оригинального препарата на биоаналог по немедицинским показаниям позволяют оценить безопасность и эффективность данного рода переключений в условиях реальной клинической практики.

Цель. Оценка безопасности и эффективности немедицинского переключения с оригинального препарата Китруда® на биоаналогичный препарат Пемброриа® у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций в реальной клинической практике (REFLECTION).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных электронных историй болезней из 21 медицинского учреждения Российской Федерации за период 2020–2023 гг. Включены данные пациентов с ЗНО различных локализаций, получивших не менее 2 введений препарата Китруда® с последующим переключением на препарат Пемброриа® по немедицинским показаниям (не менее 2 введений). Первичный показатель: частота иммуноопосредованных нежелательных реакций (иоНР) любой степени тяжести. Вторичные показатели: частота возникновения иоНР различных степеней тяжести и инфузионных реакций, частота объективного ответа на терапию (по критериям RECIST 1.1).

Результаты. В анализ включены данные 382 больных (муж/жен 200/182, медиана возраста – 62 года) немелкоклеточным раком легкого (24,1%), почечно-клеточным раком (23,3%), меланомой (20,4%) и ЗНО других локализаций. Пациенты получали препарат Китруда® на 1 и 2-й линиях (54,2 и 25,4% пациентов соответственно), на 3 или 4-й линиях (14,1%) или в рамках адъювантной терапии (6,3%), 50,5% – получали пембролизумаб в режиме монотерапии. Медианы числа введений составили 7,0 и 5,0 для Китруда® и Пемброриа® соответственно. ИоНР зарегистрированы у 44 (11,5%) пациентов (60 иоНР), включая 40 иоНР у 35 (9,2%) пациентов на фоне применения препарата Китруда® и 20 иоНР – у 17 (2,4%) пациентов – на Пемброриа®. Наиболее часто регистрируемые иоНР – гипотиреоз, гипертиреоз и гепатит; частота данных иоНР была выше на фоне применения препарата Китруда® (EAER для гипотиреоза 0,00422 и 0,00144, для гепатита – 0,00124 и 0,00096 соответственно). Зарегистрировано 5 случаев гипертиреоза у пациентов, получавших Китруда® (EAER 0,00124), которые разрешились до переключения на Пемброриа®. Инфузионные реакции и летальные исходы в связи с иоНР не зарегистрированы. Частота объективного ответа была сопоставима и составила 104 (32,6%) и 90 (29,2%) больных на фоне терапии Китруда® и Пемброриа® соответственно. Большинство пациентов сохранили контроль над заболеванием после переключения на Пемброриа® [прогрессирование зарегистрировано у 29 (9,4%) пациентов после переключения на биоаналог].

Заключение. В рамках проведенного исследования профили безопасности препаратов Китруда® и Пемброриа® были удовлетворительными и сопоставимыми. Переключение с терапии препаратом Китруда® на Пемброриа® не сопровождалось увеличением частоты и степени тяжести иоНР. Переключение с препарата Китруда® на Пемброриа® позволяет сохранить контроль над заболеванием у большинства пациентов.

Ключевые слова: Пемброриа®, пембролизумаб, биоаналог, PD-1-ингибитор, иммуноопосредованные нежелательные реакции, ингибиторы иммунных контрольных точек, иммунотерапия, клинические исследования

Для цитирования: Чойнзонов Е.Л., Феденко А.А., Фалалеева Н.А., Андреева Т.В., Афанасьев С.Г., Бакаев З.А., Валиев Д.И., Волков А.А., Коломиец Л.А., Крашихина Т.В., Миллер С.В., Михалюк В.В., Оглоблин А.Н., Орлова С.А., Паталяк С.В., Покатаев И.А., Попова Н.О., Ребрина О.В., Сафин Р.Н., Страдаева И.Ю., Трефилова Ю.В., Усольцева И.С., Усыннин Е.А., Шаров С.В., Юкальчук Д.Ю., Ясиева А.Р. Безопасность применения препарата Пемброриа® в рамках переключения по немедицинским показаниям с препарата Китруда® у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций: исследование REFLECTION. Современная Онкология. 2024;26(2):173–181. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202744

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Валиев Данила Ильдарович – зав. онкологическим отд-нием поликлиники ГАУЗ ОЗП «ГКБ №8»

Danila I. Valiev – Department Head, City Clinical Hospital No. 8

Волков Александр Александрович – глав. врач, зав. отд-нием химиотерапии, врач-онколог ООО «Центр ПЭТ-Технолоджи»

Aleksandr A. Volkov – Chief doctor, PET Technology Center LLC

Коломиец Лариса Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием гинекологии Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Larisa A. Kolomiets – D. Sci. (Med.), Prof., Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center

Крашихина Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии, врач-онколог ООО МЦВЛ

Tatiana V. Krashikhina – Cand. Sci. (Med.), Moscow Center for Restorative Treatment LLC

Миллер Сергей Викторович – д-р мед. наук, зав. отд-нием торакальной онкологии Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Sergei V. Miller – D. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center

Михалюк Виктория Викторовна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии с дневным стационаром БУ НОД

Viktoriia V. Mikhaliuk – Department Head, Nizhnevartovsk Oncologic Dispensary

Оглоблин Андрей Николаевич – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии) БУЗ ОО ООД

Andrei N. Ogloblin – Department Head, Oryol Oncological Dispensary

Орлова Светлана Александровна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии АУ ЧР РКОД

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

Паталяк Станислав Викторович – канд. мед. наук, зав. отд-нием системной и персонализированной терапии опухолей Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Stanislav V. Pataliak – Cand. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center

Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), Yudin Moscow City Hospital. ORCID: 0000-0001-9864-3837; SCOPUS ID: 5776863700

Попова Наталия Олеговна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Nataliia O. Popova – Cand. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center

Ребрина Олеся Викторовна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Olesia V. Rebrina – oncologist, Smolensk Regional Oncologic Clinical Dispensary

Сафин Рустем Нурисламович – зав. отд-нием химиотерапии №1 ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала»

Rustem N. Safin – Department Head, Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary

Страдаева Ирина Юрьевна – зав. отд-нием химиотерапии, врач-онколог ООО «ПЭТ-Технолоджи»

Irina Iu. Stradaeva – Department Head, PET-Technology LLC

Safety of Pembroria® during non-medical switching from Keytruda® in patients with advanced malignant neoplasms of various localizations: the REFLECTION real-world study

Evgeny L. Choynzonov^{✉1,2}, Alexander A. Fedenko³, Natalia A. Falaleeva⁴, Tatiana V. Andreeva⁵, Sergei G. Afanas'ev¹, Zelimkhan A. Bakaev⁶, Danila I. Valiev⁷, Aleksandr A. Volkov⁸, Larisa A. Kolomiets¹, Tatiana V. Krashikhina⁹, Sergei V. Miller¹, Viktoriia V. Mikhaliuk¹⁰, Andrei N. Ogloblin¹¹, Svetlana A. Orlova¹², Stanislav V. Pataliak¹, Ilya A. Pokataev¹³, Nataliia O. Popova¹, Olesia V. Rebrina⁵, Rustem N. Safin¹⁴, Irina Iu. Stradaeva¹⁵, Iuliia V. Trefilova¹⁶, Inessa S. Usol'tseva¹⁷, Evgenii A. Usynin¹, Sergey V. Sharov¹⁸, Denis Iu. Iukal'chuk¹⁹, Aishat R. Iasieva¹³

¹Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

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

⁴Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

⁵Smolensk Regional Oncologic Clinical Dispensary, Smolensk, Russia;

⁶Khimki Hospital, Khimki, Russia;

⁷City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk, Russia;

⁸PET Technology Center LLC, Ufa, Russia;

⁹Moscow Center for Restorative Treatment LLC, Khimki, Russia;

¹⁰Nizhnevartovsk Oncologic Dispensary, Nizhnevartovsk, Russia;

¹¹Oryol Oncological Dispensary, Oryol, Russia;

¹²Republican Clinical Oncologic Dispensary, Cheboksary, Russia;

¹³Yudin Moscow City Hospital, Moscow, Russia;

¹⁴Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;

¹⁵PET-Technology LLC, Balashikha, Russia;

¹⁶Perm Krai Clinical Hospital, Perm, Russia;

¹⁷Sakhalin Regional Oncologic Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

¹⁸Clinical Oncologic Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia;

¹⁹Regional Oncologic Dispensary, Irkutsk, Russia

Введение

Применение биологических препаратов существенно расширило возможности и индивидуализировало подходы к терапии хронических заболеваний, в том числе в сфере онкологии. Сложность и дороговизна процесса разработки оригинального биопрепарата (и, как следствие, высокая стоимость продукта) привели к масштабному внедрению биоаналогичных препаратов (биосимиляров). Это позволило увеличить число пациентов, имеющих доступ к таргетной терапии онкологических заболеваний, на 44% в течение последних 10 лет [1]. Одним из последних достижений фармакологии является внедрение иммунотерапии злокачественных новообразований (ЗНО). Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) представлены моноклональными антителами,

аффинными к белку запрограммированной клеточной гибели-1 (programmed cell death protein 1 – PD-1), его лиганду (programmed cell death ligand 1 – PD-L1) и гликопротеину цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – CTLA-4) [2]. Ответ на терапию в результате подавления сигнального пути PD-1 обусловлен реактивацией опухоли-специфичных Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли, что обеспечивает улучшение способности иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки [3, 4].

Иммунопрепараты класса ИКТ стали стандартом терапии ряда опухолей ввиду улучшенных показателей выживаемости по сравнению со стандартными схемами терапии 1 и 2-й линий, а также приемлемого профиля безопасности, особенно при применении в монорежимах [5]. Для препаратов класса

Информация об авторах / Information about the authors

Трефилова Юлия Викторовна – зав. онкологическим отд-нием ГБУЗ ПК «Ордена "Знак Почета" ПККБ»

Усольцева Инесса Станиславовна – и.о. зав. отд-нием амбулаторной химиотерапии ГБУЗ СООД

Усынн Евгений Анатольевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием общей онкологии Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Шаров Сергей Викторович – канд. мед. наук, 1-й зам. глав. врача (по лекарственному обеспечению) ГБУЗ КОД №1

Юкальчук Денис Юрьевич – зав. отд-нием химиотерапии, врач-онколог ГБУЗ ООД

Ясиева Айшат Расуловна – врач-онколог дневного стационара противоопухолевой и лекарственной терапии (химиотерапии) Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Iuliia V. Trefilova – Department Head, Perm Krai Clinical Hospital

Inessa S. Usol'tseva – Department Head, Sakhalin Regional Oncologic Dispensary

Evgenii A. Usynin – D. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center

Sergey V. Sharov – Cand. Sci. (Med.), Clinical Oncologic Dispensary No. 1. ORCID: 0000-0002-8715-2992

Denis Iu. Iukal'chuk – Department Head, Regional Oncologic Dispensary

Aishat R. Iasieva – oncologist, Yudin Moscow City Hospital

Abstract

Background. Post-registration observational studies with switching therapy from the original drug to a biosimilar for non-medical indications allow us to assess the safety and effectiveness of this type of switching in real clinical practice.

Aim. Evaluation of the safety and effectiveness of non-medical switching from the original drug Keytruda® to the biosimilar drug Pembrolia® in patients with various oncological pathologies in real clinical practice (REFLECTION).

Materials and methods. A retrospective analysis of data from electronic medical records from 21 medical institutions of the Russian Federation for the period 2020–2023 was carried out. Data were included from patients with cancer of various locations who received at least 2 injections of Keytruda® followed by switching to Pembrolia® for non-medical indications (at least 2 injections). Primary criteria: incidence of immune-mediated adverse reactions (ImARs) of any severity. Secondary indicators: incidence of ImARs of various degrees of severity and infusion reactions, frequency of objective response rate (according to RECIST 1.1 criteria).

Results. The analysis included data from 382 patients (male/female 200/182, median age 62 years) with NSCLC (24.1%), RCC (23.3%), melanoma (20.4%) and cancer of other localization. Patients received Keytruda® on 1st and 2nd lines (54.2 and 25.4% of patients, respectively), on 3 or 4 lines (14.1%), or as part of adjuvant therapy (6.3%). 50.5% of patients received pembrolizumab as monotherapy. The median number of administrations was 7.0 and 5.0 for Keytruda® and Pembrolia®, respectively. ImARs were registered in 44 (11.5%) patients (60 ImARs), including 40 ImARs in 35 (9.2%) patients while using Keytruda® and 20 ImARs in 17 (2.4%) patients with Pembrolia®. The most common ImARs were hypothyroidism, hyperthyroidism, and hepatitis; the frequency of these ImARs was higher with Keytruda® (EAER for hypothyroidism 0.00422 and 0.00144, for hepatitis – 0.00124 and 0.00096, respectively). All 5 reported cases of hyperthyroidism in patients on Keytruda® (EAER 0.00124), were resolved before switching to Pembrolia®. No infusion-related reactions or deaths due to ImARs have been reported. The objective response rate was comparable – 104 (32.6%) and 90 (29.2%) patients on Keytruda® and Pembrolia® therapy, respectively. Most patients maintained disease control after switching to Pembrolia® [progression was recorded in 29 (9.4%) patients after switching to a biosimilar].

Conclusion. The safety profiles of Keytruda® and Pembrolia® were satisfactory and comparable in this study. Switching from therapy with Keytruda® to Pembrolia® is not accompanied by an increase in the frequency or severity of ImARs. Switching from Keytruda® to Pembrolia® maintains disease control in most patients.

Keywords: Pembrolia®, pembrolizumab, biosimilar, PD-1 inhibitor, immune-mediated adverse reactions, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, clinical researches

For citation: Choyznov EL, Fedenko AA, Falaleeva NA, Andreeva TV, Afanas'ev SG, Bakaev ZA, Valiev DI, Volkov AA, Kolomiets LA, Krashikhina TV, Miller SV, Mikhaluk VV, Ogloblin AN, Orlova SA, Pataliak SV, Pokataev IA, Popova NO, Rebrina OV, Safin RN, Stradaeva Iu, Trefilova IV, Usol'tseva IS, Usynin EA, Sharov SV, Iukal'chuk Dlu, Isieva AR. Safety of Pembrolia® during non-medical switching from Keytruda® in patients with advanced malignant neoplasms of various localizations: the REFLECTION real-world study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):173–181. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202744

ИКТ характерно развитие особого типа нежелательных явлений, иммуноопосредованных нежелательных реакций (иоНР), которые могут проявляться со стороны различных органов и систем органов [6].

Пембролизумаб представляет собой высокоаффинное гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее взаимодействие между трансмембранным рецептором PD-1 активированных Т-клеток и его лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или антигенпрезентирующих клетках [7, 8]. Противоопухолевая активность пембролизумаба направлена не только на опухоли определенного типа; большая часть мутантных неоангиогенов в MMR-дефицитных опухолях (с микросателлитной нестабильностью) чувствительны к блокаде контрольных точек вне зависимости от тканевого происхождения опухоли [8, 9]. Препарат Пемброриа® (международное непатентованное наименование: пембролизумаб), АО «БИОКАД», Россия, является биоаналогом по отношению к оригинальному препарату Китруда®. Препарат Пемброриа® получил регистрацию в России в декабре 2022 г. (ЛП-008684). Результаты двойного слепого рандомизированного исследования I фазы (BCD-201-1) у пациентов с распространенными формами меланомы и немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) подтвердили эквивалентность показателей фармакокинетики и сопоставимость профилей безопасности препаратов Китруда® и Пемброриа® [2].

Отдельной сложной задачей в клинической разработке биоаналогов является доказательство отсутствия различий в их безопасности с оригинальным препаратом. Безопасность и иммуногенность биоаналогов должны исследоваться не только в рамках регистрационных исследований, чувствительность которых в отношении редко встречающихся явлений может быть ограничена, но и на пострегистрационном этапе, с участием большего числа пациентов и в условиях реальной клинической практики. Кроме того, в текущей общественно-политической ситуации обеспечение бесперебойного доступа к таргетной терапии становится более актуальным. Для решения проблемы дефектуры оригинального лекарственного препарата в реальной клинической практике все чаще применяется немедицинское переключение с оригинального

биопрепарата на биоаналог. Для решения этих задач проводятся пострегистрационные исследования для оценки безопасности и эффективности применения биоаналога при переключении с оригинального препарата по немедицинским показаниям (немедицинское переключение) согласно стандартным подходам реальной клинической практики и инструкции по медицинскому применению препарата. Под немедицинским переключением понимается изменение назначенного стабильному пациенту лекарственного средства на другое лекарственное средство по причинам, отличным от отсутствия клинического ответа, побочных эффектов или плохой приверженности терапии.

Данное исследование проведено с целью оценки безопасности переключения по немедицинским показаниям пациентов с распространенными формами ЗНО различных локализаций с оригинального препарата Китруда® на биоаналогичный препарат Пемброриа® в реальной клинической практике, а также оценки эффективности препарата Пемброриа® у пациентов, получавших препарат Пемброриа® в течение 6 мес и более.

Материалы и методы

В рамках исследования проведен ретроспективный сбор и анализ данных по безопасности и эффективности применения препарата Пемброриа® в реальной клинической практике. Анализ выполнен на основании предоставленной базы данных электронных историй болезней пациентов из 21 лечебно-профилактического учреждения в различных субъектах Российской Федерации за период 2020–2023 гг.: БУЗ ОО ООД (г. Орел), ОГБУЗ СООКД (г. Смоленск), БУЗ ВО «ВОКБ №2» (г. Вологда), ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» (г. Москва), ООО МЦВЛ «Консилиум» (г.о. Мытищи), ГБУЗ ПК «Ордена "Знак Почета" ПККБ» (г. Пермь), ГБУЗ СК СККОД (г. Ставрополь), ГБУЗ СОКОД (г. Южно-Сахалинск), ГБУЗ «КОД №1» (г. Краснодар), ГБУЗ ООД (г. Иркутск), ГАУЗ ОЗП «ГКБ №8» (г. Челябинск), БУ НОД (г. Нижневартовск), ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала» (г. Казань), АУ ЧР РКОД (г. Чебоксары), ОГБУЗ БООД (г. Белгород), ОГБУЗ ЯО ОКОБ (г. Ярославль), ОБУЗ ИвоОД (г. Иваново), ГБУЗ ММКЦ

«Коммунарка» (г. Москва), ООО «ПЭТ-Технолоджи Подольск» (г. Подольск), ГБУЗ МО «Химкинская больница» (г. Химки), ООО «Центр ПЭТ-Технолоджи» (г. Уфа).

В анализ включены данные 382 пациентов с распространенными формами ЗНО различных локализаций, которые получили терапию препаратом Пемброриа® (АО «БИОКАД», Россия), назначенным в рамках переключения с оригинального препарата Китруда® (ООО «МСД Фармасьютикалс», США) по немедицинским показаниям. В анализ включены данные пациентов, соответствовавших критериям: возраст – 18 лет и старше; гистологически подтвержденный диагноз ЗНО; наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению пембролизумаба в рутинной клинической практике; предшествующая терапия препаратом Китруда® (не менее 2 введений) с переводом на Пемброриа® по немедицинским показаниям (до включения в исследование выполнено не менее 2 введений с документальным подтверждением); после переключения на препарат Пемброриа® терапия в рамках данной линии не менялась на другой препарат ИКТ. Критериями невключения в анализ являлись наличие противопоказаний к назначению Пемброриа® (согласно инструкции по медицинскому применению), выявление несоответствия критериям отбора и административные причины (прекращение исследования спонсором или регуляторными органами).

В исследование включали пациентов, получавших любые предшествующие схемы цитотоксической терапии (в т.ч. таргетные и иммуноонкологические препараты), у которых на последней линии применялся препарат Китруда® в монотерапии или в составе комбинированных схем в рамках зарегистрированных показаний (не менее 2 введений) и которые переведены на препарат Пемброриа®, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг/мл (АО «БИОКАД», Россия), в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии (не менее 2 введений). Перевод на препарат Пемброриа® осуществлен по немедицинским показаниям, введение препарата производилось в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Первичным исследуемым показателем являлась частота случаев развития иоНР любой степени тяжести. В качестве вторичных показателей безопасности анализировали частоту возникновения иоНР различной степени тяжести (1–2-й степени, 3–4-й степени, 5-й степени) и инфузионных реакций. Эффективность оценивалась на основании частоты объективного ответа (ЧОО и ОО) опухоли: полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) при оценке по критериям RECIST 1.1. Для оценки степени тяжести НР использовались критерии Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0 Национального института онкологии США [10]. Для определения степени причинно-следственной связи с применением препарата использовали шкалу Национального института онкологии США, дополненную описанием степеней связи из критериев Всемирной организации здравоохранения.

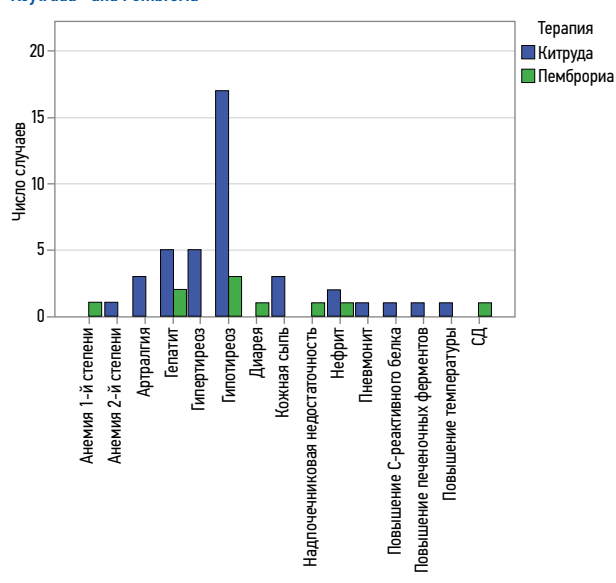
Данные пациентов собирали ретроспективно в обезличенном виде, поэтому исследование не требовало рассмотрения и одобрения этическим комитетом предоставившей их медицинской организации. Исследование проведено с соблюдением правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза и применимых нормативно-правовых требований законодательства Российской Федерации. Так как в исследовании не планировалось тестирование статистических гипотез, размер выборки определен императивно.

Результаты

Общая характеристика популяции

В анализ включены данные 382 пациентов (200 мужчин, 182 женщины), медиана возраста составила 62 года. В структуре диагнозов преобладали НМРЛ (24,1%), почечно-клеточный рак – ПКР (23,3%) и меланома (20,4%). С частотой от 1 до 10% зарегистрированы рак эндометрия (7,6%), рак шейки матки (6,8%), плоскоклеточный рак головы и шеи (6,3%), колоректальный и уротелиальный рак (по 2,6%), рак желудка (1,6%),

Рис. 1. ИоНР на фоне применения препаратов Китруда® и Пемброриа®.
Fig. 1. Immune-mediated adverse reactions (ImARs) during therapy with Keytruda® and Pembrolizumab®



плоскоклеточный рак кожи (1,3%), рак пищевода (1,0%). В анализ также включены пациенты с гепатоцеллюлярным раком, карциномой Меркеля, классической лимфомой Ходжкина, опухолями головы и шеи, саркомой, раком яичников, трижды негативным раком молочной железы (<1% каждой нозологии).

Оценка безопасности

Большинство включенных в исследование пациентов получали препарат Китруда® в рамках 1 или 2-й линии терапии (54,2 и 25,4% пациентов соответственно), 14,1% больных препарат назначен в 3 или 4-й линии терапии, 6,3% пациентам – в рамках адъювантной терапии. Примерно 1/2 (50,5%) пациентов получали препарат в режиме монотерапии, реже назначали комбинации с ингибиторами тирозинкиназ (акситиниб, ленватиниб – 30,4%) и триплетные комбинации (с таксанами, препаратами платины и др.) – 9,9%. Большинство (80,6%) больных получали препарат Китруда® в режиме 200 мг с интервалом 21 день, реже – в режиме 400 мг через 42 дня (19,4%). Всего пациенты получили 10,6±8,78 введения препарата Китруда® (от 2 до 68 введений, медиана 7,0), средняя продолжительность терапии составила 9,69±7,88 мес (от 1,4 до 50,7 мес, медиана 7,09). После переключения на препарат Пемброриа® пациенты получили еще 5,4±2,63 введения пембролизумаба (от 2 до 13 введений, медиана 5,0) в течение 6,71±2,5 мес (от 1 до 16,4 мес, медиана 6,78).

Нежелательные реакции. В популяцию оценки безопасности включены данные всех включенных 382 пациентов, получавших терапию пембролизумабом (Китруда® с последующим переводом на Пемброриа®). Инфузионные реакции на введение препаратов не зарегистрированы. ИоНР зарегистрированы у 44 (11,5%) пациентов (60 иоНР), включая 40 иоНР у 35 (9,2%) пациентов на фоне применения препарата Китруда® и 20 иоНР у 17 (2,4%) пациентов – на Пемброриа®. ИоНР возникали в среднем на 6–7-м введении препарата Китруда® и на 2-м введении Пемброриа®. У 31 пациента иоНР, возникшие при применении Китруда®, разрешились до переключения, у 9 пациентов после перевода на Пемброриа® 10 иоНР сохранялись (3 случая артралгии, 4 случая гипотиреоза, 3 случая гипертиреоза). Течение данных иоНР не ухудшалось в ходе последующего лечения Пемброриа®. У 6 пациентов после перехода на Пемброриа® отмечалось повторное возникновение иоНР после их разрешения в период терапии Китруда®.

Наиболее часто регистрируемыми в исследовании иоНР были гипотиреоз, гипертиреоз и гепатит (рис. 1). Зарегистрировано 5 случаев гипертиреоза у пациентов, получавших Китруда®

| Предпочтительный термин иоНР | Китруда® | | Пемброриа® | |
|---------------------------------|-------------|---------|------------|---------|
| | абс./Е (%) | EAER* | абс./Е (%) | EAER* |
| Анемия 1-й степени | – | – | 1 (0,3) | 0,00048 |
| Анемия 2-й степени | 1 (0,3) | 0,00025 | – | – |
| Артралгия | 3 (0,8) | 0,00074 | – | – |
| Гепатит | 5 (1,3) | 0,00124 | 2 (0,5) | 0,00096 |
| Гипертиреоз | 5 (1,3) | 0,00124 | – | – |
| Гипотиреоз | 17 (4,5) | 0,00422 | 3 (0,8) | 0,00144 |
| Диарея | – | – | 1 (0,3) | 0,00048 |
| Кожная сыпь | 3 (0,8) | 0,00074 | – | – |
| Надпочечниковая недостаточность | – | – | 1 (0,3) | 0,00048 |
| Нефрит | 1/2 (0,3) | 0,00050 | 1 (0,3) | 0,00048 |
| Пневмонит | 1 (0,3) | 0,00025 | – | – |
| Повышение печеночных ферментов | 1 (0,3) | 0,00025 | – | – |
| Повышение С-реактивного белка | 1 (0,3) | 0,00025 | – | – |
| Повышение температуры | 1 (0,3) | 0,00025 | – | – |
| СД | – | – | 1 (0,3) | 0,00048 |
| Всего | 35/40 (9,2) | 0,00992 | 9/10 (2,4) | 0,00433 |

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: доли рассчитаны от всех пациентов в популяции; абс. – число пациентов с иоНР; Е – число зарегистрированных иоНР, если отличается от числа пациентов; СД – сахарный диабет; *EAER (exposure adjusted event rate) – частота НЯ на пациента с учетом периода наблюдения.

(EAER 0,00124), которые разрешились до переключения на Пемброриа® (табл. 1).

У большинства пациентов иоНР, зарегистрированные при применении препаратов Китруда® и Пемброриа®, были 1–2-й степени тяжести по СТСАЕ 5.0 (80 и 55,5% соответственно); табл. 2. Зафиксировано 12 иоНР 3–4-й степени тяжести у 11 пациентов, из них 7 иоНР возникли у 7 пациентов, получавших Китруда®, и 5 иоНР – у 4 пациентов после перехода на Пемброриа®. Пациенты с иоНР 3–4-й степени тяжести получали комбинированное лечение с ингибиторами тирозинкиназ и/или химиотерапией. На фоне терапии Китруда® иоНР 3–4-й степени тяжести включали гепатит (3 иоНР), гипотиреоз (1 иоНР), кожную токсичность (1 иоНР), нефрит (1 иоНР) и иммуноопосредованный гепатит (1 иоНР). После переключения на Пемброриа® наблюдались иммуноопосредованный гепатит (2 иоНР), надпочечниковая недостаточность (1 иоНР), иммуноопосредованный сахарный диабет – СД (1 иоНР) и нефрит (1 иоНР). Гепатит и СД разрешились полным выздоровлением. Летальных исходов в связи с развитием иоНР не было. У значительной части пациентов с доступными данными об исходе иоНР отмечалось полное выздоровление: 23 иоНР у 21 (60,0%) пациента, принимавшего Китруда®, и 4 иоНР у 4 (44,4%) пациентов – Пемброриа®; 2 (0,5%) пациентам терапию отменили в связи с развитием гепатита и нефрита.

Летальные исходы. На момент проведения анализа зарегистрировано 8 (2%) летальных исходов. Смерть 3 пациентов ассоциирована с основным заболеванием, смерть остальных 5 больных наступила как исход серьезных нежелательных реакций (гипертонический криз с переходом в инсульт, коронавирусная пневмония, острое нарушение мозгового

| Характеристика иоНР | Китруда® | Пемброриа® |
|--|--------------|-------------|
| Максимальная степень тяжести иоНР, абс./Е (%) | | |
| 1-я | 13 (37,1) | 4 (44,4) |
| 2-я | 15 (42,9) | 1 (11,1) |
| 3-я | 6 (17,1) | 4 (44,4) |
| 4-я | 1 (2,9) | – |
| Всего | 35/40 (100) | 9 (100) |
| Исход иоНР | | |
| Не отмечено, абс./Е (%) | – | 6 (66,7) |
| Выздоровление без последствий, абс./Е (%) | 21/23 (60,0) | 4 (44,4) |
| Выздоровление с последствиями, абс./Е (%) | 5/6 (14,3) | – |
| Состояние без изменений, абс./Е (%) | 9/10 (25,7) | – |
| Улучшение состояния, абс./Е (%) | 1 (2,9) | – |
| Всего, абс./Е (%) | 35/40 (100) | 9/10 (100) |
| Количество введений до возникновения иоНР | 34 | 7 |
| Среднее (±стандартное отклонение) | 6,6 (±5,66) | 2,0 (±1,00) |
| Медиана (min–max) | 4,5 (1–20) | 2,0 (1–3) |

кровообращения и 2 смерти, связанные с тромбоэмболией легочной артерии).

Оценка эффективности

В анализ эффективности включены данные 319 (83,5%) и 308 (80,6%) пациентов, получивших препараты Китруда® и Пемброриа® соответственно (табл. 3). При последней оценке эффективности ЧОО опухоли была сопоставима и составила 104 (32,6%) и 90 (29,2%) пациентов на фоне терапии Китруда® и Пемброриа® соответственно. При анализе наилучшего ответа на терапию препаратами Китруда® и Пемброриа® зарегистрировано у 133 (41,7%) и 97 (31,5%) пациентов соответственно. ПО достигнуто у 15 (4,7%) пациентов на терапии препаратом Китруда® и у 21 (6,8%) пациента – на терапии препаратом Пемброриа®. На момент сбора данных 337 из 374 (90%) пациентов продолжали терапию препаратом Пемброриа®. Терапия отменена 37 пациентам вследствие прогрессирования заболевания (57%), завершения курса лечения (18,9%), отказа от лечения (14%), развития иоНР (5,4%) и отсутствия доступа к терапии (5,4%).

Большинство пациентов сохранили контроль над заболеванием после переключения на Пемброриа® (прогрессирование зарегистрировано у 29, или 9,4% пациентов после переключения на Пемброриа®). Из 12 пациентов с ПО на терапию препаратом Китруда® при последней оценке эффективности после переключения на препарат Пемброриа® ПО сохранен у 11 пациентов (у 1 пациента оценка ответа не проведена). Из 92 пациентов с ЧО на Китруда® 35 (38%) пациентов сохранили ЧО, 25 (25%) пациентов перешли в стабилизацию и 7 (7,6%) имели прогрессию заболевания. При этом у 8 (8,7%) пациентов после переключения на Пемброриа® достигнуто ПО. Стабилизация заболевания, достигнутая у 214 пациентов на терапии препаратом Китруда®, сохранилась у большинства (65,9%) после переключения на препарат Пемброриа®, у 7% произошло прогрессирование заболевания, 5,6% пациентов достигли ЧО, 0,5% пациентов – ПО.

Обсуждение

Спектр иоНР, возникающих на фоне терапии препаратами ИКТ, гетерогенен по времени развития, типу реакции, зависит как от режима применения ИКТ, так и от нозологии. В развитии иоНР имеют значение индивидуальные и генетические особенности пациента. Наличие характерных периодов возникновения тех или иных иоНР после инициации терапии

| Таблица 3. Оценка эффективности препаратов Китруды® и Пемброриа® Table 3. Evaluation of the efficacy of Keytruda® and Pembrolia® | | | |
|---|-------|--------------------|----------------------|
| Показатель эффективности | | Китруда®, абс. (%) | Пемброриа®, абс. (%) |
| Анализ эффективности | Да | 319 (83,5) | 308 (80,6) |
| | Нет | 63 (16,5) | 74 (19,4) |
| | Всего | 382 (100) | 382 (100) |
| Последняя оценка эффективности | ПО | 12 (3,8) | 21 (6,8) |
| | ПЗ | 1 (0,3) | 29 (9,4) |
| | СТ | 214 (67,1) | 189 (61,4) |
| | ЧО | 92 (28,8) | 69 (22,4) |
| | ОО | 104 (32,6) | 90 (29,2) |
| | Всего | 319 (100) | 308 (100) |
| Наилучший ОО | ПО | 15 (4,7) | 21 (6,8) |
| | ПЗ | – | 18 (5,8) |
| | СТ | 186 (58,3) | 193 (62,7) |
| | ЧО | 118 (37,0) | 76 (24,7) |
| | ОО | 133 (41,7) | 97 (31,5) |
| | Всего | 319 (100) | 308 (100) |

Примечание. ПЗ – прогрессирование заболевания; СТ – стабильное течение (оценка по критериям RECIST 1.1).

ИКТ [5] может свидетельствовать в пользу усиления и/или проявления предрасполагающих аутоиммунных состояний [11].

В данном исследовании наблюдалась невысокая общая частота иоНР (11,5%) и иоНР 3–4-й степени тяжести (2,87%). По литературным данным, частота иоНР на фоне применения ИКТ-препаратов в режиме монотерапии составляла 23–30% [6, 12, 13], в том числе иоНР 3-й степени тяжести и выше от 7,1 до 20% [6, 13, 14]. В наблюдательных исследованиях у пациентов с НМРЛ, получавших монотерапию пембролизумабом на 1-й линии, частота иоНР была выше, составляя 47,55 и 82,9% при медианах наблюдения 9,5 и 7,6 мес соответственно [15, 16]. Вместе с тем полученные результаты согласуются с данными систематического обзора рандомизированных исследований у пациентов с НМРЛ (n=5744), согласно которому иоНР среди пациентов, получавших ИКТ, регистрировались с частотой 16% (95% доверительный интервал 14–17), а частота иоНР 3-й степени тяжести и выше – 3% [17]. В данном исследовании более низкая частота выявления иоНР может быть связана с особенностями регистрации данных в рутинной клинической практике и ретроспективным дизайном исследования, а также с относительно небольшой продолжительностью наблюдения (медиана – 7,6 мес). Следует отметить, что применение комбинированных схем (~50% популяции) не способствовало повышению частоты иоНР, хотя, по данным ряда рандомизированных исследований, среди пациентов с солидными опухолями различных локализаций (программа LEAP, KEYNOTE-146) [18, 19] применение комбинации пембролизумаба с ингибиторами тирозинкиназы существенно увеличивало общую частоту НР (до 88% у пациентов с ПКР [20, 21], до 97% у пациентов с ЗНО различных локализаций), а также НР 3-й степени тяжести и выше (до 51–73%) [21].

Структура наиболее часто регистрируемых иоНР в настоящем исследовании хорошо согласуется с литературными данными. Наиболее часто регистрируемые иоНР в данном исследовании (>1%) включали гипотиреоз, гипертиреоз и гепатит. Гипотиреоз является характерной иоНР со стороны эндокринной системы при применении монотерапии пембролизумабом и комбинированных схем и, по данным других исследований, наблюдался у 5,5–10% пациентов [6, 13, 16, 17, 19]. При использовании комбинаций, например, с ингибиторами тирозинкиназы, частота развития гипотиреоза достигала 46% [20, 22]. В рамках данного исследования гипотиреоз наблюдался у 17 (4,5%) пациентов на фоне терапии Китруды®. После перехода на Пемброриа® гипотиреоз имел стабильное

течение у 3 (0,8%) пациентов. На фоне применения препарата Китруды® зарегистрировано 5 (1,3%) случаев гепатита, которые разрешились выздоровлением; у 1 пациента гепатит возник повторно после переключения на Пемброриа®, также завершившись выздоровлением. Другие типичные иоНР (системные и кожные реакции, пневмонит) наблюдались у единичных пациентов.

Переход с терапии препаратом Китруды® на препарат Пемброриа® у подавляющего большинства пациентов в данном исследовании не сопровождался увеличением частоты и тяжести иоНР, о чем свидетельствуют полученные значения показателя EAER до и после переключения (0,00992 и 0,0043 соответственно). Не зафиксировано непредвиденных иоНР, выходящих за рамки инструкции по применению препарата. Большинство иоНР имели 1–2-ю степень тяжести; выздоровление наблюдалось у 74,3% пациентов на фоне терапии Китруды® и 44,4% – после перехода на Пемброриа® (у остальных 66,7% данные об исходе отсутствовали). Летальных исходов в связи с развитием иоНР не отмечено.

Эффективность пембролизумаба, по данным литературы, варьирует в зависимости от исходных характеристик популяции, вида опухоли, режима (моно- или комбинированного) и линии терапии, продолжительности экспозиции и периода наблюдения. Полученные в данном исследовании результаты хорошо согласуются с литературными данными, учитывая, что в структуре ЗНО исследуемой популяции в приблизительно равных соотношениях преобладали НМРЛ, ПКР и меланома. Частота достижения ОО в популяции пациентов с НМРЛ, получавших пембролизумаб в монорежиме или в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы, составляла 29–41% [15, 16, 21], при меланоме – 48% [21], при ПКР – 36% [23]. В настоящем исследовании доли пациентов, достигших ОО при терапии препаратами Китруды® и Пемброриа®, сопоставимы (32,6 и 29,2% соответственно). Большинство пациентов после переключения сохранили контроль над заболеванием (прогрессирование зарегистрировано у 9,4% пациентов).

Ограниченность методологии данного исследования заключается в его ретроспективном несравнительном характере, возможной недостаточной полноте данных для отдельных параметров, а также относительно небольшом и неединообразном сроке ретроспективного наблюдения. При интерпретации результатов данного ретроспективного исследования необходимо учитывать возможность систематической ошибки.

Заключение

На основании проведенного анализа можно заключить, что профили безопасности препаратов Китруды® и Пемброриа® возможно считать удовлетворительными и сопоставимыми. Переключение с терапии препаратом Китруды® на Пемброриа® не сопровождалось увеличением частоты и степени тяжести иоНР. Препараты Китруды® и Пемброриа® обладают сопоставимой эффективностью. Переключение с препарата Китруды® на Пемброриа® позволяет сохранить контроль над заболеванием у большинства 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. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «БИОКАД». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Joshi D, Khursheed R, Gupta S, et al. Biosimilars in oncology: Latest trends and regulatory status. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2721. DOI:10.3390/pharmaceutics14122721
- Федянин М.Ю., Снеговой А.В., Бредер В.В., и др. Токсичность, ассоциированная с ингибиторами иммунных контрольных точек: анализ иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении биоаналога пембролизумаба (Пемброриа). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(2):215-30 [Fedyanin MYu, Snegovoy AV, Breder VV, et al. Toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: Analysis of immune-related adverse events with a pembrolizumab biosimilar (Pembroria). *Safety and Risk of Pharmacotherapy* (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2023-11-2-360
- Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: Current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020;10(3):727-42. PMID: 32266087
- Лядова М.А., Лядов В.К. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы. *Современная Онкология*. 2021;23(2):319-26 [Lyadova MA, Lyadov VK. Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: Literature review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(2):319-26 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.2.200502
- El Osta B, Hu F, Sadek R, et al. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;119:1-12. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.09.002
- Kwok G, Yau TC, Chiu JW, et al. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(11):2777-89. DOI:10.1080/21645515.2016.1199310
- Раскин Г.А., Мухина М.С., Каурцева А.С., и др. Определение микросателлитной нестабильности и состояния генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при опухолях различных локализаций. *Архив патологии*. 2023;85(1):36-42 [Raskin GA, Mukhina MS, Kaurtseva AS, et al. Microsatellite instability and DNA mismatch repair deficiency detection in tumors of various sites. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2023;85(1):36-42 (in Russian)]. DOI:10.17116/patol20238501136
- Jin Z, Shen J, Wang C, et al. Narrative review of pembrolizumab for the treatment of esophageal cancer: Evidence and outlook. *Ann Transl Med*. 2021;9(14):1189. DOI:10.21037/atm-21-2804
- Allouchery M, Beuvon C, Pérault-Pochat MC, et al. Safety of immune checkpoint inhibitor resumption after interruption for immune-related adverse events, a narrative review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):955. DOI:10.3390/cancers14040955
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. Accessed: 05.04.2024.
- Kubo T, Hirohashi Y, Tsukahara T, et al. Immunopathological basis of immune-related adverse events induced by immune checkpoint blockade therapy. *Immunol Med*. 2022;45(2):108-18. DOI:10.1080/25785826.2021.1976942
- Olsen TA, Zhuang TZ, Caulfield S, et al. Advances in knowledge and management of immune-related adverse events in cancer immunotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:779915. DOI:10.3389/fendo.2022.779915
- Vaddepally R, Doddamani R, Sodavarapu S, et al. Review of immune-related adverse events (irAEs) in non-small-cell lung cancer (NSCLC) – their incidence, management, multi-organ irAEs, and rechallenge. *Biomedicines*. 2022;10(4):790. DOI:10.3390/biomedicines10040790
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-8. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3923
- Shiotsu S, Yoshimura A, Yamada T, et al. Pembrolizumab monotherapy for untreated PD-L1-Positive non-small cell lung cancer in the elderly or those with poor performance status: A prospective observational study. *Front Oncol*. 2022;12:904644. DOI:10.3389/fonc.2022.904644
- Cavaile F, Peretti M, Garcia ME, et al. Real-world efficacy and safety of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective observational study. *Tumori*. 2021;107(1):32-8. DOI:10.1177/0300891620926244
- Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018;124(2):271-7. DOI:10.1002/cncr.31043
- Taylor MH, Schmidt EV, Dutcus C, et al. The LEAP program: Lenvatinib plus pembrolizumab for the treatment of advanced solid tumors. *Future Oncol*. 2021;17(6):637-48. DOI:10.2217/fon-2020-0937
- Wu YL, Zhang L, Fan Y, et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study. *Int J Cancer*. 2021;148(9):2313-20. DOI:10.1002/ijc.33399
- Matsubara N, de Wit R, Balar AV, et al. Pembrolizumab with or without lenvatinib as first-line therapy for patients with advanced urothelial carcinoma (LEAP-011): A phase 3, randomized, double-blind trial. *Eur Urol*. 2024;85(3):229-38. DOI:10.1016/j.eururo.2023.08.012
- Ksienski D, Wai ES, Croteau N, et al. Pembrolizumab for advanced non-small cell lung cancer: Efficacy and safety in everyday clinical practice. *Lung Cancer*. 2019;133:110-6. DOI:10.1016/j.lungcan.2019.05.005
- Makker V, Aghajanian C, Cohn AL, et al. A phase IB/II study of lenvatinib and pembrolizumab in advanced endometrial carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): Long-term efficacy and safety update. *J Clin Oncol*. 2023;41(5):974-9. DOI:10.1200/JCO.22.01021
- McDermott DF, Lee JL, Ziobro M, et al. Open-label, single-arm, phase ii study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):1029-39. DOI:10.1200/JCO.20.02365

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU



Влияние внутреннего подтипа на эффективность терапии ингибиторами CDK4/6 при распространенном HR+/HER2- раке молочной железы

К.С. Гречухина✉, Д.А. Филоненко, М.В. Сухова, Л.Г. Жукова

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

Аннотация

В настоящее время в рутинной клинической практике используют классификацию рака молочной железы (РМЖ) по иммуногистохимическим фенотипам. Однако генетический профиль опухоли не всегда соответствует патоморфологическому, что может значимо влиять на прогноз и предсказывать эффективность терапии при РМЖ. В статье рассмотрена эффективность эндокринотерапии в зависимости от внутреннего подтипа РМЖ, а также представлены данные об эффективности ингибиторов CDK4/6 в данных подгруппах. Показано, что в процессе метастазирования опухоль приобретает более агрессивный подтип (например, переходит из люминального в HER2-Е или базальноподобный), что может быть остановлено при применении терапии ингибиторами CDK4/6, при назначении которых внутренний подтип переходит в более благоприятную группу.

Ключевые слова: ингибиторы CDK4/6, рибоциклиб, HR+/HER2-, распространенный рак молочной железы, молекулярные подтипы, гетерогенность опухолей

Для цитирования: Гречухина К.С., Филоненко Д.А., Сухова М.В., Жукова Л.Г. Влияние внутреннего подтипа на эффективность терапии ингибиторами CDK4/6 при распространенном HR+/HER2- раке молочной железы. Современная Онкология. 2024;26(2):182–189. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202748

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Внутренние подтипы РМЖ

Классификация рака молочной железы (РМЖ) претерпела значительные изменения: от исключительно описательной по морфологическим признакам до интегративной модели клинических признаков и молекулярных биомаркеров. В рутинной клинической практике классификация РМЖ основана на патоморфологических маркерах, которые оценивают при помощи иммуногистохимии (ИГХ) [1]. ИГХ определяет экспрессию маркера пролиферации клеток Ki-67, рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП), гиперэкспрессию рецепторов или амплификацию гена HER2/neu (в данном случае можно применять и метод гибридизации in situ – ISH), а на основе полученных данных РМЖ классифицируют на следующие подтипы: люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и трижды негативный. Приведенную классификацию используют рутинно для унификации принятия клинических решений и определения тактики лечения. К ее недостаткам можно отнести вариабельность чувствительности и специфичности используемых антител для ИГХ, зависимость результата от используемых реактивов между лабораториями, а также от врача-патоморфолога, выполняющего исследование [2].

Научный прогресс привел к тому, что на первое место выходит генетическое профилирование – определение экспрессии генов, ответственных за поведение опухолевой клетки, что позволит идентифицировать внутренние (в международной литературе – intrinsic) подтипы РМЖ. Генетический портрет позволяет понять природу опухоли. Используют несколько генетических тестов, среди которых самыми распространенными являются прогностический тест PAM-50

(Prosigna) и алгоритм абсолютного внутреннего молекулярного подтипирования (Absolute Intrinsic Molecular Subtyping – AIMS). Панель PAM-50 разработана для определения внутреннего подтипа на основе экспрессии матричной РНК 50 генов и применяется для оценки риска рецидива и определения необходимости назначения адъювантной эндокринотерапии у пациентов с ранней стадией люминального РМЖ [3, 4]. AIMS – алгоритм определения молекулярного подтипа выборочных единичных опухолей, в котором используют набор двоичных правил сравнения экспрессии для пар генов от каждого пациента по отдельности. К интерпретации результатов AIMS стоит подходить критически, поскольку доказано, что расхождение полученных данных с «золотым стандартом» PAM-50 может составлять до 25% [5–7].

На основании «генетического паспорта» РМЖ распределяют на множество внутренних подтипов, однако для упрощения восприятия их также разделили на 5: люминальный А, люминальный В, HER2-Е (HER2-enriched или HER2-обогащенный), базальноподобный и подобный нормальным клеткам (нормально-подобный). Последний подтип характеризуется генетической экспрессией, похожей на нормальную ткань МЖ [1].

Люминальные подтипы представлены в основном классическими ИГХ-люминальными опухолями, которым присуща экспрессия генов люминальных клеток МЖ. Для люминального В подтипа характерна большая активность генов, вовлеченных в митотическое деление клетки и ответственных за пролиферацию.

Базальноподобные подтипы отличает выраженная экспрессия генов, характерных для миоэпителиальных или базальных

Информация об авторах / Information about the authors

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

Филоненко Дарья Александровна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Сухова Маргарита Витальевна – врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

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

✉ **Katerina S. Grechukhina** – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

Daria A. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-7224-3111

Margarita V. Sukhova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0009-0004-7119-0160

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

Effect of internal subtype on the efficacy of CDK4/6 inhibitor therapy in advanced HR+/HER2- breast cancer: A review

Katerina S. Grechukhina✉, Daria A. Filonenko, Margarita V. Sukhova, Liudmila G. Zhukova
Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

The classification of breast cancer (BC) by immunohistochemical phenotypes is widely used in routine clinical practice. However, the genetic profile of the tumor does not always correspond to the pathomorphological one, which can significantly affect the prognosis and predict the effectiveness of therapy in BC. This literature review examines the effectiveness of endocrine therapy depending on the internal subtype of BC, and also presents data on the effectiveness of CDK4/6 inhibitors in these subgroups. It has been shown that during metastasis, the tumor acquires a more aggressive subtype (for example, it switches from luminal to HER2-E or basal-like), which can be stopped when using CDK4/6 inhibitors: the change of the internal subtype passes into a more favorable group.

Keywords: CDK4/6 inhibitors, ribociclib, HR+/HER2-, advanced breast cancer, molecular subtypes, tumor heterogeneity

For citation: Grechukhina KS, Filonenko DA, Sukhova MV, Zhukova LG. Effect of internal subtype on the efficacy of CDK4/6 inhibitor therapy in advanced HR+/HER2- breast cancer: A review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(2):182–189. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202748

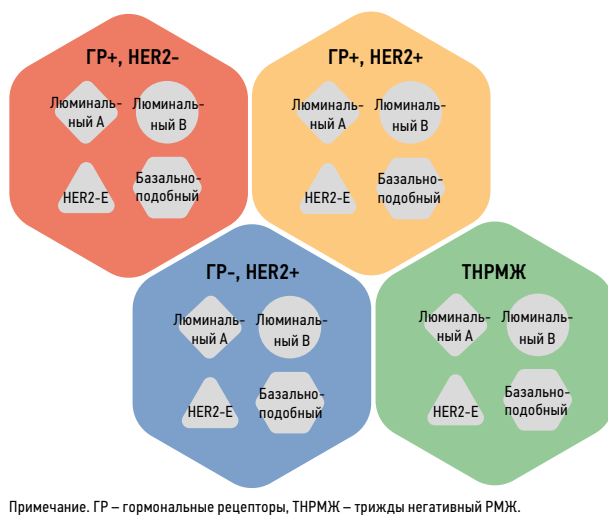
эпителиальных клеток, а также они обладают большой гетерогенностью внутренних подтипов, таких как базальноподобный 1 и 2, мезенхимальный и люминальный с экспрессией рецепторов к андрогенам. При данном подтипе часто наблюдают мутацию гена *TP53*, выраженное количество генных альтераций и мутационной нагрузки [8, 9]. Как правило, прогноз пациентов с подобным подтипом довольно неблагоприятный: у 40% больных произойдет прогрессирование в течение 5 лет после диагностирования заболевания.

В HER2-E-опухолях наблюдается высокий уровень экспрессии генов, ответственных за активацию *erbB2/HER2* [1, 2] – онкогена, который кодирует тирозинкиназный рецептор, активирующий проонкогенные каскадные пути, запускающие пролиферацию, ангиогенез и инвазию опухоли, что клинически проявляется более агрессивным поведением опухоли и худшими результатами лечения. Он локализуется в хромосоме 17q12-21, а его амплификацию выявляют приблизительно в 15–20% случаев РМЖ [10–12]. В целом при HER2-E наблюдают гиперэкспрессию всего 17q ампликона (также *GRB7*), умеренную экспрессию люминальных генов и белков (*ESR1*, *FGFR4*, *FOXA1*, *PGR*), а также низкую либо отсутствующую экспрессию базальноподобных генов или белков (цитокератинов 5 и 6, *OFXC19*). Мутацию гена *TP53* имеют 70–75% HER2-E-опухолей, а *PIK3CA* – 40% [10, 13, 14]. Важно отметить, что HER2-E не является синонимом HER2-положительного по ИГХ/ISH РМЖ [15, 16].

Внутренние и классические патоморфологические подтипы могут перекликаться друг с другом, а могут содержать значительные несоответствия (рис. 1), т.е. каждый внутренний подтип можно идентифицировать в каждом из морфологических фенотипов опухолей, которые определяют на основе стандартного ИГХ [17]. Н. Kim и соавт. (2019 г.) проанализировали данные 607 пациенток с РМЖ, при этом «классические» характеристики (экспрессию РЭ, РП, HER2) оценивали по ИГХ±ISH, а внутренний подтип – по PAM-50. В их исследовании дискордантность между подтипами на основе ИГХ и PAM-50 достигла 38% (n=233) [18].

Приведенная гетерогенность, безусловно, затрудняет определение тактики лечения пациентов. Как видно из рис. 1, среди привычного люминального HER2-негативного подтипа можно выделить все те же 4 внутренних подтипа. Разночтение между HER2-положительным подтипом по ИГХ/ISH и генетическому профилированию может привести к неверному выбору терапии у пациентов с HER2-E [12]. М. Cheang и соавт. (2015 г.) ретроспективно проанализировали образцы 1557 пациентов с РМЖ. Оказалось, что среди HER2-негативного РМЖ частота люминального А подтипа составляет 18–19%, люминального В – 26–36%, базальноподобного – 1–18%, HER2-E – 11–31%.

Рис. 1. Схематичное отображение соотношения морфологического фенотипа и внутреннего подтипа РМЖ.
Fig. 1. Schematic representation of the correlation between morphologic phenotype and internal subtype of breast cancer (BC).



Среди пациентов с HER2-негативными опухолями и пограничным значением экспрессии РЭ/РП (1–9%) по ИГХ (n=39) частота встречаемости HER2-E по PAM-50 составила 31% (n=12). В подгруппе HER2-негативных «высоколюминальных» (с экспрессией РЭ, РП>10%) пациентов HER2-E определен у 11% (n=102) [19]. В исследованиях Е. Perez и соавт. (2011, 2014 и 2017 г.) изучено 1400 образцов классического HER2-положительного РМЖ и при помощи PAM-50 определен внутренний подтип. Оказалось, что на долю HER2-E пришлось 72,1% всех образцов, а остальные распределялись на другие подтипы [20–22]. Однако по данным А. Prat и соавт. частота встречаемости HER2-E среди HER2-положительного по ИГХ составляет не более 47%, при HER2-негативном – 7,1%, и наоборот, среди HER2-E на HER2-положительный РМЖ приходилось 64,6% [23].

Соответственно, среди HER2-положительного РМЖ можно выделить и HER2-E, и люминальные, и базальноподобный подтипы, что влияет на биологическое поведение опухоли и терапевтические исходы. И наоборот, HER2-E покрывает некоторые, но не все классические HER2-положительные опухоли, при этом его можно наблюдать и при HER2-негативных по ИГХ опухолях [10, 13, 14, 24].

Эффективность эндокринотерапии при HR+/HER2- HER2-E подтипе РМЖ

Среди ИГХ-люминального HER2-E подтип выступает не только неблагоприятным прогностическим фактором, но и предиктивным фактором в отношении эффективности эндокринотерапии. А. Prat и соавт. (2012 г.) опубликовали данные, согласно которым отдаленная 5-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов, получающих адъювантную терапию тамоксифеном, различалась в зависимости от внутреннего подтипа: при люминальном А она составила 95,6%, при люминальном В – 84,8%, при HER2-E – 77,2%, при базальноподобном – 66,2% [23].

Тем же коллективом авторов проведено интервенционное исследование, в котором оценивали эффективность летрозолола с лапатинибом или без него у люминальных по ИГХ пациентов с метастатическим РМЖ (мРМЖ). Включали как HER2-позитивных, так и HER2-негативных пациентов, статус которых оценивали по ИГХ/ISH. Следует отметить, что в данном исследовании в группе HER2-негативных пациенты также получали лапатиниб. Среди HER2-негативного мРМЖ доля подтипа HER2-E составила 3%. В сравнении с люминальным А пациенты с люминальным В, HER2-E и базальноподобным подтипами имели худшие показатели общей выживаемости (ОВ) с увеличением риска смерти в 1,5, 2,5 и 2,4 раза соответственно. Медиана ОВ при люминальном А подтипе составила 45 мес, при люминальном В – 37 мес, при HER2-E – 16 мес, при базальноподобном – 23 мес. Подгрупповой анализ продемонстрировал, что только подтип HER2-E выигрывал в отношении увеличения медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) при добавлении лапатиниба: 6,49 мес vs 2,60 мес, отношение рисков – ОР 0,24 (95% доверительный интервал – ДИ 0,07–0,86); $p=0,006$ [25].

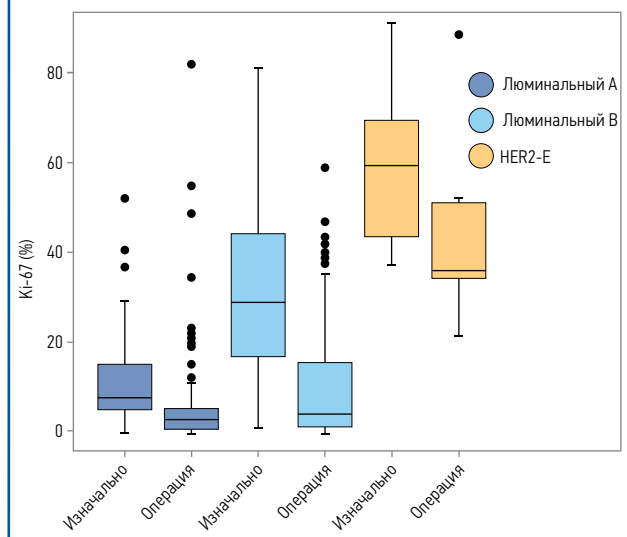
Проведен ретроспективный подгрупповой анализ исследования BOLERO-2, в которое включили 724 пациента с распространенным люминальным HER2-негативным мРМЖ. Лечение проводили экзестаном с эверолимусом или без него. Среди всех образцов опухоли 21,5% отнесены к HER2-E, причем чаще его встречали среди метастатических очагов, чем в первичной опухоли: 31,0% vs 18,7%. У пациентов с HER2-E медиана ВБП была значимо меньше, чем у больных с не-HER2-E: 5,2 мес vs 6,2 мес; $p=0,02$. Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление эверолимуса к экзестану работает хуже всего именно при HER2-E, поскольку различия в медиане ВБП оказались статистически незначимыми: 5,8 мес vs 4,1 мес; $p=0,4$ [26].

В исследовании Z1031 изучали влияние неоадъювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы в течение 4–6 мес на экспрессию Ki-67 в 377 образцах. Известно, что снижение уровня экспрессии Ki-67 на фоне проводимой неоадъювантной эндокринотерапии является благоприятным признаком при люминальных подтипах РМЖ. У небольшого числа пациентов ($n=6$) по ИГХ определен люминальный HER2-негативный и одновременно внутренний подтип HER2-E по PAM-50. Именно он оказался наименее неблагоприятным среди остальных подтипов в отношении ответа на приведенную эндокринотерапию: после ее завершения уровень Ki-67 составлял более 20% (рис. 2) [27].

Эффективность терапии ингибиторами CDK4/6 при HR+/HER2- HER2-E подтипе РМЖ

Для того чтобы ответить на вопрос о том, обладают ли ингибиторы CDK4/6 эффективностью при внутреннем HER2-E, целесообразно изучить биологический профиль опухоли и его изменение в процессе терапии. Для этого F. Braso-Maristany и соавт. (2021 г.) изучили 18 ксенотрансплантатов, полученных от пациентов с HER2-E РМЖ [28]. Оказалось, что при назначении рибоциклиба наблюдались положительная обратная связь с активацией генов эстроген-активируемого пути (таких как ESR1, PGR, FOXA1, MAPT или BLVRA) и отрицательная обратная связь с активацией генов, ассоциированных с пролиферацией (например, MKI67 или KIF2C) и HER2-E (ERBB2 или TMEM45B). Любопытно, что HER2-E,

Рис. 2. Исходные значения Ki-67 и значения Ki-67 на момент операции у пациентов с люминальными А и В, HER2-E подтипами РМЖ [27].
Fig. 2. Baseline Ki-67 values and Ki-67 values at the time of surgery in patients with luminal A and B, HER2-E subtypes of BC [27].



как и люминальные В ксенографты, отвечали на рибоциклиб с большей «глубиной», чем базальноподобные опухоли.

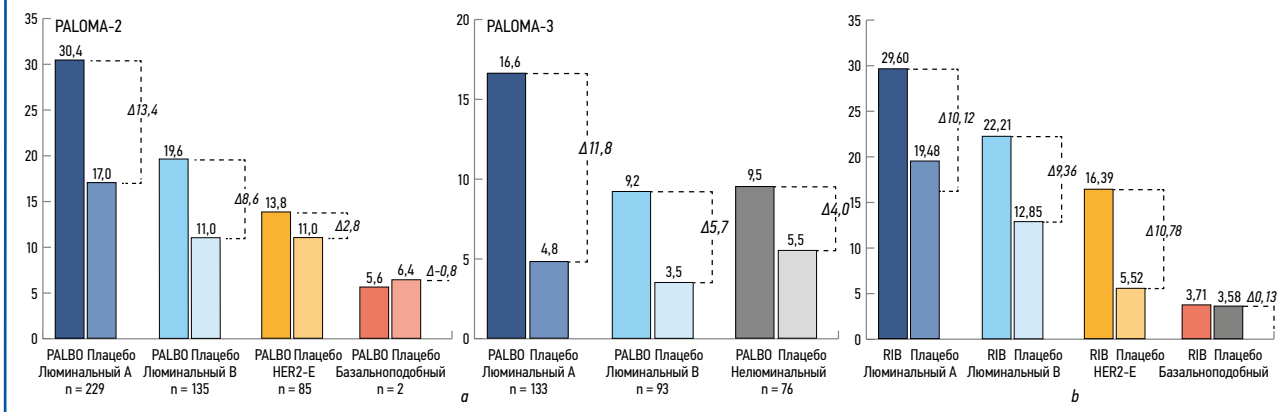
При HER2-E высокая скорость пролиферации обусловлена активацией сигнального пути HER2 (как в классических HER2-позитивных опухолях), а также нисходящих онкогенных сигнальных путей, в связи с чем применение чистой эндокринотерапии не может заблокировать прохождение опухолевой клеткой ее клеточного цикла, т.к. при HER2-E пусковым механизмом пролиферации является не только эстрогензависимый, но и HER2-опосредованный путь [29, 30]. В HER2-позитивных клетках HER2/Акт путь является негативным регулятором p57, который выступает как ингибитор CDK, что приводит к увеличению скорости пролиферации. Доклинические данные предполагают, что ингибирование CDK4/6 может быть эффективным при HER2-позитивном РМЖ или при HER2-E [31, 32]. Опубликованы отдельные данные, которые свидетельствуют об иммуномодулирующем эффекте ингибиторов CDK4/6 путем повышения экспрессии MNC1 и продукции провоспалительных цитокинов интерлейкина-2 в опухолевом микроокружении, а также увеличения экспрессии PD-L1, снижения количества регуляторных Т-клеток и увеличения количества эффекторных Т-клеток [33–35].

С учетом приведенных данных крайне любопытно интерпретировать результаты исследований по лечению HR+/HER2-HER2E подтипа РМЖ.

Исследование PALOMA-2 (летрозол ± палбоциклиб в терапии 1-й линии HR+/HER2- мРМЖ) включило в себя генетическую классификацию, которую строили на основе оценки профиля матричной РНК по данным алгоритма AIMS. У 50% пациентов выявлен внутренний люминальный А подтип ($n=229$), у 30% – люминальный В ($n=135$), у 19% – HER2-E ($n=85$), у 1% – подобный нормальным клеткам ($n=4$), у <1% ($n=2$) – базальноподобный [7].

С помощью ретроспективной оценки эффективности добавления палбоциклиба к эндокринотерапии в отношении ВБП по результатам исследований PALOMA-2 и PALOMA-3 установлено, что выигрыш в сравнении с плацебо наиболее выражен у пациентов с люминальным А подтипом: добавление палбоциклиба увеличило медиану ВБП на 13,4 мес в исследовании PALOMA-2 и на 11,8 мес в PALOMA-3 (рис. 3, а) [6, 36]. Достоверный выигрыш получен и при люминальном В подтипе: медиана ВБП увеличилась на 8,6 и 5,7 мес в исследованиях PALOMA-2 и PALOMA-3 соответственно. Однако ни в HER2-E, ни в базальноподобном подтипе не выявлено достоверных различий между группами.

Рис. 3. Разница в ВВП (мес) в зависимости от внутреннего подтипа: а – в исследованиях PALOMA-2 и PALOMA-3; б – в объединенном анализе MONALEESA [3, 6, 36].
Fig. 3. PFS differences according to internal subtype: a – in the PALOMA-2 and PALOMA-3 studies; b – in the pooled MONALEESA analysis [3, 6, 36].



В циклах исследования MONALEESA, или ML (эндокринотерапия ± рибоциклизом при HR+/HER2- мРМЖ), также изучали эффективность терапии рибоциклизом в зависимости от внутреннего подтипа РМЖ. Всего изучили 1303 образца опухоли (из них 72% – первичная опухоль, 28% – метастатический очаг), в которых провели генетическое профилирование при помощи PAM-50. Несмотря на то что выборка пациентов, чьи образцы проанализировали, была значительно меньше всей популяции больных, включенных в исследование MONALEESA (n=2066), она являлась репрезентативной, а снижение риска смерти при добавлении рибоциклиба было сопоставимо с популяцией intention-to-treat (ITT): ОР 0,76 (95% ДИ 0,67–0,86) в ITT и ОР 0,76 (95% ДИ 0,67–0,86) в «биомаркерной» группе [37].

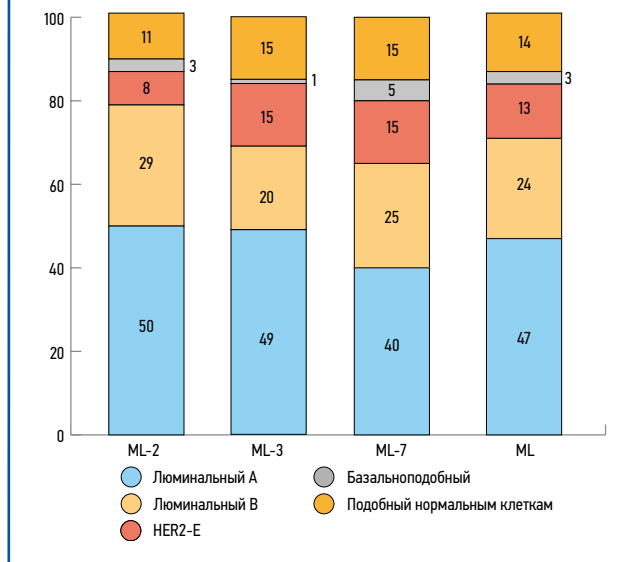
Полное распределение по внутренним подтипам в исследованиях MONALEESA представлено на рис. 4. Примечательно, что частота встречаемости HER2-E подтипа составила 8% в ML-2, 15% – в ML-3, 15% – в ML-7 (объединенный анализ – 13%) [3].

В качестве первичной конечной точки во всех исследованиях MONALEESA выбрана ВВП. Ретроспективно проведен дополнительный анализ, в котором оценивали зависимость продолжительности ВВП от внутреннего подтипа РМЖ (см. рис. 3, б). В группе «чистой» эндокринотерапии (без рибоциклиба) наименьшая медиана ВВП отмечена при базальноподобном подтипе (3,5 мес; 95% ДИ 1,87–НД) и при подтипе HER2-enriched (5,52 мес; 95% ДИ 3,12–9,17). Существенный отрыв в медиане ВВП отмечен при нормально-подобном (11,10 мес; 95% ДИ 7,39–16,56), люминальном В (12,85 мес; 95% ДИ 10,84–14,82) и люминальном А (19,48 мес; 95% ДИ 15,61–24,80) подтипах. Разница между кривыми ВВП в группе плацебо и в группе рибоциклиба наглядно отражена на рис. 5, а и б соответственно [3]. Выигрыш от добавления рибоциклиба к стандартной химиотерапии определяли во всех подтипах, за исключением базальноподобного: разница между медианами ВВП составила всего лишь 0,13 мес, что ни клинически, ни статистически не значимо. Приведенные результаты следует интерпретировать с осторожностью ввиду малого размера выборки в данной подгруппе (3%). Люминальные подтипы выигрывают 9,4–10,1 мес к ВВП (подтипы В и А соответственно), а наибольшее позитивное влияние отмечено при подтипе HER2-E – добавление рибоциклиба позволило увеличить медиану ВВП на 10,87 мес, что превышает разницу при любых других подтипах (см. рис. 5, б).

В исследованиях MONALEESA одной из конечных точек являлась оценка частоты объективного ответа (ЧОО). По данным A. Prat и соавт. (2020 г.), доложенным на SABCS, наибольшая разница между ЧОО получена между HER2-E и люминальным В подтипами, в то время как при люминальном А подтипе значимых различий не выявлено. При базальноподобном и вовсе результаты оказались хуже в группе рибоциклиба (рис. 6) [38].

Показано, что внутренние подтипы могут быть прогностическим фактором и для ОВ. Post-hoc-анализ MONALEESA показал, что значение ОВ взаимосвязано с подтипом как в группе рибоциклиба, так и в группе плацебо (p<0,0001 для обеих,

Рис. 4. Распределение образцов HR+/HER2- по внутренним подтипам в цикле исследований MONALEESA (слева направо: -2, -3, -7, объединенный анализ), % [3].
Fig. 4. Distribution of HR+/HER2- samples by internal subtypes in the MONALEESA study cycle (from left to right: -2, -3, -7, pooled analysis), % [3].

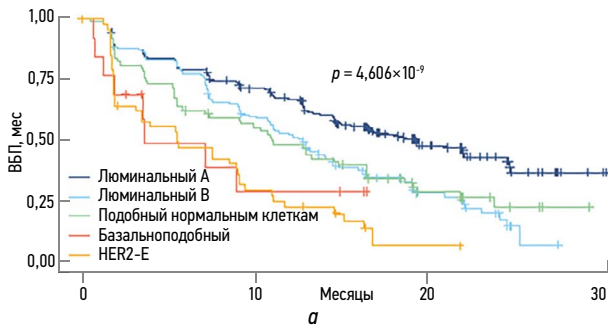


что отражено на рис. 7). В группе «чистой» эндокринотерапии наибольшая продолжительность жизни отмечена при люминальном А (54,6 мес; 95% ДИ 48,3–66,2) и люминальном В (44,9 мес; 95% ДИ 35,5–52,6) подтипах. HER2-E ассоциировался со значимо худшим значением ОВ: медиана ОВ составила 29,4 мес (95% ДИ 23,9–42,0), однако наихудший результат получен для базальноподобного подтипа – 21,2 мес (95% ДИ 12,8–НД). Схожая тенденция отмечена и в группе рибоциклиба: продолжительность жизни уменьшалась от люминального А (68,0 мес; 95% ДИ 61,5–НД), люминального В (58,8 мес; 95% ДИ 48,3–79,2) к HER2-E (40,3 мес; 95% ДИ 33,4–49,0) и к базальноподобному (19,4 мес; 95% ДИ 10,7–33,2) подтипам. При сравнении эффективности терапии в группе рибоциклиба и плацебо показано, что терапия рибоциклизом устойчиво эффективнее в отношении ОВ и наблюдалась при применении рибоциклиба в люминальном А (ОР 0,75; p=0,021), люминальном В (ОР 0,69; p=0,023) и HER2-E (ОР 0,60; p=0,018) подтипах в однофакторном анализе. Ожидается базальноподобный подтип оказался наименее прогностически благоприятным (ОР 1,89; p=0,148), а в данной подгруппе не наблюдалось эффективности относительно ОВ при добавлении рибоциклиба к эндокринотерапии, однако стоит заметить, что размер выборки был небольшим (n=30; 3% в каждой группе) [37, 39].

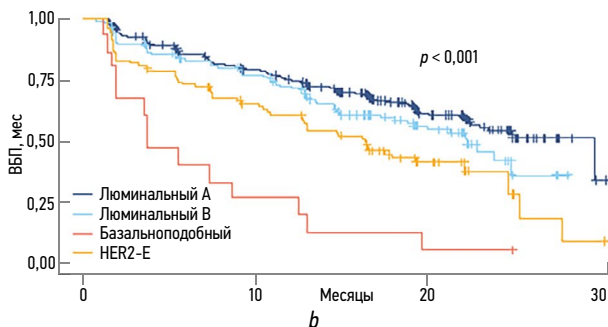
В 2021 г. на конгрессе ESMO доложены результаты ретроспективного поискового анализа, в котором оценили данные

Рис. 5. Медиана ВВП в зависимости от внутреннего подтипа PMЖ в объединенном анализе исследований MONALEESA: *a* – в группе плацебо; *b* – в группе рибоциклиба.

| | n | Явления, n | Медиана ВВП | 95% ДИ |
|-----------------------------|-----|------------|-------------|---------------------------|
| Люминальный А | 222 | 110 | 19,48 | 15,61–24,80 |
| Люминальный В | 124 | 89 | 12,85 | 10,84–14,82 |
| Подобный нормальным клеткам | 76 | 53 | 11,10 | 7,39–16,56 |
| Базальноподобный | 14 | 8 | 3,58 | 1,87 – не достигнута (НД) |
| HER2-E | 52 | 41 | 5,52 | 3,12–9,17 |



| | n | Явления, n | Медиана ВВП | 95% ДИ |
|------------------|-----|------------|-------------|------------|
| Люминальный А | 320 | 114 | 29,60 | 23,03–НД |
| Люминальный В | 154 | 66 | 22,21 | 18,79–НД |
| Базальноподобный | 16 | 14 | 3,71 | 1,91–13,0 |
| HER2-E | 95 | 56 | 16,39 | 12,71–24,6 |



141 пациента с HR+/HER2- мРМЖ, которые в 2014–2020 гг. получали в качестве терапии 1-й линии комбинацию ингибиторов CDK4/6 с эндокринотерапией [40]. Среди всех включенных пациентов образцы для последующего PAM-50-анализа были пригодны у 114. Распределение подтипов оказалось следующим: люминальный А – 33%, люминальный В – 37%, HER2-E – 17%, подобный нормальным клеткам – 8%, базальноподобный – 5%. Терапию палбоциклибом получали 48% пациентов, рибоциклибом – 46%, абемациклибом – 6%. По данным анализа, больные с HER2-E подтипом обладают в целом худшей ВВП и ОВ в сравнении с не-HER-E подтипами: медиана ВВП составила 7,4 мес vs 21,1 мес, а медиана ОВ – 30,9 мес для HER2-E, которая не достигнута в прочих подтипах.

При сравнении эффективности палбоциклиба (в данную подгруппу также включили пациентов, принимавших абемациклиб) и рибоциклиба оказалось, что у люминальных подтипов снижение риска прогрессирования или смерти оказалось сходным: для люминального А – ОР 0,88 ($p=0,821$), для люминального В – ОР 0,90 ($p=0,804$). ЧОО в объединенном люминальном подтипе была выше в группе рибоциклиба: 40,5% vs 36,8% (рис. 8, а). Для HER2-E достигнуто более выраженное различие, которое, однако, не достигло статистической значимости: ОР 0,44; $p=0,174$. Объективный ответ при этом достигнут у 42,9% пациентов на фоне терапии рибоциклибом, а в группе палбоциклиб + абемациклиб – у 25,0% (рис. 8, б).

Следует учитывать, что прямое сравнение ингибиторов CDK4/6 при HER2-E подтипе мРМЖ не проведено. Однако на конгрессе ESMO 2022 анонсировано исследование III фазы HARMONIA (NCT05207709), в котором приводится прямое

Рис. 6. ЧОО в зависимости от внутреннего подтипа PMЖ в объединенном анализе исследований MONALEESA.

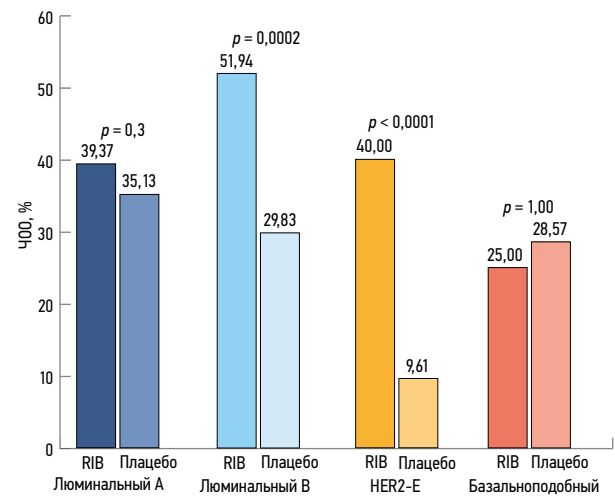
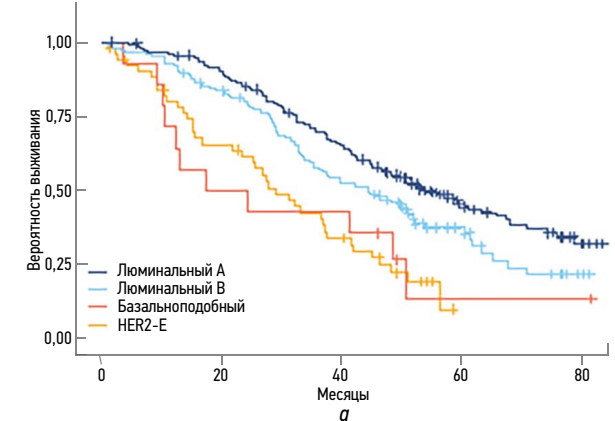


Рис. 7. Медиана ОВ (post-hoc-анализ) в зависимости от внутреннего подтипа PMЖ в объединенном анализе исследований MONALEESA: *a* – в группе плацебо; *b* – в группе рибоциклиба [37, 39].

| | абс. (%) | Явления, n | Медиана ОВ, мес | 95% ДИ |
|------------------|----------|------------|-----------------|-----------|
| Люминальный А | 222 (54) | 122 | 54,6 | 48,3–66,2 |
| Люминальный В | 124 (30) | 79 | 44,9 | 35,5–52,6 |
| HER2-E | 52 (13) | 39 | 29,4 | 23,9–42,0 |
| Базальноподобный | 14 (3) | 11 | 21,2 | 12,8–НД |



| | абс. (%) | Явления, n | Медиана ОВ, мес | 95% ДИ |
|------------------|----------|------------|-----------------|-----------|
| Люминальный А | 320 (55) | 135 | 68,0 | 61,5–НД |
| Люминальный В | 154 (26) | 75 | 58,8 | 48,3–79,2 |
| HER2-E | 95 (16) | 59 | 40,3 | 33,4–49,0 |
| Базальноподобный | 16 (3) | 14 | 19,4 | 10,7–33,2 |

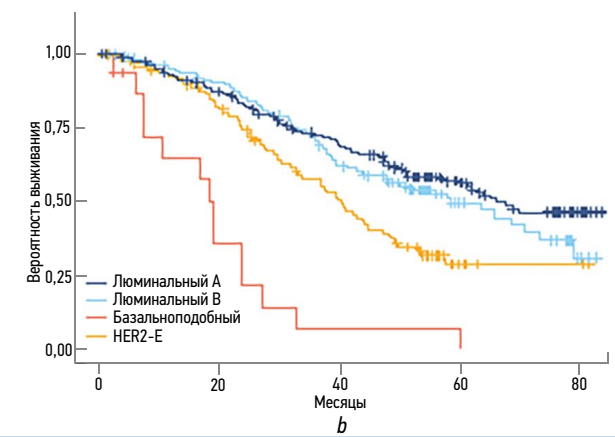
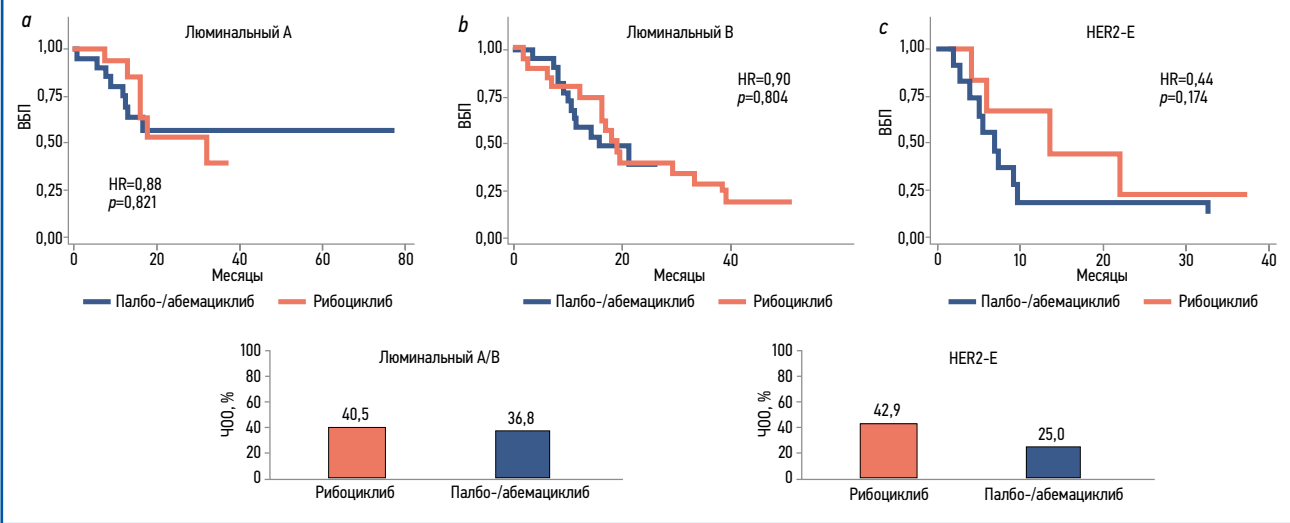


Рис. 8. Медиана ВВП и ЧОО при терапии палбоциклибом/абемациклибом и рибоциклибом для подтипов: а – люминального А; б – люминального В; с – HER2-E. Fig. 8. Median PFS and overall response rate with therapy with palbociclib/abemaciclib and ribociclib for: a – luminal A; b – luminal B; c – HER2-E subtypes.



сравнение эффективности рибоциклиба и палбоциклиба у пациентов с люминальным HER2-негативным HER2-E подтипом РМЖ [41]. Первичная конечная точка исследования – доказать, что комбинация рибоциклиба с эндокринотерапией обладает преимуществом в отношении пролонгирования ВВП у пациентов с указанным подтипом в сравнении с комбинацией с палбоциклибом. В исследование планируется набрать около 500 пациентов, набор которых стартовал в марте 2022 г. В HARMONIA предусмотрена эксплораторная когорта пациентов с люминальным HER2-негативным и базальноподобным подтипами, которые будут получать терапию паклитакселом. Размер данной когорты не predetermined, а конечная точка является исключительно поисковой с целью доказательства низкой эффективности ингибиторов CDK4/6 и гормонотерапии у таких пациентов. Промежуточный анализ запланирован во II квартале 2025 г., а финальный анализ – во II квартале 2026 г.

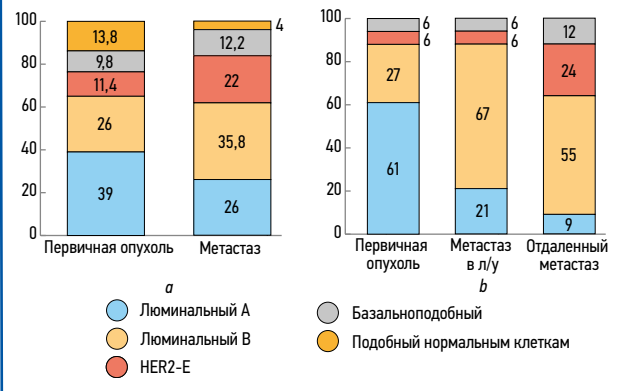
Что оценивать – первичный очаг или метастаз?

Известно, что в процессе метастазирования опухоль может изменять свой фенотип, в результате чего наблюдается расхождение классических ИГХ-подтипов между первичной опухолью и ее метастазом (например, люминальный РМЖ трансформировался в тройной негативный). Возникает вопрос о том, сохраняется ли данная дискордантность при проведении теста PAM-50? J. Cejalvo и соавт. (2017 г.) проанализировали 123 парных образца и выявили гетерогенность между первичным очагом и метастазом РМЖ (схематично отражено на рис. 9, а) [11]. Схожее исследование провели С. Jørgensen и соавт. (2021 г.) [42]. Оценивали серию образцов первичной опухоли, метастатически пораженных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, полученных у 33 пациентов. В целом изменение подтипа отмечено у 64% больных (n=21), из них 86% (n=18) эволюционировали в менее благоприятный подтип, что подтверждает результаты J. Cejalvo и соавт. (рис. 9, б).

Результаты приведенных исследований не просто оценивают частоту встречаемости того или иного внутреннего подтипа среди первичных опухолей и метастазов, но и позволяют оценить «поведение» опухоли в процессе ее эволюции. Распределение подтипов изменяется в пользу менее благоприятных при метастазировании: уменьшается доля люминального А, который, вероятно, эволюционирует в люминальный В и нормально-подобный подтипы. И напротив, среди метастазов появляется больше HER2-E и базальноподобных опухолей, что также говорит об увеличении их агрессивного потенциала.

Могла бы стать трансформация в более благоприятный подтип позитивным прогностическим фактором? Ответ на

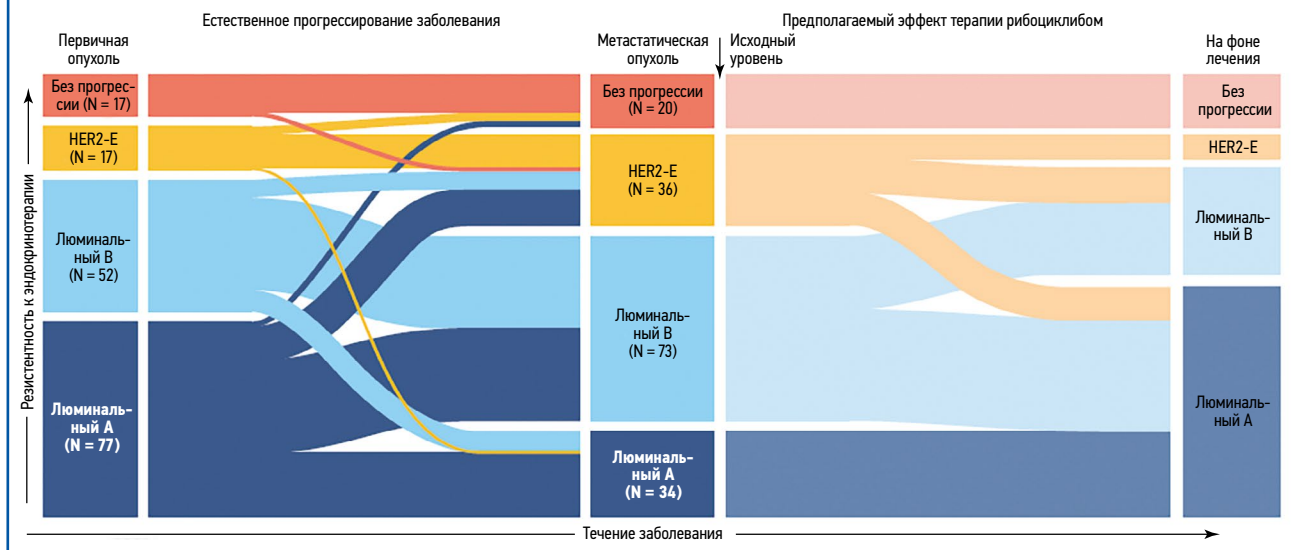
Рис. 9. Изменение внутреннего подтипа опухоли в процессе метастазирования по данным исследований, %: а – J. Cejalvo и соавт.; б – С. Jørgensen и соавт. [2, 42]. Fig. 9. Change in internal tumor subtype during metastasis according to studies, %: a – J. Cejalvo et al.; b – S. Jørgensen et al. [2, 42].



данный вопрос частично получен в несравнительном исследовании II фазы CORALLEEN, которое оценивало конверсию подтипов после проведенной предоперационной терапии при первичном операбельном (I–IIIa стадии) люминальном В HER2-негативном РМЖ [43]. В исследование включили 106 пациентов, которые были распределены в отношении 1:1 и получали либо неoadъювантную химиотерапию (4 курса в режиме AC и 12 еженедельных введений паклитаксела), либо 6 циклов рибоциклиба и эндокринотерапии. Биопсию опухоли выполняли до начала лечения, на 15-й день терапии, далее изучали операционный материал. Во 2-й группе отмечена конверсия внутренних подтипов у 92% пациентов: у 88% – в менее агрессивный люминальный А, у 4% – в HER2-E, а у 8% подтип остался люминальным В. Таким образом, результаты исследования CORALLEEN свидетельствуют о том, что у большинства пациентов с люминальным В подтипом РМЖ достигается конверсия в более благоприятный подтип при терапии комбинации рибоциклиба с летрозолом.

Анализируя результаты исследований CORALLEEN, а также J. Cejalvo и соавт., С. Jørgensen и соавт., можно утверждать, что применение рибоциклиба может способствовать изменению биологии опухоли, индуцируя переход к более благоприятному люминальному подтипу, и, соответственно, повышать чувствительность к эндокринотерапии и улучшать прогноз пациентки. На рис. 10 отражено «нормальное» развитие болезни: известно, что опухоль может менять свой подтип в процессе эволюции, однако в целом прослеживается

Рис. 10. Схематичное отражение эффекта рибосициклиба на изменение биологии опухоли. Рибосициклиб, вероятно, индуцирует переход к менее агрессивному люминальному подтипу [30].
Fig. 10. Schematic representation of the effect of ribociclib on changing tumor biology. Ribociclib probably induces a switch to a less aggressive luminal subtype [30].



тенденция к постепенному переходу к более агрессивному подтипу [30]. Добавление рибосициклиба позволяет обратить конверсию фенотипа в благоприятное направление: из более агрессивного в менее агрессивный, например часть люминальных В опухолей станут люминальными А, а часть HER2-Е – люминальными В.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что дискордантность между ИГХ-фенотипом и внутренним подтипом клинически и статистически значима. Внутренние подтипы, полученные в результате генетического профилирования, могут значимо влиять на результаты выживаемости и выступают в качестве отдельного прогностического фактора. Показано, что пациенты с HER2-Е, люминальными А и В подтипами выигрывали при добавлении рибосициклиба к эндокринотерапии с точки зрения увеличения медианы ВВП, ЧОО и медианы ОВ. При этом именно при подтипе HER2-Е выявлена особенно значимая разница между показателями, а риск снижения прогрессирования или смерти являлся наибольшим среди остальных подтипов.

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

- Russnes HG, Lingjærde OC, Børresen-Dale AL, Caldas C. Breast Cancer Molecular Stratification: From Intrinsic Subtypes to Integrative Clusters. *Am J Pathol*. 2017;187(10):2152–62. DOI:10.1016/j.ajpath.2017.04.022
- Cejalvo JM, Pascual T, Fernández-Martínez A, et al. Clinical implications of the non-luminal intrinsic subtypes in hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;67:63–70. DOI:10.1016/j.ctrv.2018.04.015
- Prat A, Chaudhury A, Solovieff N, et al. Correlative Biomarker Analysis of Intrinsic Subtypes and Efficacy Across the MONALEESA Phase III Studies. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1458–67. DOI:10.1200/JCO.20.02977
- Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160–7. DOI:10.1200/JCO.2008.18.1370
- Paquet ER, Hallett MT. Absolute assignment of breast cancer intrinsic molecular subtype. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(1):357. DOI:10.1093/jnci/dju357
- Turner NC, Liu Y, Zhu Z, et al. Cyclin E1 Expression and Palbociclib Efficacy in Previously Treated Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1169–78. DOI:10.1200/JCO.18.00925
- Finn RS, Liu Y, Zhu Z, et al. Biomarker Analyses of Response to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition and Endocrine Therapy in Women with Treatment-Naive Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(1):110–21. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-0751
- Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1688–98. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-0432
- Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol*. 2011;24(2):157–67. DOI:10.1038/modpathol.2010.200
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61–70. DOI:10.1038/nature11412
- Cejalvo JM, Martínez de Dueñas E, Galván P, et al. Intrinsic Subtypes and Gene Expression Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res*. 2017;77(9):2213–21. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-2717
- Godoy-Ortiz A, Sanchez-Muñoz A, Chica Parrado MR, et al. Deciphering HER2 Breast Cancer Disease: Biological and Clinical Implications. *Front Oncol*. 2019;9:1124. DOI:10.3389/fonc.2019.01124
- Prat A, Carey LA, Adamo B, et al. Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8). DOI:10.1093/jnci/dju152
- Ferrari A, Vincent-Salomon A, Pivot X, et al. A whole-genome sequence and transcriptome perspective on HER2-positive breast cancers. *Nat Commun*. 2016;7:12222. DOI:10.1038/ncomms12222

15. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82. DOI:10.1126/science.3798106
16. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist*. 2002;7(Suppl. 4):2-8. DOI:10.1634/theoncologist.7-suppl_4-2
17. Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest*. 2011;121(10):3786-8. DOI:10.1172/JCI60534
18. Kim HK, Park KH, Kim Y, et al. Discordance of the PAM50 Intrinsic Subtypes Compared with Immunohistochemistry-Based Surrogate in Breast Cancer Patients: Potential Implication of Genomic Alterations of Discordance. *Cancer Res Treat*. 2019;51(2):737-47. DOI:10.4143/crt.2018.342
19. Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist*. 2015;20(5):474-82. DOI:10.1634/theoncologist.2014-0372
20. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3366-73. DOI:10.1200/JCO.2011.35.0868
21. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-52. DOI:10.1200/JCO.2014.55.5730
22. Perez EA, Ballman KV, Mashadi-Hossein A, et al. Intrinsic Subtype and Therapeutic Response Among HER2-Positive Breast Tumors from the NCCTG (Alliance) N9831 Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(2). DOI:10.1093/jnci/djw207
23. Prat A, Parker JS, Fan C, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol*. 2012;23(11):2866-73. DOI:10.1093/annonc/mds080
24. Lesurf R, Griffith OL, Griffith M, et al. Genomic characterization of HER2-positive breast cancer and response to neoadjuvant trastuzumab and chemotherapy—results from the ACOSOG Z1041 (Alliance) trial. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1070-7. DOI:10.1093/annonc/mdx048
25. Prat A, Cheang MC, Galván P, et al. Prognostic Value of Intrinsic Subtypes in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Treated With Letrozole With or Without Lapatinib. *JAMA Oncol*. 2016;2(10):1287-94. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.0922
26. Prat A, Brase JC, Cheng Y, et al. Everolimus plus Exemestane for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A PAM50 Intrinsic Subtype Analysis of BOLERO-2. *Oncologist*. 2019;24(7):893-900. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0407
27. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype—ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2342-9. DOI:10.1200/JCO.2010.31.6950
28. Brasó-Maristany F, Palafox M, Monserrat L, et al. 16P Understanding the biologic determinants of ribociclib efficacy in breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32:21-36. DOI:10.1016/j.annonc.2021.03.030
29. Portman N, Alexandrou S, Carson E, et al. Overcoming CDK4/6 inhibitor resistance in ER-positive breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(1):R15-30. DOI:10.1530/ERC-18-0317
30. Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis*. 2018;5(2):77-106. DOI:10.1016/j.gendis.2018.05.001
31. Witkiewicz AK, Cox D, Knudsen ES. CDK4/6 inhibition provides a potent adjunct to Her2-targeted therapies in preclinical breast cancer models. *Genes Cancer*. 2014;5(7-8):261-72. DOI:10.18632/genescancer.24
32. Piezzo M, Cocco S, Caputo R, et al. Targeting Cell Cycle in Breast Cancer: CDK4/6 Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18). DOI:10.3390/ijms21186479
33. Zhang J, Bu X, Wang H, et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via ubiquitin 3-SPOP to control cancer immune surveillance. *Nature*. 2018;553(7686):91-5. DOI:10.1038/nature25015
34. Laphanuwat P, Jirawatnotai S. Immunomodulatory Roles of Cell Cycle Regulators. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:23. DOI:10.3389/fcell.2019.00023
35. Chaikovskiy AC, Sage J. Beyond the Cell Cycle: Enhancing the Immune Surveillance of Tumors Via CDK4/6 Inhibition. *Mol Cancer Res*. 2018;16(10):1454-7. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-18-0201
36. Finn R, Liu Y, Martin M, et al. Abstract P2-09-10: Comprehensive gene expression biomarker analysis of CDK 4/6 and endocrine pathways from the PALOMA-2 study. *Cancer Res*. 2018;78:P2-09-10. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS17-P2-09-10
37. Carey L, Solovieff N, Andre F, O'Shaughnessy J. GS2-00. Correlative analysis of overall survival by intrinsic subtype across the MONALEESA-2, -3, and -7 studies of ribociclib + endocrine therapy in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas. 2021.
38. Prat A, Chaudhury A, Solovieff N, et al. Abstract GS1-04: Correlative biomarker analysis of intrinsic subtypes and efficacy across the MONALEESA Phase III studies. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas. 2020.
39. Jacobson A. Ribociclib Improves Overall Survival in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Across Common Genomic and Clinical Subtypes. *Oncologist*. 2022;27(Suppl. 1):S11-2. DOI:10.1093/oncolo/oyac010
40. Martínez OS, Tolosa P, Sánchez De Torre A, et al. 23P CDK4/6 inhibition and endocrine therapy (ET) in the HER2-enriched subtype (HER2-E) in hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC): a retrospective analysis of real-world data. *Ann Oncol*. 2021;32:21-36. DOI:10.1016/j.annonc.2021.03.037
41. Pascual T, Stover DG, Thuerigen A, et al. 272TIP HARMONIA SOLTI-2101 / AFT-58: A head-to-head phase III study comparing ribociclib (RIB) and palbociclib (PAL) in patients (pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative/HER2-enriched (HR+/HER2-/HER2-E) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol*. 2022;33:S662. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.1856
42. Jørgensen CLT, Larsson AM, Forsare C, et al. PAM50 Intrinsic Subtype Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer Show a Significant Shift toward More Aggressive Subtypes with Prognostic Implications. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7). DOI:10.3390/cancers13071592
43. Prat A, Saura C, Pascual T, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):33-43. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30786-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Иммуногистохимические факторы прогноза иммунотерапии метастатической меланомы

Л.В. Оганесян^{1,2}, Л.Э. Завалишина¹, Н.А. Огнерубов³, Ю.В. Косталанова^{4,5}, А.Е. Орлов⁴⁻⁶, И.В. Поддубная¹

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

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

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

⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

⁵ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;

⁶Министерство здравоохранения Самарской области, Самара, Россия

Аннотация

Введение. Иммунотерапия (ИТ) с применением анти-PD-1-препаратов становится стандартным методом лечения пациентов с метастатической меланомой. Однако ингибиторы контрольных точек иммунного ответа эффективны только у части пациентов, при этом исследований, направленных на изучение биологических маркеров и их корреляции с клинической эффективностью, недостаточно для того, чтобы делать однозначные выводы.

Цель. Улучшение результатов 1-й линии терапии диссеминированной меланомы на основании выявления клинических и иммуногистохимических предикторов эффективности ИТ.

Материалы и методы. Проанализированы данные 130 пациентов, которые по поводу диссеминированной меланомы в период с 2017 по 2024 г. получали лекарственное лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ниволумаб или пролголимаб) в 1-й линии.

Результаты. Положительная динамика отмечена у 24 (18,4% пациентов): полный ответ наблюдался у 18 (13,8%) пациентов, частичный – у 6 (4,6%), стойкая стабилизация отмечена у 71 (54,6%) пациента. Прогрессирование процесса отмечено у 31 (24%) больного. Летальный исход наступил в 4 (3%) случаях при ИТ пролголимабом в связи с прогрессированием заболевания. Двухлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) на фоне ИТ составила 53% (95% доверительный интервал – ДИ 42–67), $p=0,63$; медиана общей выживаемости не достигнута. При иммуногистохимическом исследовании у 47 (63,5%) пациентов наблюдалось преобладание инфильтрации опухоли CD8-лимфоцитами над CD4 независимо от вида ИТ: 2-летняя БРВ – 82% (95% ДИ 70–96) по сравнению с 13% (95% ДИ 2,7–64) при отсутствии преобладания CD8 над CD4, $p=0,0001$; медиана БРВ не достигнута при преобладании инфильтрации опухоли CD8-лимфоцитами над CD4 по сравнению с другой группой – 7,6 мес при отсутствии этой характеристики (95% ДИ 5,8–0), $p=0,001$. Перитуморальное расположение иммунного лимфоидного инфильтрата наблюдалась у всех 74 (100%) пациентов, а интратуморальное расположение выявлено реже – у 52 (70%) больных. При наличии одновременно и пери- и интратуморального расположения иммунного инфильтрата 2-летняя БРВ составила 83% (95% ДИ 70–98) по сравнению с группой пациентов, у которых не выявлено интратуморальное расположение – 5,5% (95% ДИ 0,8–36), $p<0,0001$. Экспрессия уровня лиганда программированной клеточной смерти 1 (PD-L1) $>10\%$ установлена нами у 47 (63,5%) наблюдениях. При наличии такого уровня экспрессии PD-L1 однолетняя БРВ равна 91% (95% ДИ 83–100) по сравнению с 29% (95% ДИ 15–57) при меньшем уровне экспрессии PD-L1, $p<0,0001$; медиана БРВ не достигнута, а во 2-й группе БРВ составляет только 6,6 мес. При наличии уровня PD-L1 $>10\%$ 2-летняя БРВ была высокой и составила 78% (95% ДИ 63–100), $p<0,0001$.

Заключение. На основании полученных результатов исследования можно предполагать, что такие иммуногистохимические характеристики, как уровень экспрессии PD-L1 $>10\%$, одновременное наличие пери- и интратуморальной лимфоидной инфильтрации опухоли и преобладание CD8 над CD4 могут рассматриваться как предикторы эффективности ИТ с использованием ниволумаба и пролголимаба.

Ключевые слова: метастатическая меланома, иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, TILs, лиганд программированной клеточной смерти, PD-1, ниволумаб, пролголимаб

Для цитирования: Оганесян Л.В., Завалишина Л.Э., Огнерубов Н.А., Косталанова Ю.В., Орлов А.Е., Поддубная И.В. Иммуногистохимические факторы прогноза иммунотерапии метастатической меланомы. Современная Онкология. 2024;26(2):190–196. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202803

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Оганесян Лиана Вацагановна** – аспирант каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: liana15.94@mail.ru

Завалишина Лариса Эдуардовна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО, член Российского общества патолого-анатомов

Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии и урологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; SPIN-код: 3576-3592

Косталанова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии ФГБОУ ВО СамГМУ, зав. химиотерапевтическим отд-нием №2 ГБУЗ СОКОД

✉ **Liana V. Oganessian** – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: liana15.94@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7564-7472

Larisa E. Zavalishina – D. Sci. (Biol.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0677-7991

Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Prof., Cand. Sci. (Law), Penza Institute for Further 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

Liulia V. Kostalanova – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0001-7395-0136

Immunohistochemical factors of prognosis of immunotherapy for metastatic melanoma: A prospective and retrospective study

Liana V. Oganessian^{1,2}, Larisa E. Zavalishina¹, Nikolai A. Ognerubov³, Iuliia V. Kostalanova^{4,5}, Andrey E. Orlov⁴⁻⁶, Irina V. Poddubnaya¹

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

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia;

⁴Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁵Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia;

⁶Ministry of Healthcare of Samara Region, Samara, Russia

Abstract

Introduction. Anti-PD-1 immunotherapy (IT) is becoming the standard treatment for patients with metastatic melanoma. However, immune checkpoint inhibitors are only effective in a fraction of patients, and studies examining biological markers and their correlation with clinical efficacy are insufficient to draw unambiguous conclusions.

Aim. To improve the outcomes of the first-line therapy for disseminated melanoma based on identifying clinical and immunohistochemical predictors of IT efficacy.

Materials and methods. Data from 130 patients who were treated with immune checkpoint inhibitors (nivolumab or prolololimab) in the first-line therapy for disseminated melanoma between 2017 and 2024 were analyzed.

Results. Improvement was observed in 24 patients (18.4%): complete response in 18 patients (13.8%), partial response in 6 (4.6%), and stabilization in 71 (54.6%) patients. Progression was reported in 31 (24%) patients. Death occurred in 4 (3%) cases during IT with prolololimab due to disease progression. The two-year disease-free survival (DFS) during IT was 53% (95% confidence interval [CI] 42–67), $p=0.63$; the median 2-year overall survival was not reached. In the immunohistochemical study, 47 (63.5%) patients had a predominance of tumor infiltration with CD8 lymphocytes over CD4, regardless of the IT type: 2-year DFS 82% (95% CI 70–96) vs 13% (95% CI 2.7–64) in the absence of CD8 predominance over CD4, $p=0.0001$; the median DFS was not reached in patients with the predominance of CD8 lymphocytes tumor infiltration over CD4 compared to the other group – 7.6 months in the absence of this feature (95% CI 5.8–0), $p=0.001$. The peritumoral location of the immune lymphoid infiltrate was observed in all 74 (100%) patients, and the intratumoral location was less common (52 patients, 70%). In the presence of both peri- and intratumoral location of the immune infiltrate, the 2-year DFS was 83% (95% CI 70–98) compared to the group of patients in whom no intratumoral location was detected – 5.5% (95% CI 0.8–36), $p<0.0001$. The expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) level $>10\%$ was observed in 47 (63.5%) patients. With this level of PD-L1 expression, the one-year DFS was 91% (95% CI 83–100) compared to 29% (95% CI 15–57) with a lower level of PD-L1 expression, $p<0.0001$; the median DFS is reached, and in the group 2, DFS was only 6.6 months. In the case of PD-L1 $>10\%$, the 2-year DFS was high at 78% (95% CI 63–100), $p<0.0001$.

Conclusion. Based on the study's results, it can be assumed that immunohistochemical characteristics such as a PD-L1 expression level $>10\%$, the simultaneous presence of peri- and intratumoral lymphoid tumor infiltration, and the predominance of CD8 over CD4 can be considered predictors of IT efficacy with nivolumab and prolololimab.

Keywords: metastatic melanoma, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, tumor-infiltrating lymphocytes, TILs, programmed cell death ligand, PD-1, nivolumab, prolololimab

For citation: Oganessian LV, Zavalishina LE, Ognerubov NA, Kostalanova IuV, Orlov AE, Poddubnaya IV. Immunohistochemical factors of prognosis of immunotherapy for metastatic melanoma: A prospective and retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):190–196. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202803

Введение

Меланома – это злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, возникающая из меланоцитов – пигментных клеток кожи [1, 2]. Первичная опухоль (меланома) может возникнуть в любом из органов с разной частотой. Опухоль чаще локализуется в коже, реже – в сетчатке глаза, слизистых оболочках [3, 4].

Меланома характеризуется высокой агрессивностью течения, ранним возникновением отдаленных гематогенных

метастазов, крайне неблагоприятным прогнозом и резистентностью к стандартной цитостатической терапии [5].

Заболеваемость меланомой в России (по состоянию на начало 2022 г.) составляет 5–7 человек на 100 тыс. населения. В ряде стран Запада этот показатель в 2–3 раза выше. В Российской Федерации в 2022 г. меланома кожи (МК) выявлена у 12 071 человека (на 2000 человек больше, чем в 2020 г.) с некоторым преобладанием женщин: мужчин – 4722, женщин – 7349. В структуре общей заболеваемости злокачественными

Информация об авторах / Information about the authors

Орлов Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общественного здоровья и здравоохранения Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ, глав. врач ГБУЗ СОКОД, гл. внештат. онколог Министерства здравоохранения Самарской области

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

Andrey E. Orlov – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Healthcare of Samara Region. ORCID: 0000-0001-6145-3343

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

новообразованиями МК в 2022 г. среди мужчин составляет 1,7%, среди женщин – 2,2%. Летальность от меланомы в 2022 г. составила 1637 среди мужчин и 1770 среди женщин. Средний возраст умерших – 66,1 года (оба пола); мужчины – 64,7 года, женщины – 67,5 года [6].

Мнения о существовании единого этиологического фактора для развития меланомы сегодня не существует. Основной причиной возникновения меланомы считается воздействие на кожу ультрафиолетового излучения типа В (длина волны 290–320 нм) и типа А (длина волны 320–400 нм) [7, 8].

Появление противоопухолевых препаратов целенаправленного действия (таргетной терапии) при наличии в опухоли мишени, определяемой молекулярно-генетическими методами (мутации в гене *BRAF*), и иммунологических агентов – ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ, анти-PD-1, анти-CTLA-4-ингибиторов) значительно улучшило результативность лечения метастатической меланомы (ММ). Несмотря на понимание механизма действия ИКТИ в литературе не существует однозначного мнения о выраженности терапевтического эффекта в зависимости от степени экспрессии лиганда программированной клеточной смерти (PD-L) PD-L1/PD-L2 на опухолевых клетках [8, 9, 10].

По данным мировых исследований, при МК опухолевая ткань в большинстве случаев имеет следующие особенности: определяется высокая инфильтрация иммунокомпетентными клетками, отмечается уникальность опухолевого микроокружения, выявляется иммуногенность и высокая мутационная нагрузка. В связи с этим внедрение в практику нового варианта иммунотерапии (ИТ) ИКТИ позволило достичь улучшения показателей непосредственной эффективности и отдаленных результатов терапии метастатической МК [11]. Это позволяет обоснованно считать, что более детальное изучение клеточного состава опухоли, выраженности и распределения в опухоли инфильтрации иммунокомпетентными клетками и других особенностей будет способствовать выявлению потенциальных факторов благоприятного и неблагоприятного прогноза МК, что имеет большое значение для клинической практики.

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (tumor infiltrating lymphocytes – TILs) – один из источников аутологичных цитотоксических Т-клеток для реализации адаптивной ИТ, уже показавшей высокую значимость в оценке эффективности лечения ММ, и могут являться одним из потенциальных биомаркеров прогноза течения данного заболевания. Благодаря разнообразному клеточному составу TILs они могут и подавлять рост опухоли, и способствовать прогрессированию путем селекции иммунорезистентных клонов или посредством создания в микроокружении опухоли условий, способствующих ее росту [12, 13]. TILs представлены в основном Т-лимфоцитами и в меньшей степени В-лимфоцитами и натуральными клетками-киллерами (NK) [14]. В настоящее время известны многочисленные субпопуляции TILs. Т-лимфоциты в основном включают следующие подтипы: CD8⁺ – цитотоксические Т-лимфоциты, CD4⁺ – Т-хелперные лимфоциты, CD45RO⁺ – Т-клетки памяти, регуляторные клетки FOXP3⁺ и т.д.

CD8⁺ – цитотоксические Т-лимфоциты – обладают противоопухолевой цитолитической активностью, а CD4⁺ – Т-хелперные клетки, включая FOXP3⁺ (регуляторные Т-лимфоциты), наоборот, подавляют естественный противоопухолевый иммунный ответ, нарушая представление антигена, активность и цитотоксичность других иммунных клеток, тем самым способствуя росту опухоли и развитию иммунной толерантности [3]. Точная роль В-лимфоцитов и NK-клеток до сих пор четко не определена, и трактовка их функции противоречива [12, 14].

Ф. Páras и соавт. в исследовании пришли к выводу о том, что уровень CD8⁺ TILs в первичных опухолях МК имел взаимосвязь с повышенной выживаемостью (в когорте из 47 пациентов). При стратификации пациентов на основе уровня инфильтрации Т-клеток CD8⁺ отмечено, что 5-летняя общая выживаемость для групп с высокой, умеренной и низкой

инфильтрацией существенно различалась и составила 78, 44 и 25% соответственно [15]. Ф. Maibach и соавт. в 2011 г. в исследовании с более представительной когортой (более чем 180 образцов первичной МК) не обнаружили никакой корреляции между наличием CD8⁺ TILs и выживаемостью пациентов [16]. Таким образом, эти исследования наглядно демонстрируют противоречивость мнений исследователей и сложность определения истинной прогностической значимости CD8⁺ TILs с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

Расположение иммунного инфильтрата (ИИ) может быть интратуморальным, стромальным или перитуморальным. Как интратуморальные, так и перитуморальные лимфоциты могут быть оценены и проанализированы на предмет корреляции с различными клиническими параметрами и могут послужить биологическим маркером эффективности терапии при ММ [17].

Биологическая и клиническая значимость исследования интра- и перитуморальной инфильтрации TILs обсуждалась в нескольких исследованиях, однако единых данных для использования в клинической практике до сих пор не получено, поэтому этот вопрос беспорно является предметом изучения.

Исследования показали, что при МК наличие внутриопухолевых лимфоцитов, как правило, является положительным прогностическим фактором. Однако изучение отдельных популяций с использованием таких антител, как CD3 или CD8, или активированных Т-клеток, может дать противоречивые результаты в меньших когортах пациентов [18].

В исследовании W. Fridman и соавт. проанализированы данные 200 ранее опубликованных исследований при опухолях различного гистогенеза, чтобы получить полное представление о прогностической ценности основных подмножеств иммунных лимфоидных клеток. Подчеркнуто, что при меланоме, по сравнению с другими опухолями, такими как колоректальный рак и рак молочной железы, отмечается несомненная недостаточность количества исследований с данными о прогностической роли подмножества лимфоцитов. Тем не менее отмечено, что в то время как наличие инфильтрации Т-клетками (CD3⁺, CD8⁺, CD4⁺) и В-клетками (CD20⁺) ассоциируется с благоприятным прогнозом, инфильтрация FOXP3⁺ T_{reg} связана с ухудшением прогноза [16, 19].

В 2014 г. Р. Tumeš и соавт. изучили биопсионный материал ММ (нескольких анатомических участков) до и после лечения у 46 пациентов, получавших пембролизумаб [16, 20]. Авторы смогли показать, что экспрессия CD8⁺ Т-клеток на опухолевых клетках может рассматриваться как маркер для прогнозирования положительного ответа на пембролизумаб. Более того, исследователями установлено, что при эффективности ИТ пембролизумабом отмечается увеличение CD8⁺ TIL по сравнению с исходным [20], с одной стороны. С другой стороны, наличие инфильтрации CD4⁺ Т-клетками не показало прогностически значимых результатов при положительном ответе на пембролизумаб. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения с целью подтверждения мнения о том, что TILs может служить эффективным биомаркером при ИТ.

В настоящее время как в России, так и в мире исследования, где изучалась взаимосвязь между TILs/CD8⁺ Т-клетками/CD4⁺ Т-клетками и ответом на терапию различными ИКТИ при ММ, очень мало.

А. Daud и соавт. в исследовании при подгрупповом анализе пациентов с ММ, получавших терапию пембролизумабом или ниволумабом, доказали положительную корреляцию между высоким уровнем CD8⁺ Т-клеток и высокой экспрессией CTLA-4 и PD-1 [21]. Показано, что экспрессия Т-клеток CTLA-4, PD-1, CD8⁺ не зависит от анатомической локализации меланомы или предыдущей терапии, а лечение антителами против PD-1 привело к увеличению частоты внутриопухолевой инфильтрации CD8⁺ Т-клетками с одновременным снижением количества внутриопухолевых CD4⁺ Т-клеток [21]. Кроме того, T_{reg} (определяемый как CD4⁺, FOXP3, CTLA-4) не

был определенно связан с клиническими реакциями, а лечение антителами против PD-1 привело к увеличению количества CD8⁺ Т-клеток [21]. Эти результаты совпадают с данными другого исследования, где P. Tumei и соавт. показали, что исходное количество клеток CD8⁺ TILs коррелировало с позитивным клиническим ответом на терапию анти-PD-1 [20].

Эти исследования показывают, что, хотя уровень CD8⁺ TILs является ключевым биомаркером для ответа на терапию ИКТИ, оценка поверхностных маркеров, таких как CTLA-4 и PD-1, или функциональных молекул, таких как Granzyme B, может идентифицировать подмножества CD8⁺ TILs с улучшенным потенциалом прогнозирования ответа на терапию ИКТИ.

Сейчас для лечения ММ в РФ зарегистрированы несколько иммунопрепаратов (ИП) и их комбинаций: анти-PD-1 – ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб и комбинация анти-PD-1 с анти-CTLA-4 – ниволумаб + ипилимумаб [1].

PD-1 – это белковый рецептор – контрольная точка иммунного ответа, который ограничивает активность Т-лимфоцитов. Опухолевые клетки могут использовать сигнальный путь PD-1 для ингибирования Т-клеточного иммунного ответа. Несмотря на многочисленные исследования по изучению эффективности ИТ и уровня экспрессии PD-1, в настоящий момент нет конкретных данных о корреляции уровня экспрессии PD-1 и результативности ИТ.

Исследования, где сравнивалась эффективность и безопасность ИП при ММ, многочисленны, однако они не отвечают однозначно на вопрос о прогностическом значении уровня экспрессии PD-1 и лимфоидной инфильтрации опухоли основными представителями иммунных лимфоидных клеток.

Цель исследования – улучшение результатов 1-й линии терапии диссеминированной меланомы на основании выявления клинических и ИГХ-предикторов эффективности ИТ.

Материалы и методы

Нами проанализированы данные 130 пациентов, которые по поводу диссеминированной меланомы в период с 2017 по 2024 г. получали лекарственное лечение ИКТИ в 1-й линии. В 1-й группе терапия пролголимабом (1 мг/кг 1 раз в 2 недели) проведена 60 пациентам; во 2-й группе ниволумаб (240 мг 1 раз в неделю или 480 мг 1 раз в 4 недели) получали 70 пациентов. Средний возраст пациентов – 64 (18–92) года, из них 56 (43%) мужчин и 74 (57%) женщины.

У подавляющего числа пациентов – 124 (95%) – первичная опухоль локализовалась на коже, у 6 (5%) больных – в слизистых оболочках. При молекулярно-генетическом исследовании у 30 (23%) пациентов из 130 выявлена мутация V600E в BRAF.

Общее состояние по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) было в пределах 0–2 во всех наблюдениях: ECOG-0 – у 9 пациентов, ECOG-1 – у 116, ECOG-2 – у 5 больных. Уровень лактатдегидрогеназы повышен у 32 (25%) пациентов. ИТ проводили в том числе и пациентам с коморбидностью (наличие таких сопутствующих заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь – артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, трофическая язва стопы, нефросклероз, хроническая почечная недостаточность, гепатит С; табл. 1.

Клиническая картина отягощена наличием метастазов в головной мозгу у 6 (9%) пациентов. Чаще всего наблюдались метастазы в легких – у 43 (31%) больных, печени – у 14 (21,7%) пациентов (табл. 2). Узловая форма меланомы наблюдалась у 40 исследуемых.

ИГХ-исследования проведены 74 пациентам, где оценивался уровень экспрессии PD-L1, CD4 и CD8, а также наличие интра- и перитуморальной инфильтрации лимфоцитами.

Для определения экспрессии CD4 и CD8 в исследовании использованы:

- антитело CD4 (SP35) VENTANA, система визуализации UltraView Universal Alkaline Phosphatase Red (AP Red) Detection Kit VENTANA;

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients

| Параметр | Группы/препарат | | | | |
|----------------------------|------------------|----|--------------------|----|-------|
| | ниволумаб (n=70) | | пролголимаб (n=60) | | |
| | абс. | % | абс. | % | |
| Пол | Женский | 40 | 57,1 | 34 | 56,7 |
| | Мужской | 30 | 42,9 | 26 | 43,3 |
| | Всего | 70 | 100,0 | 60 | 100,0 |
| ECOG | 0 | 6 | 8,6 | 3 | 5,0 |
| | 1 | 63 | 90,0 | 53 | 88,3 |
| | 2 | 1 | 1,4 | 4 | 6,7 |
| | Всего | 70 | 100,0 | 60 | 100,0 |
| Артериальная гипертензия | Да | 35 | 50,0 | 29 | 48,3 |
| | Нет | 35 | 50,0 | 31 | 51,7 |
| | Всего | 70 | 100,0 | 60 | 100,0 |
| Сахарный диабет | Да | 7 | 10,0 | 7 | 11,7 |
| | Нет | 63 | 90,0 | 53 | 88,3 |
| | Всего | 70 | 100,0 | 60 | 100,0 |
| Ишемическая болезнь сердца | Да | 7 | 10,0 | 12 | 20,0 |
| | Нет | 63 | 90,0 | 48 | 80,0 |
| | Всего | 70 | 100,0 | 60 | 100,0 |
| PD-L1 > 10% | Да | 28 | 75,7 | 19 | 51,4 |
| | Нет | 9 | 24,3 | 18 | 48,6 |
| | Всего | 37 | 100,0 | 37 | 100,0 |
| Мутация гена BRAF | Да | 16 | 22,9 | 14 | 23,3 |
| | Нет | 54 | 77,1 | 46 | 76,7 |
| | Всего | 70 | 100,0 | 60 | 100,0 |
| Уровень инвазии по Кларку | 2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| | 3 | 9 | 27,3 | 9 | 45,0 |
| | 4 | 17 | 51,5 | 10 | 50,0 |
| | 5 | 7 | 21,2 | 1 | 5,0 |
| | Всего | 33 | | 20 | |
| Лактатдегидрогеназа | ≤ ВГН | 56 | 65 | 42 | 70 |
| | > ВГН | 14 | 35 | 18 | 30 |
| | Всего | 70 | | 60 | |

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы.

- антитело CD8 (SP57) VENTANA, система визуализации UltraView Universal Alkaline Phosphatase Red (AP Red) Detection Kit VENTANA.

Определение уровня экспрессии PD-L1 проведено с антителом PD-L1 (SP263) Assay VENTANA и системой визуализации OptiView DAB IHC Detection Kit VENTANA.

ИГХ-исследования проводили в автоматизированном режиме по стандартным протоколам на автоматическом иммунофлуоресцентном оборудовании Ventana BenchMark ULTRA.

Для оценки уровня экспрессии CD4 и CD8 использовано определение площади, которую занимают позитивно окрашенные клетки, относительно всей площади опухоли, выраженное в процентах.

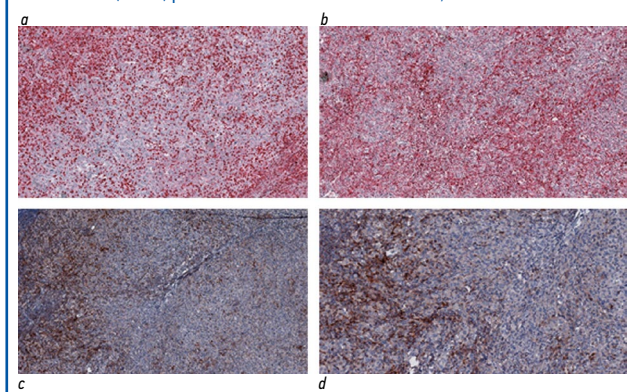
Для оценки экспрессии PD-L1 учитывались клетки опухоли с наличием полного или частичного окрашивания клеточных мембран любой интенсивности. Определяли количество таких позитивных клеток относительно общего

Таблица 2. Гематогенные метастазы
Table 2. Hematogenous metastasis

| Параметр | Группа/препарат | | | |
|---------------|-----------------|-------|-------------|-------|
| | ниволумаб | | пролголимаб | |
| | абс. | % | абс. | % |
| Печень | 7 | 10,0 | 7 | 11,7 |
| Легкие | 22 | 31,4 | 21 | 35,0 |
| ЦНС | 4 | 5,7 | 2 | 3,3 |
| Кости | 6 | 8,6 | 7 | 11,7 |
| Почки | 1 | 1,4 | 1 | 1,7 |
| Селезенка | 2 | 2,9 | 3 | 5,0 |
| Другие органы | 19 | 27,1 | 21 | 35,0 |
| Всего | 70 | 100,0 | 60 | 100,0 |

Рис. 1. ИГХ-реакция с антителами: а – к CD8 в меланоме, об.х10; б – к CD4 в меланоме, об.х10; с – к PD-L1 (SP263) положительная реакция в 65% клеток опухоли, об.х10; д – к PD-L1 (SP263) положительная реакция в 65% клеток опухоли, об.х20.

Fig. 1. IHC reaction with antibodies: a – to CD8 in melanoma, x10; b – to CD4 in melanoma, x10; c – to PD-L1 (SP263) positive reaction in 65% of tumor cells, x10; d – to PD-L1 (SP263) positive reaction in 65% of tumor cells, x20.



числа опухолевых клеток и выражали данное соотношение в процентах. В качестве порогового значения позитивного статуса принимали 1% позитивно окрашенных клеток опухоли (рис. 1).

Статистические расчеты проведены с использованием программы Statistica 10 для Windows.

Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от вида ИТ. Группы оказались сопоставимы по всем проанализированным характеристикам, что позволило нам на этом этапе исследования объединить их для анализа эффективности ИТ в 1-й линии. Клиническая эффективность определялась на основании критериев оценки для солидных опухолей RECIST1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Медиана числа проведенных курсов ИТ составила 17 введений (4–100). Медиана наблюдения равна 8,8 (0,9; 51,6) мес.

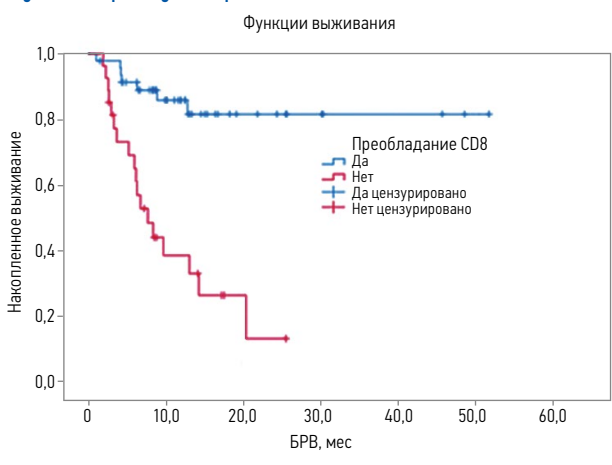
Результаты

Общая эффективность в целом оказалась невысокой: положительная динамика отмечена у 24 (18,4%) пациентов: полный ответ наблюдался у 18 (13,8%) пациентов, частичный (ЧР) – у 6 (4,6%) пациентов.

Основным результатом проведенной терапии на этапе осуществления оценки была стойкая стабилизация – 71 (54,6%) пациент. В настоящее время (апрель 2024 г.) 52 (40%) пациента продолжают ИТ ниволумабом и пролголимабом.

Прогрессирование процесса отмечено почти в 1/4 наблюдений – у 31 (24%) пациента. Летальный исход наступил в 4 (3%) случаях при ИТ пролголимабом в связи с прогрессированием заболевания; 2-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ)

Рис. 2. БРВ в зависимости от преобладания CD8 над CD4.
Fig. 2. DFS depending on the predominance of CD8 over CD4.



на фоне ИТ составила 53% (95% ДИ 42–67), $p=0,63$, медиана 2-летней общей выживаемости не достигнута.

При ИГХ-исследовании у 47 (63,5%) пациентов из 74 наблюдалось преобладание инфильтрации опухоли CD8-лимфоцитами над CD4 независимо от вида ИТ. Следует подчеркнуть, что у этих пациентов был значительно больше показатель 2-летней БРВ: 82% (95% ДИ 70–96) по сравнению с 13% (95% ДИ 2,7–64) при отсутствии преобладания CD8 над CD4, $p=0,0001$; показатель медианы имел такую же тенденцию – медиана БРВ не достигнута при преобладании инфильтрации опухоли CD8-лимфоцитами над CD4 по сравнению с 7,6 мес при отсутствии этой характеристики (95% ДИ 5,8–0), $p=0,001$ (рис. 2).

Изучение гистологического расположения лимфоидного ИИ показало, что перитуморальное его расположение наблюдалось у всех 74 (100%) больных, а интратуморальное расположение выявлено реже – у 52 (70%) пациентов. Установлено, что благоприятное влияние на течение болезни наблюдалось при наличии одновременно и пери- и интратуморального расположения ИИ – 2-летняя БРВ составила 83% (95% ДИ 70–98) по сравнению с группой пациентов, у которых не выявлено интратуморальное расположение – 5,5% (95% ДИ 0,8–36), $p<0,0001$, медиана БРВ не достигнута.

При отсутствии одновременно и пери- и интратуморального расположения ИИ медиана БРВ составила только 6,1 мес (рис. 3).

При исследовании уровня экспрессии PD-L1 пороговым значением считалось PD-L1>10%. Экспрессия уровня PD-L1>10% установлена нами в 47 (63,5%) случаях. При наличии такого уровня экспрессии PD-L1 однолетняя БРВ равна 91% (95% ДИ 83–100) по сравнению с 29% (95% ДИ 15–57) при меньшем уровне экспрессии PD-L1, $p<0,0001$; медиана БРВ не достигнута, а во 2-й группе БРВ составляет только 6,6 мес (рис. 4).

При наличии уровня PD-L1>10% 2-летняя БРВ была высокой и составила 78% (95% ДИ 63–100), $p<0,0001$.

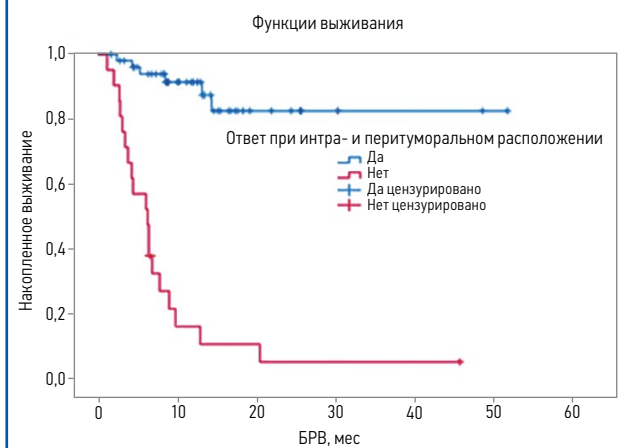
Обсуждение

Интенсивное внедрение ИТ в клинической онкологии при неоплазиях различного гистогенеза обуславливает необходимость изучения предикторов ее эффективности. В мировой литературе эта проблема недостаточно освещена при ММ.

Нами предпринята попытка изучения таких ИГХ-характеристик ММ, как уровень PD-L1, лимфоидная инфильтрация опухоли и соотношение CD8 и CD4, с целью определения их предиктивной значимости при использовании пролголимаба и ниволумаба.

Наш существенный небольшой опыт поиска и прогнозирования возможного ответа при использовании ИП при ММ в 1-й линии терапии позволяет сделать некоторые предварительные выводы. Данные нашего исследования показали статистически значимую корреляцию между эффективностью ИТ

Рис. 3. БРВ в зависимости от интра- и перитуморального расположения лимфоидного инфильтрата.
Fig. 3. DFS depending on the intra- and peritumoral location of the lymphoid infiltrate.



и степенью экспрессии PD-L1 (не менее 10%) на опухолевых клетках ММ независимо от используемого препарата.

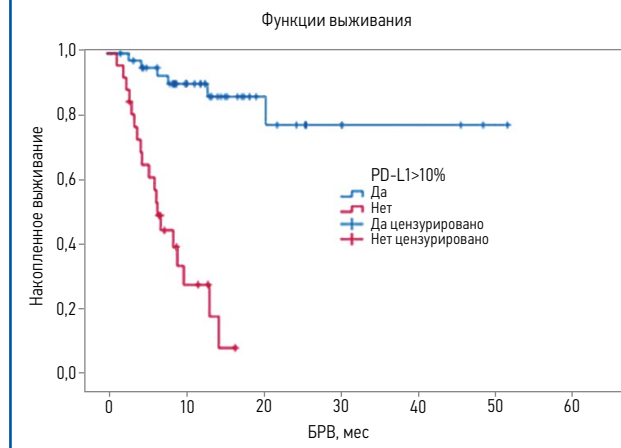
Существует мнение о том, что TILs могут являться одним из потенциальных биомаркеров прогноза течения ММ. Этот феномен изучается при многих неоплазиях, достоверность выводов неоднозначна, не всегда осуществляется одновременный анализ гистологических данных и соотношения основных подмножеств иммунных лимфоидных клеток. По нашим данным, более выраженная эффективность ИТ при ММ наблюдается при одновременном наличии и пери-, и интратуморального расположения лимфоидной инфильтрации. Нами также установлено, что эффективность ИТ достоверно выше при преобладании экспрессии CD8-лимфоцитов над CD4-лимфоцитами.

Заключение

В настоящее время ИТ при ММ становится все разнообразнее и используется все чаще как в виде монотерапии, так и в виде комбинации нескольких препаратов на разных этапах развития болезни. Безусловно, очень важным является оптимальный выбор лечения ММ в 1-й линии. Сегодня отсутствуют однозначно трактуемые данные о наличии предиктивных и прогностических факторов эффективности ИТ как в этой, так и в других клинических ситуациях при ММ. С этой целью в мире проведен целый ряд исследований, и в литературе обсуждаются результаты поиска различных методов прогнозирования эффективности использования ИКТИ.

Результаты проведенного нами исследования позволяют высказать обоснованное мнение о том, что такие ИГХ-характеристики, как уровень экспрессии PD-L1>10%, одновременное наличие пери- и интратуморальной лимфоидной инфильтрации опухоли и преобладание CD8 над CD4, могут

Рис. 4. БРВ в зависимости от экспрессии PD-L1>10%.
Fig. 4. DFS depending on PD-L1 expression >10%.



рассматриваться как предикторы эффективности ИТ с использованием ниволумаба и прололимаба.

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

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

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

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

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

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

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

- Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации Минздрава России, 2023. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/13/1312_kr20MelanomaMZ.pdf?ysclid=lwt41l4rui325470133. Ссылка активна на 12.03.2024 [Melanoma kozhi i slizistykh obolochek. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii, 2023. Available at: http://disuria.ru/_ld/13/1312_kr20MelanomaMZ.pdf?ysclid=lwt41l4rui325470133. Accessed: 12.03.2024 (in Russian)].
- Clark WH Jr, Elder DE, Guerry Dt, et al. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol*. 1984;15(12):1147-65. DOI:10.1016/s0046-8177(84)80310-x
- Plonka PM, Passeron T, Brenner M, et al. What are melanocytes really doing all day long. *Exp Dermatol*. 2009;18(9):799-819. DOI:10.1111/j.1600-0625.2009.00912.x
- Лернер М.Ю., Гришина Е.Е., Поддубная И.В. Дифференциальная диагностика увеальной меланомы, сочетающейся с раком молочной железы, и метастазов рака молочной железы в сосудистую оболочку глаза. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2005;2. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsialnaya-diagnostika-uvealnoy-melanomy-sochetayusheysya-s-rakom-molochnoy-zhelezy-i-metastazov-raka-molochnoy-zhelezy-v>. Ссылка активна на 12.03.2024 [Lerner MY, Grishina EE, Poddubnaya IV. Differential diagnostics of uveal melanoma combined with breast cancer and breast cancer metastases to the ocular vasculature. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2005;2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsialnaya-diagnostika-uvealnoy-melanomy-sochetayusheysya-s-rakom-molochnoy-zhelezy-i-metastazov-raka-molochnoy-zhelezy-v>. Accessed: 12.03.2024 (in Russian)].
- Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl*. 2013;11(2):81-91. DOI:10.1016/j.ejcsup.2013.07.012
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023 [Kaprin AD, Starinskiy VV,

- Petrova GV. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2022 godu. Moscow: MNIOL im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2023 (in Russian)].
- Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124(6):869-71. DOI:10.1001/archderm.124.6.869
 - Оганесян Л.В., Карнаухов Н.С., Феоктистова П.С. Новое в иммунотерапии метастатической меланомы: пролголимаб в клинической практике (собственный опыт). *Современная Онкология.* 2023;25(3):325-8 [Oganesyan LV, Karnaukhov NS, Feoktistova PS. News in immunotherapy for metastatic melanoma: prolgolimab in clinical practice (authors' experience). *Journal of Modern Oncology.* 2023;25(3):325-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.3.202382
 - Cybulska-Stopa B, Ziętek M, Czarnecka AM, et al. Comparison of the efficacy and toxicity of anti-PD-1 monoclonal antibodies (nivolumab versus pembrolizumab) in treatment of patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(15 Suppl.):e21514. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e21514
 - Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В., и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. *Архив патологии.* 2014;76(3):65-73 [Frank GA, Zavalishina LE, Kekeeva TV, et al. First Russian nationwide molecular epidemiological study for melanoma: results of BRAF mutation analysis. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2014;76(3):6573 (in Russian)].
 - Титов К.С., Маркин А.А., Шурьгина Е.И., и др. Морфологический и иммуногистохимический анализ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, M2-макрофагов, BCL6 и SOX10 в опухолевом микроокружении узловой меланомы кожи. *Опухоли головы и шеи.* 2023;13(1):65-74 [Titov KS, Markin AA, Schurygina EI, et al. Morphological and immunohistochemical analysis of tumor-infiltrating lymphocytes, M2 macrophages, BCL 6 and SOX10 in the tumor microenvironment of nodular cutaneous melanoma. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2023;13(1):65-74 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2023-13-1-65-74
 - Хорошилов М.В., Коваленко Е.И., Артамонова Е.В., и др. Субпопуляционный состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при раннем и местнораспространенном тройном негативном раке молочной железы и его влияние на эффективность неoadъювантной химиотерапии. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(4):28-36 [Khoroshilov MV, Kovalenko EI, Artamonova EV, et al. Subpopulation structure of tumor-infiltrating lymphocytes in early and locally advanced triple negative breast cancer and its effect on the efficiency of neoadjuvant chemotherapy. *Malignant Tumours.* 2023;13(4):28-36 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-4-28-36
 - Castrellon AB, Pidhorecky I, Valero V, Raez LE. The role of carboplatin in the neoadjuvant chemotherapy treatment of triple negative breast cancer. *Oncol Rev.* 2017;11(1):324. PMID: 28382189
 - Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(1):13-21. DOI:10.1200/JCO.2014.57.0572
 - Piras F, Colombari R, Minerba L, et al. The predictive value of CD8, CD4, CD68 and human leukocyte antigen-D-related cells in the prognosis of cutaneous malignant melanoma with vertical growth phase. *Cancer.* 2005;104:1246-54. DOI:10.1002/cncr.21283
 - Maibach F, Sadozai H, Seyed Jafari SM, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma. *Front Immunol.* 2020;11:2105. DOI:10.3389/fimmu.2020.02105
 - Barnes TA, Amir E. HYPE or HOPE: The prognostic value of infiltrating immune cells in cancer. *Br J Cancer.* 2017;117(4):451-60. DOI:10.1038/bjc.2017.220
 - Fu Q, Chen N, Ge C, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology.* 2019;8(7):1593806. DOI:10.1080/2162402X.2019.1593806
 - Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(12):717-34. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.101
 - Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014;515(7528):568-71. DOI:10.1038/nature13954
 - Daud AI, Loo K, Pauli ML, et al. Tumor immune profiling predicts response to anti-PD-1 therapy in human melanoma. *J Clin Invest.* 2016;126(9):3447-52. DOI:10.1172/JCI87324

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Оценка клинического преимущества парентерального введения железа карбоксимальтозата у пациентов с колоректальным раком

М.П. Постолов✉, В.А. Суворов, А.В. Кравец

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Аннотация

Обоснование. Высокая частота встречаемости анемии при колоректальном раке (КРР) и ее тяжелые последствия для пациентов определяют необходимость своевременной диагностики и коррекции данного состояния. Важно выбрать тот метод коррекции анемии, который позволит достичь максимальной эффективности и безопасности.

Цель. Провести оценку периперационных методов коррекции железодефицитной анемии у пациентов с КРР на основании сравнительного анализа клинических результатов внутривенного введения железа карбоксимальтозата (ЖКМ) и переливания компонентов крови.

Материалы и методы. Изучены результаты лечения 594 пациентов с КРР, оперированных в 2022 г. на базе отделения хирургических методов лечения №3 (абдоминальной онкологии №1) ГБУЗ ВОКОД. Стратификация больных на группы проведена с применением метода псевдорандомизации по полу и возрасту для исключения ошибки конфаундинга. После псевдорандомизации в пропорции 1:1 выборка пациентов с анемией разделена на 2 группы (основная – 124 человека, у которых применяли кровесберегающие методики и парентеральное введение ЖКМ, контрольная – 124 больных, которым проводили переливание компонентов крови). В 98 (39,5%) наблюдениях выполнены гемиколэктомии, в 88 (35,5%) – передние резекции прямой кишки, в 36 (14,5%) – резекции сигмовидной кишки, в 18 (7,3%) – экстирпации прямой кишки, в 8 (3,2%) – резекции поперечной ободочной кишки, из них 217 (87,5%) операций проведены через лапаротомный доступ, 31 (12,5%) – с применением мини-инвазивных технологий. Различий по характеру оперативных вмешательств между группами сравнения не выявлено.

Результаты. Частота послеоперационных осложнений 3–5-й степени по Clavien–Dindo в основной группе (4,8%, 6/124) была статистически значимо ниже по сравнению с контрольной (14,5%, 18/124) [$\chi^2=6,643$; $p=0,01$]. Послеоперационная летальность в основной группе составила 0,8% (1/124), в контрольной – 5,6% (7/124) [$\chi^2=4,65$; $p=0,032$].

Заключение. Применение кровесберегающих технологий с парентеральным введением ЖКМ у пациентов с КРР приводит к снижению количества послеоперационных осложнений и уровня послеоперационной летальности.

Ключевые слова: колоректальный рак, железодефицитная анемия, карбоксимальтозат железа

Для цитирования: Постолов М.П., Суворов В.А., Кравец А.В. Оценка клинического преимущества парентерального введения железа карбоксимальтозата у пациентов с колоректальным раком. Современная Онкология. 2024;26(2):197–201. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202751

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Анемия при злокачественных новообразованиях (ЗНО) – это снижение концентрации гемоглобина крови ниже нормального значения (обычно 120 г/л) или более чем на 20 г/л от исходного, что может быть обусловлено как наличием самой опухоли, так и ее лечением. Рассматриваемое заболевание оказывает негативное влияние на продолжительность и качество жизни больных, а также снижает эффективность противоопухолевого лечения [1]. Анемия сопровождает 33% опухолей желудочно-кишечного тракта [2]. При колоректальном раке (КРР) ее выявляют у 52,3% больных [3]. В последние годы особую актуальность приобретают кровесберегающие технологии – научно обоснованный комплекс мер по оптимизации исходов терапевтического и хирургического лечения (ХЛ) путем клинического менеджмента и сохранения собственной крови пациента [4].

Частота послеоперационных осложнений (ПОО) у пациентов с КРР, подвергшихся ХЛ, составляет 12,9–41,97% [5]. Указанные обстоятельства диктуют необходимость целенаправленного изучения влияния парентерального введения железа карбоксимальтозата (ЖКМ) на вероятность развития негативных событий у пациентов с КРР в послеоперационном периоде.

Цель исследования – провести сравнительное исследование результатов ХЛ пациентов с КРР в условиях клинической

оценки применения внутривенного введения (ВВ) ЖКМ и переливания компонентов крови.

Материалы и методы

В дизайне ретроспективного исследования проанализированы результаты лечения 594 пациентов с КРР, оперированных с 01.01.2022 по 01.01.2023 на клинической базе ФГБОУ ВО ВолГМУ – ГБУЗ ВОКОД.

Критерием включения стало наличие гистологически верифицированного рака ободочной кишки (ОК) или прямой кишки (ПК) у пациентов, перенесших ХЛ на фоне предшествующей анемии (с уровнем гемоглобина крови ниже 100 г/л), критерием исключения – проведение больному предоперационной лучевой или химиолучевой терапии. Выбор доступа (открытого или лапароскопического), как и формирования превентивной стомы, оставался на усмотрение оперирующего хирурга.

После скрининга отмечено, что 351 (59,1%) больной соответствовал критериям включения/исключения. В ходе первичной математической обработки данных установлена высокая гетерогенность выборки пациентов. Учитывая неоднородность изучаемой популяции, проведена псевдорандомизация, которая позволила выделить когорту из 248 (41,8%) случаев и стратифицировать больных на группы в соотношении 1:1. При этом исключены различия между ними по полу и возрасту.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Постолов Михаил Петрович** – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: 1postolov1@mail.ru

Суворов Владимир Александрович – канд. мед. наук, ассист. каф. онкологии ФГБОУ ВО ВолГМУ

Кравец Алина Владимировна – клин. ординатор каф. онкологии ФГБОУ ВО ВолГМУ

✉ **Mikhail P. Postolov** – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: 1postolov1@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9953-7286

Vladimir A. Suvorov – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0002-9114-6683

Alina V. Kravets – Clinical Resident, Volgograd State Medical University. ORCID: 0009-0009-7118-4234

Clinical benefits of parenteral iron carboxymaltose in patients with colorectal cancer: a retrospective observational study

Mikhail P. Postolov✉, Vladimir A. Suvorov, Alina V. Kravets
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract

Background. The high incidence of anemia in colorectal cancer and its severe consequences for patients determine the need for timely diagnosis and correction of this condition. At the same time, it is extremely important to choose a method for correcting anemia, allowing to achieve maximum efficiency and safety.

Aim. To evaluate perioperative methods for correcting iron deficiency anemia in patients with colorectal cancer based on a comparative analysis of the clinical results of intravenous administration of iron carboxymaltose and transfusion of blood components.

Materials and methods. The results of treatment of 594 patients with colorectal cancer operated on in 2022 at the department of surgical treatment methods No. 3 (abdominal oncology No. 1) of the Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary were studied. Stratification of patients into groups was carried out using the method of pseudo-randomization by sex and age to eliminate confounding errors. After pseudo-randomization in a 1:1 ratio, the sample of patients with anemia was divided into 2 groups (main group – 124 patients, in whose treatment blood-saving techniques and parenteral administration of iron carboxymaltose were used, and control group – 124 patients, for treatment of anemia in which transfusions of blood components were used). In 98 (39.5%) cases hemicolectomies were performed, in 88 (35.5%) – anterior resections of the rectum, in 36 (14.5%) – resections of the sigmoid colon, in 18 (7.3%) – extirpations of the rectum, in 8 (3.2%) – resection of the transverse colon, 217 (87.5%) operations were performed through laparotomy access, 31 (12.5%) using minimally invasive technologies.

Results. The frequency of postoperative complications of grade III–V according to Clavien–Dindo score in the main group (4.8%, 6/124) was statistically significantly lower compared to the control group (14.5%, 18/124) [$\chi^2=6.643$; $p=0.01$]. Postoperative mortality in the main group was 0.8% (1/124), in the control group – 5.6% (7/124) [$\chi^2=4.65$; $p=0.032$].

Conclusion. The use of blood-saving technologies with parenteral administration of iron carboxymaltose in patients with colorectal cancer leads to a reduction in the number of postoperative complications and the level of postoperative mortality.

Keywords: colorectal cancer, iron deficiency anemia, iron carboxymaltose

For citation: Postolov MP, Suvorov VA, Kravets AV. Clinical benefits of parenteral iron carboxymaltose in patients with colorectal cancer: a retrospective observational study. Journal of Modern Oncology. 2024;26(2):197–201. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202751

В основную группу вошли 124 пациента, в лечении которых применяли ВВ ЖКМ. В контрольную группу вошли 124 больных, у которых для лечения анемии использовали переливание компонентов крови. Подробные сведения о пациентах с учетом способа коррекции анемии представлены в табл. 1.

Распределение пациентов в изучаемых группах по степени анемии представлено на рис. 1. При этом анемию слабой степени определяли как снижение гемоглобина крови до 100–119 г/л, умеренной степени – до 80–99 г/л, тяжелую – ниже 80 г/л.

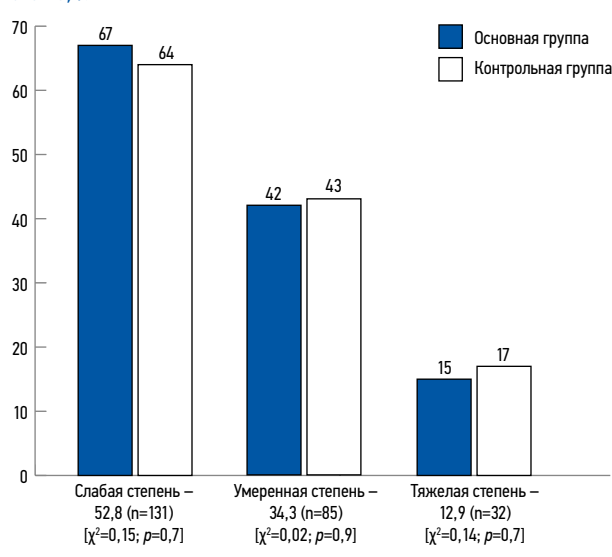
Диагностику и лечение основного хирургического заболевания осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «ЗНО ОК» и «Рак ПК» [6].

При коррекции анемии руководствовались «Практическими рекомендациями по лечению анемии при ЗНО» RUSSCO [7]. Менеджмент крови пациента осуществляли с применением 3 компонентов: оптимизация объема крови и массы эритроцитов, минимизация кровопотери, оптимизация переносимости анемии пациентом. При этом лечение железодефицитных состояний проводили с применением ЖКМ (Феринжент®).

Регистрацию ПОО осуществляли с применением шкалы Clavien–Dindo [8].

Статистический анализ выполнен в компьютерной программе Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v. 26. Для исключения ошибки конфаундинга применяли псевдорандомизацию по полу и возрасту пациентов, при этом группы формировали в соотношении 1:1. Тип распределения количественных признаков уточняли с использованием критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для описания непрерывных данных применяли медиану (Me), 25 и 75-й квартили [Q1–Q3], поскольку гауссовское («нормальное») распределение данных не удалось обнаружить ни в одном вариационном ряде. Сравнения количественных признаков выполняли при помощи U-критерия Манна–Уитни. Для описания качественных данных приводили абсолютные показатели и процентные доли. Сравнения их проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность

Рис. 1. Распределение пациентов изучаемых групп по степени анемии, %.
Fig. 1. Distribution of patients of the studied groups according to the degree of anemia, %.



(при ожидаемом значении менее 10, но более 5 хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы) и точного критерия Фишера (при ожидаемом значении менее 5 хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы).

Результаты

В табл. 2 представлены сравнительные результаты лечения больных КРП с учетом проведенного им лечения анемии. В целом послеоперационная летальность составила 3,2% (8/248), а частота ПОО – 9,7% (24/248). При этом в структуре ПОО

у пациентов основной группы преобладали осложнения 1–2-й степени по Clavien–Dindo: нагноения лапаротомной, промежуточной или параколотомической раны, пневмония, аритмии на фоне субкомпенсации кардиоваскулярной коморбидной патологии. В то же время у больных контрольной группы чаще возникали более тяжелые осложнения 3–4-й степени по классификации Clavien–Dindo: несостоятельность колоректального анастомоза, перитонит, абсцесс брюшной полости, тромбоэмболия легочной артерии. Пациенты контрольной группы нуждались в статистически значимо более длительном стационарном лечении, чем больные основной группы.

Расчеты демонстрируют, что подход к коррекции анемии у больных КРР является существенным фактором, оказывающим воздействие на развитие ПОО и летальности.

Результаты нашего исследования продемонстрировали прирост уровня гемоглобина в обеих группах после введения ЖКМ и гемотрансфузии.

В группе пациентов с ВВ ЖКМ отмечен незначительный прирост уровня гемоглобина с 1-й недели до 0,2 г/дл, со 2-й – до 1,3 г/дл, достигающий максимальных показателей к 9–10-й неделе у отслеженного контингента больных.

В группе пациентов с переливанием компонентов крови максимальный прирост уровня гемоглобина отмечен на 1-й неделе после гемотрансфузии (медиана прироста – 2,1 г/дл), с постепенно снижающимся показателем его уровня в течение 3 нед после гемотрансфузии.

Обсуждение

Многие авторы признают анемию фактором снижения выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями. Процедуры, направленные на коррекцию анемии в контексте стандартного подхода, подразумевают гемотрансфузии, сопровождающиеся нежелательными реакциями и удорожанием общей стоимости лечения [9]. Согласно приказу Минздрава России от 03.06.2013 №348Н гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина <70–80 г/л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении гематокрита $\leq 25\%$. При хронических анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей ее, а гемотрансфузии назначают только для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения гемоглобина и не поддающихся патогенетической терапии.

Предложен альтернативный подход, заключающийся в ВВ железосодержащих препаратов, показанием к которому согласно рекомендациям RUSSCO 2022 г. служат нарушения обмена железа: содержание сывороточного ферритина <100 нг/мл и насыщения железом сывороточного трансферрина <20%. Содержание сывороточного ферритина <100 нг/мл у онкологического больного свидетельствует об абсолютном дефиците железа и необходимости терапии препаратами железа, а более предпочтительными являются внутривенные лекарственные формы, т.к. при приеме внутрь железо плохо всасывается [7]. Применение используемого нами в данных целях ЖКМ (Феринжект®) продемонстрировало эффективность у пациентов с ЗНО ОК и ПК. В большинстве (!) случаев внутривенный препарат железа применяли в предоперационном периоде за 1–3 сут до начала операции. Расчет курсовой дозировки препарата определяли, исходя из массы тела (МТ) и уровня гемоглобина пациента. При разовом введении препарата ЖКМ не следует превышать следующие уровни: 15 мг железа/кг МТ (при внутривенной струйной инъекции) или 20 мг железа/кг МТ (при внутривенной инфузии), а также 1000 мг железа (20 мл препарата).

Показано, что ЖКМ уменьшает потребность в гемотрансфузиях, увеличивает уровень гемоглобина крови и коэффициент насыщения трансферрина железом, позволяет избежать необходимости лечения эритропоэз-стимулирующими препаратами [10].

В многоцентровом наблюдательном исследовании, проведенном в Испании, показано, что предоперационное лечение пациентов с анемией и КРР с применением препарата

| Таблица 1. Основные характеристики групп сравнения, n=124 Table 1. Main characteristics of comparison groups, n=124 | | | |
|--|-----------------|--------------------|-------------------------------|
| Характеристики | Основная группа | Контрольная группа | Значимость различий |
| Мужчины, абс. (%) | 81 (65,3) | 69 (55,6) | * $\chi^2=2,429$; $p=0,12$ |
| Женщины, абс. (%) | 43 (34,7) | 55 (44,4) | |
| Возраст, лет | 62 [54–68] | 63 [55–67] | ** $U=2368$; $p=0,822$ |
| Индекс коморбидности Charlson, абс. (%) | | | |
| 0–6 | 57 (46,0) | 63 (50,8) | * $\chi^2=0,581$ |
| 7 и более | 67 (54,0) | 61 (49,2) | $p=0,446$ |
| Локализация ЗНО, абс. (%) | | | |
| слепая кишка | 3 (2,4) | 2 (1,6) | *** $p>0,05$ |
| восходящая ОК | 17 (13,7) | 21 (16,9) | * $\chi^2=0,5$; $p=0,48$ |
| печеночный изгиб | 3 (2,4) | 5 (4) | *** $p>0,05$ |
| поперечная ОК | 3 (2,4) | 5 (4) | *** $p>0,05$ |
| селезеночный изгиб | 5 (4) | 4 (3,2) | *** $p>0,05$ |
| нисходящая ОК | 9 (7,3) | 9 (7,3) | **** $\chi^2=0,06$; $p=0,81$ |
| сигмовидная кишка | 48 (38,7) | 56 (45,2) | * $\chi^2=1,06$; $p=0,3$ |
| ПК | 31 (25) | 27 (21,8) | * $\chi^2=0,36$; $p=0,55$ |
| Стадия сТ, абс. (%) | | | |
| сТ1 | 5 (4) | 6 (4,8) | * $\chi^2=0,1$; $p=0,76$ |
| сТ2 | 29 (23,4) | 31 (25) | * $\chi^2=0,08$; $p=0,77$ |
| сТ3 | 58 (46,8) | 56 (45,2) | * $\chi^2=0,06$; $p=0,8$ |
| сТ4а | 32 (25,8) | 31 (25) | * $\chi^2=0,02$; $p=0,9$ |
| Стадия N, абс. (%) | | | |
| N0 | 51 (41,1) | 48 (38,7) | * $\chi^2=0,15$; $p=0,7$ |
| N1 | 42 (33,9) | 50 (40,3) | * $\chi^2=1,1$; $p=0,3$ |
| N2 | 31 (25) | 26 (21) | * $\chi^2=0,57$; $p=0,45$ |
| Доступ, абс. (%) | | | |
| открытый | 105 (84,7) | 112 (90,3) | * $\chi^2=1,81$; $p=0,18$ |
| лапароскопический | 19 (15,3) | 12 (9,7) | |
| ASA, абс. (%) | | | |
| 0–2 | 101 (81,5) | 94 (75,8) | * $\chi^2=1,18$; $p=0,28$ |
| 3–4 | 23 (18,5) | 30 (24,2) | |
| Анемия | | | |
| Уровень гемоглобина, Me [Q1–Q3] | 88 [72–102] | 89 [71–99] | ** $U=2153$; $p=0,54$ |

* χ^2 – критерий χ^2 Пирсона, ** U – критерий Манна-Уитни, *** p – оценка уровня значимости с помощью точного критерия Фишера, **** χ^2 – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, ASA – шкала анестезиологического риска Американского общества.

| Таблица 2. Сравнительные результаты лечения больных КРР, n=124 Table 2. Comparative results of treatment of patients with colorectal cancer, n=124 | | | |
|---|-----------------|--------------------|--------------------------------|
| Параметры сравнения | Основная группа | Контрольная группа | Значимость различий |
| Длительность операции, мин | 70 [50–80] | 75 [65–80] | * $U=1063$; $p=0,08$ |
| Длительность стационарного лечения, дни | 9 [7–13] | 12 [8–15] | * $U=2013$; $p<0,001$ |
| Послеоперационная летальность, абс. (%) | 1 (0,8) | 7 (5,6) | ** $\chi^2=4,65$; $p=0,032$ |
| ПОО по шкале Clavien–Dindo, абс. (%) | | | |
| 1–2-я степень | 12 (9,7) | 7 (5,6) | *** $\chi^2=0,912$; $p=0,233$ |
| 3–5-я степень | 6 (4,8) | 18 (14,5) | ** $\chi^2=6,643$; $p=0,01$ |

* U – критерий Манна-Уитни, ** χ^2 – критерий χ^2 Пирсона, *** χ^2 – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

ЖКМ сокращает среднее время пребывания в больнице на 2,5 сут по сравнению с терапией пероральными препаратами железа [11].

В.В. Рыженков и соавт. (2015 г.) провели анализ финансовой составляющей применения ЖКМ у пациентов с КРР и анемией [9]. С помощью анализа «затраты-эффективность» они установили, что добавление указанного препарата к стандартному протоколу лечения обосновано с фармакоэкономической точки зрения, снижает совокупные затраты на терапию и повышает показатели затратной эффективности.

Закключение

ВВ ЖКМ у пациентов с КРР клинически оправдано и позволяет снизить вероятность развития ПОО 3–5-й степени по классификации Clavien–Dindo.

В долгосрочной перспективе препарат ЖКМ обладает преимуществом перед трансфузией компонентов крови в отношении минимального количества неблагоприятных побочных эффектов (осложнений) и более длительно сохраняемых показателей уровня гемоглобина крови.

Таким образом, внедрение ЖКМ в рутинную клиническую практику – это современная, безопасная, клинически эффективная опция, позволяющая экономить ресурс здравоохранения при лечении пациентов, страдающих ЗНО ОК и ПК.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. 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

- Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2022;12(3S2-1):401-54 [Fedyanin MY, Gladkov OA, Gordeev SS, et al. Practice guidelines for the drug treatment of cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO*. 2022;12(3s2):401-54 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293-306. DOI:10.1016/j.ejca.2004.06.019
- Ristescu I, Pintilie G, Filip D, et al. Perioperative Anemia and Transfusion in Colorectal Cancer Patients. *Chirurgia (Bucur)*. 2019;114(2):234-42. DOI:10.21614/chirurgia.114.2.234

4. Хофманн А., Аапро М., Федорова Т.А., и др. Менеджмент крови пациентов в онкологии в Российской Федерации. Резолюция во имя улучшения оказания помощи онкологическим больным. *Современная Онкология*. 2020;22(3):59-78 [Hoffman A, Aapro M, Fedorova TA, et al. Patient blood management in oncology in the Russian Federation: resolution to improve oncology care. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(3):59-78 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.3.200340
5. Ланков Т.С., Карачун А.М. Изучение связи выраженности воспалительного ответа в зависимости от осложненного течения послеоперационного периода после колоректальной резекции по поводу колоректального рака. *Клиническая больница*. 2022;2(34):17-22 [Lankov TS, Karachun AM. The systemic inflammatory response depending on the complicated course of the postoperative period after colorectal resection for colorectal cancer. *Clinical Hospital*. 2022;2(34):17-22 (in Russian)]. DOI:10.56547/22263071_2022_2_17
6. Ананьев В.С., Артамонова Е.В., Ачкасов С.И., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком ободочной кишки. М.: Ассоциация онкологов России, 2022 [Anan'ev VS, Artamonova EV, Achkasov SI, et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu bol'nykh rakom obodochnoi kishki*. Moscow: Assotsiatsiia onkologov Rossii, 2022 (in Russian)].
7. Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., и др. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2022;12(3S2-2):19-25 [Orlova RV, Gladkov OA, Kutakova SI, et al. Practical recommendations for the treatment of anemia in malignant neoplasms. *Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO*. 2022;12(3S2-2):19-25 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-36
8. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13. DOI:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
9. Рязенов В.В., Горохова С.Г., Максимкин С.А., Волкова Е.Р. Анализ влияния на бюджет применения карбоксимальтозата железа в периоперационном периоде у пациентов с раком толстой кишки и анемией. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;5(24):99-102 [Ryazhenov VV, Gorokhova SG, Maksimkin SA, Volkova ER. Analysis of the effect on the budget of the use of iron carboxymaltosate in the perioperative period in patients with colon cancer and anemia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2015;5(24):99-102 (in Russian)].
10. Toledano A, Luporsi E, Morere JF, et al. Clinical use of ferric carboxymaltose in patients with solid tumours or haematological malignancies in France. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):67-75. DOI:10.1007/s00520-015-2728-3
11. Calleja JL, Delgado S, del Val A, et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(3):543-51. DOI:10.1007/s00384-015-2461-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.03.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Вторая линия химиотерапии распространенного билиарного рака: FOLFOX против FOLFIRI

И.В. Савченко^{✉1}, И.С. Стилиди^{1,2}, И.А. Джанян¹, Е.Ю. Антонова¹, А.Н. Поляков¹, А.В. Егорова², С.В. Чулкова^{1,2}, В.В. Бредер¹

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

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

Аннотация

Цель. Оценка эффективности и токсичности 2-й линии полихимиотерапии по схеме FOLFOX или FOLFIRI у пациентов с опухолями билиарного тракта после прогрессирования на 1-й линии химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. Работа основана на анализе ретроспективных и проспективных данных обследования и лечения 94 больных билиарным раком в стадии T1-4N0-2M0-1, наблюдавшихся и получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2015 по 2023 г. Все пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа – FOLFOX (n=47), 2-я группа – FOLFIRI (n=47). Пациенты в 1-й группе получали рекомендованную схему ХТ 2-й линии FOLFOX. Пациенты во 2-й группе получали FOLFIRI. Конечными точками являлись общая выживаемость (ОВ) и частота нежелательных явлений 3–4-й степени.

Результаты. В исследование включены 94 пациента. При лечении FOLFOX медиана ОВ составила 13,0 мес (1-летняя ОВ – 57,8±7,4%), для FOLFIRI – медиана 12,3 мес (1-летняя ОВ – 54,4±7,3%). Профиль токсичности FOLFOX и FOLFIRI являлся приемлемым и соответствовал описанному для перечисленных режимов. Согласно данным токсичности 3–4-й степени в группе FOLFIRI достоверно чаще регистрировали диарею ($p=0,014$), в группе FOLFOX – нейротоксичность ($p=0,006$). На фоне проведения 2-й линии ХТ частота токсичности 1–4-й степени в группах не отличалась – у 18 (38,3%) в группе FOLFOX и у 19 (40,0%) – FOLFIRI.

Заключение. Наши результаты оценки эффективности и токсичности применения режимов полихимиотерапии во 2-й линии показывают, что режимы ХТ FOLFOX и FOLFIRI имеют равную эффективность у пациентов с распространенным раком желчевыводящих путей с хорошим соматическим состоянием по шкале ECOG, которые ранее лечились в 1-й линии комбинацией гемцитабина с препаратом платины (цисплатин или оксалиплатин), а также наши данные демонстрируют схожий профиль токсичности данных схем.

Ключевые слова: билиарный рак, 2-я линия терапии, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, FOLFOX, FOLFIRI

Для цитирования: Савченко И.В., Стилиди И.С., Джанян И.А., Антонова Е.Ю., Поляков А.Н., Егорова А.В., Чулкова С.В., Бредер В.В. Вторая линия химиотерапии распространенного билиарного рака: FOLFOX против FOLFIRI. Современная Онкология. 2024;26(2):202–209. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202753

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Билиарный рак является достаточно редким заболеванием, на долю которого приходится около 3% всех опухолей желудочно-кишечного тракта. Что касается опухолей печени, то рак внутрипеченочных желчных протоков, или холангиокарцинома, занимает второе место по частоте встречаемости после гепатоцеллюлярного рака. Данное заболевание имеет достаточно негативный прогноз. По данным ASCO 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет около 2% при наличии отдаленных метастазов [1]. При ранних стадиях основной метод лечения – радикальная операция с последующим назначением адъювантной химиотерапии (ХТ), при распространенных стадиях или невозможности проведения хирургического лечения основным методом является ХТ с добавлением анти PD-L1 антитела дурвалумаба или анти PD-1 антитела пембролизумаба [2]. Стоит отметить, что при наличии некоторых альтернатив, например генов *BRAF*, *FGFR2*, *IDH1/2*, *RET*, *HER2-нег*, при прогрессировании на ХТ возможно назначение эффективной молекулярно-направленной терапии [2]. Также при билиарном раке возможна и иммунотерапия, однако только при высокой микросателлитной

нестабильности (MSI-H), которая встречается достаточно редко, всего в 1–2% случаев, по данным мировой литературы [3, 4]. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) для нелеченых пациентов с распространенным билиарным раком, получающих стандартные для 1-й линии лечения схемы химиотерапии (например, гемцитабин с цисплатином и добавлением дурвалумаба), составляет 7,2 мес, что является достаточно коротким промежутком времени и говорит об актуальности исследования эффективности схем ХТ 2-й и последующих линий [5–7]. Однако оптимальная схема 2-й линии ХТ билиарного рака до сих пор не определена. Лишь в 2021 г. опубликованы результаты единственного проспективного исследования III фазы, показавшего небольшое преимущество схемы FOLFOX (оксалиплатин с 5-фторурацилом – 5-ФУ и фолином кальция) во 2-й линии в сравнении с симптоматической терапией: наблюдалось увеличение медианы общей продолжительности жизни с 5,3 до 6,2 мес [8]. Также нет исследований, в которых показано сравнение эффективности во 2-й линии терапии режима FOLFOX с другими режимами ХТ, показанными для пациентов, у которых выявлено прогрессирование заболевания после ХТ 1-й линии

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Савченко Илья Вячеславович – врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №3 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: sv2505.is2006@gmail.com

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: director@ronc.ru

Джанян Ирина Анатольевна – врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №3 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: i-dzhanyan@mail.ru

[✉]Ilya V. Savchenko – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: sv2505.is2006@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2142-661X

Ivan S. Stiliidi – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: director@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-0493-1166

Irina A. Dzhanyan – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: i-dzhanyan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6323-511X

Second line chemotherapy for advanced biliary cancer: FOLFOX versus FOLFIRI: Analysis of retrospective and prospective data

Ilya V. Savchenko^{✉1}, Ivan S. Stilidi^{1,2}, Irina A. Dzhanyan¹, Elena Yu. Antonova¹, Alexander N. Polyakov¹, Angelina V. Egorova², Svetlana V. Chulkova^{1,2}, Valeriy V. Breder¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and toxicity of second-line polychemotherapy according to FOLFOX or FOLFIRI regimen in patients with biliary tract tumours after progression during first-line chemotherapy (CT).

Materials and methods. The study is based on the analysis of retrospective and prospective data on the examination and treatment of 94 patients with biliary cancer of grades T1-4N0-2M0-1 followed-up and treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2015 to 2023. All patients were divided into 2 groups: Group 1 (FOLFOX, n=47) and Group 2 (FOLFIRI, n=47). In Group 1, patients received the recommended FOLFOX second-line CT regimen. Patients in Group 2 received FOLFIRI regimen. The endpoints were overall survival (OS) and incidence of grade 3-4 adverse events.

Results. The study included 94 patients. In the FOLFOX group, the median OS was 13.0 months (1-year OS was 57.8±7.4%); for the FOLFIRI group, the median OS was 12.3 months (1-year OS was 54.4±7.3%). The toxicity profiles of FOLFOX and FOLFIRI were acceptable and consistent with those reported for the regimens. According to the grade 3-4 toxicity data, diarrhea was significantly more common in the FOLFIRI group ($p=0.014$), and neurotoxicity was more common in the FOLFOX group ($p=0.006$). During the second-line CT, the frequency of grade 1-4 toxicities in the groups did not differ: 18 (38.3%) events in the FOLFOX group and 19 (40.0%) events in the FOLFIRI group.

Conclusion. Our results of evaluating the efficacy and toxicity of the second-line polychemotherapy regimens show that the FOLFOX and FOLFIRI CT regimens have equal efficacy in patients with advanced biliary tract cancer with a good performance according to the ECOG scale, who previously received the first-line therapy with a combination of gemcitabine with a platinum agent (cisplatin or oxaliplatin); also, our data demonstrate similar toxicity profiles of these regimens.

Keywords: biliary cancer, second-line therapy, overall survival, progression-free survival, FOLFOX, FOLFIRI

For citation: Savchenko IV, Stilidi IS, Dzhanyan IA, Antonova EYu, Polyakov AN, Egorova AV, Chulkova SV, Breder VV. Second line chemotherapy for advanced biliary cancer: FOLFOX versus FOLFIRI: Analysis of retrospective and prospective data. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):202-209. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202753

(в частности, FOLFIRI). Учитывая, что на данный момент нет четко рекомендованной схемы 2-й линии лечения билиарного рака, исследование и сравнение эффективности двух режимов 2-й линии терапии (FOLFOX против FOLFIRI) приобретает особенную актуальность и практическое значение.

Цель исследования – оценка эффективности и токсичности 2-й линии полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FOLFOX или FOLFIRI у пациентов с опухолями билиарного тракта после прогрессирования на 1-й линии ХТ.

Материалы и методы

Работа основана на анализе ретроспективных и проспективных данных обследования и лечения 94 больных билиарным раком в стадии T1-4N0-2M0-1, наблюдавшихся и получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

с 2015 по 2023 г. Ретроспективно включены 8 пациентов с 2015 по 2019 г. Проспективно – 86 пациентов с 2019 по 2023 г. Все пациенты до начала лечения проходили ряд диагностических исследований с целью определения распространенности опухолевого процесса, функционального статуса и возможных противопоказаний к лечению. Оценка распространенности опухолевого процесса выполняли согласно классификации TNM 8-го пересмотра (UICC/AJCC). Оценку эффективности проводимой лекарственной терапии проводили согласно критериям RECIST1.1. Оценку токсических эффектов проводимой лекарственной терапии осуществляли с помощью критериев токсичности Национального института рака, США (версия 5.0). Все пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа – FOLFOX (n=47), 2-я группа – FOLFIRI (n=47). Пациенты в 1-й группе получали рекомендованную схему ХТ 2-й линии

Информация об авторах / Information about the authors

Антонова Елена Юрьевна – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №3 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: elenaantonova5@mail.ru

Поляков Александр Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: Dr.alexp@gmail.com

Егорова Ангелина Владимировна – канд. мед. наук, доц., проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: sapphirr5@mail.ru

Чулкова Светлана Васильевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chulkova@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд. лекарственных методов лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: vbreder@yandex.ru

Elena Yu. Antonova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: elenaantonova5@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9740-3839

Alexander N. Polyakov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: Dr.alexp@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5348-5011

Angelina V. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: sapphirr5@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3904-8530

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

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

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в зависимости от вида 2-й линии терапии
Table 1. General characteristics of patients by the second-line therapy

| | | Режим 2-й линии терапии | | | | Всего | |
|---------------------------------|---------|-------------------------|------|-----------|----------------|-----------|------|
| | | FOLFOX | | FOLFIRI | | | |
| Число пациентов | | 47 | | 47 | | 94 | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Пол | Мужчины | 14 | 29,8 | 19 | 40,4 | 33 | 35,1 |
| | Женщины | 33 | 70,2 | 28 | 59,6 | 61 | 64,9 |
| ECOG на момент начала 2-й линии | 1 | 47 | 100 | 42 | 89,4 0,028* | 89 | 94,7 |
| | 2 | – | – | 5 | 10,5 0,028* | 5 | 5,3 |
| Сопутствующая патология | | 39 | 83,0 | 43 | 91,5 | 82 | 87,2 |
| Средний возраст | | 58,2±11,1 | | 58,9±12,7 | | 57,3±11,8 | |

*Здесь и далее в табл. 2, 5, 12: статистически значимые различия по сравнению с FOLFOX ($p<0,05$).

FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно 2-часовая инфузия в 1-й день + кальция фолилат 400 мг/м² внутривенно в течение 2 ч параллельно с оксалиплатином с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м² и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) внутривенно каждые 2 нед. Пациенты во 2-й группе получали FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² внутривенно 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолилат 400 мг/м² внутривенно в течение 2 ч параллельно с иринотеканом с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м² и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м² (1200 мг/м² в сутки) внутривенно каждые 2 нед. Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные анамнеза, клинического и инструментального обследования формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v.10 и SPSS v21. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считали значимыми при $p<0,05$ (95% точности). Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Использовали результаты регрессионного анализа. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана-Мейера. Различия выживаемости в группах определяли с помощью логрангового критерия. Оценивали ОВ пациентов и выживаемость без признаков прогрессирования. Проводили одно- и многофакторный регрессионный анализ по Коксу.

Результаты

Среднее время наблюдения за больными от момента начала 2-й линии ХТ составило 12,6±9,4 мес, медиана времени наблюдения – 11 мес [6,5; 16,4]. Общая характеристика пациентов в зависимости от вида 2-й линии терапии представлена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что группы не отличаются по половозрастным характеристикам. В группе FOLFIRI также выше число лиц с худшим статусом ECOG на начало 2-й линии ($p=0,028$), чем в группе FOLFOX. Локализация и гистологические характеристики опухолевого поражения в зависимости от вида 2-й линии терапии представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что пациенты из группы FOLFIRI чаще имели категорию Т4 и N1 по 8-й редакции классификации TNM. Также при выборе вида ХТ 2-й линии у пациентов с наличием альтераций и невозможности назначения молекулярно-направленной терапии предпочтение отдавали как FOLFOX, так и FOLFIRI. Характеристика предшествующего

Таблица 2. Локализация и гистологические характеристики опухолевого поражения в зависимости от вида 2-й линии терапии
Table 2. Localization and histological characteristics of the tumor by the second-line therapy

| | | Режим 2-й линии терапии | | | | Всего | |
|-----------------|--|-------------------------|------|---------|----------------|-------|------|
| | | FOLFOX | | FOLFIRI | | | |
| Число пациентов | | 47 | | 47 | | 94 | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Локализация | Внутрипеченочная холангиокарцинома | 37 | 78,7 | 33 | 70,2 | 70 | 74,4 |
| | Внепеченочная дистальная холангиокарцинома | 1 | 2,1 | 2 | 4,3 | 3 | 3,1 |
| | Желчный пузырь | 4 | 8,5 | 10 | 21,2 | 14 | 14,9 |
| | Опухоль Клацкина | 5 | 10,7 | 2 | 4,3 | 7 | 7,4 |
| Т | 1 | 6 | 12,8 | 1 | 2,1 | 7 | 5,7 |
| | 2 | 22 | 46,8 | 16 | 34,0 | 38 | 40,4 |
| | 3 | 14 | 29,8 | 16 | 34,0 | 30 | 31,9 |
| | 4 | 5 | 10,6 | 14 | 29,8 0,019* | 19 | 20,2 |
| N | 0 | 10 | 21,3 | 20 | 42,6 0,023* | 30 | 31,9 |
| | 1 | 36 | 76,6 | 27 | 57,4 0,039* | 63 | 67 |
| | 2 | 1 | 2,1 | – | – | 1 | 0,8 |
| M | 0 | 24 | 51,1 | 24 | 51,1 | 48 | 49,5 |
| | 1 | 23 | 48,9 | 23 | 48,9 | 46 | 48,9 |
| Стадия | I | 1 | 2,1 | – | – | 1 | 0,8 |
| | II | 3 | 6,4 | 4 | 8,5 | 7 | 7,4 |
| | IIA | 1 | 2,1 | 2 | 4,3 | 3 | 3,2 |
| | IIIB | 1 | 2,1 | 5 | 10,6 | 6 | 6,4 |
| | IIIC | 15 | 31,9 | 12 | 25,5 | 27 | 28,7 |
| | IIIA | 3 | 6,4 | 1 | 2,1 | 4 | 3,2 |
| | IIIB | 22 | 46,9 | 20 | 42,6 | 42 | 44,7 |
| | IIIC | 1 | 2,1 | 3 | 6,4 | 4 | 3,2 |
| G | 1 | 4 | 8,5 | 6 | 12,7 | 10 | 9,4 |
| | 2 | 23 | 48,9 | 20 | 42,6 | 43 | 45,7 |
| | 3 | 20 | 42,6 | 20 | 42,6 | 40 | 42,5 |
| | 4 | – | – | 1 | 2,1 | 1 | 0,8 |
| Альтерации | | 26 | 55,3 | 25 | 53,2 | 51 | 54,2 |

первичного лечения и оперативного лечения в изучаемых группах представлена в табл. 3, 4.

Согласно данным табл. 3 и 4, пациентам из группы FOLFIRI на I этапе почти в 2 раза чаще выполняли хирургическое лечение – 18 (38,4%) против 10 (21,3%); различия статистически незначимы ($p=0,051$). Какой-либо вид периперационной терапии (неoadъювантная ПХТ + операция или операция + адъювантная ПХТ) в обеих группах проводился практически с одинаковой частотой – операция + адъювантная ПХТ 12,8% в группе FOLFOX и 19,2% в группе FOLFIRI, неoadъювантную ПХТ не получил ни один пациент из группы FOLFOX и всего 1 пациент из группы FOLFIRI. Статус радикальности проведенного оперативного лечения также являлся сопоставимым в обеих группах: R0 – 70% в группе FOLFOX и 83,3% в группе FOLFIRI, R2 – 30% в группе FOLFOX и 16,7% в группе FOLFIRI. Операция отсутствовала у 78,7% пациентов из группы FOLFOX и 61,7% пациентов группы FOLFIRI. Эти пациенты сразу получили ПХТ 1-й линии. На 1-й линии ХТ

Таблица 3. Предшествующее первичное лечение
Table 3. Prior initial treatment

| | Режим 2-й линии ХТ | | | | Всего | |
|-----------------|--------------------|------|---------|------|-------|------|
| | FOLFOX | | FOLFIRI | | | |
| Число пациентов | 47 | | 47 | | 94 | |
| Анамнез лечения | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Сразу 1-я линия | 37 | 78,7 | 29 | 61,6 | 66 | 70,2 |
| Операция | 4 | 8,5 | 9 | 19,2 | 13 | 13,8 |
| Операция + аПХТ | 6 | 12,8 | 9 | 19,2 | 15 | 15,6 |

Примечание. аПХТ – адьювантная полихимиотерапия.

Таблица 4. Характеристики оперативного лечения в рамках первичного лечения
Table 4. Characteristics of surgical treatment as part of initial treatment

| | Режим 2-й линии ХТ | | | | Всего | | |
|-----------------|--------------------|---|---------|----|-------|----|------|
| | FOLFOX | | FOLFIRI | | | | |
| Число пациентов | 10 | | 18 | | 28 | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| R | 0 | 7 | 70,0 | 15 | 83,3 | 22 | 78,6 |
| | 2 | 3 | 30,0 | 3 | 16,7 | 6 | 21,4 |

Таблица 5. Режимы 1-й линии ХТ в изучаемых группах
Table 5. Modes of the first-line chemotherapy in the studied groups

| Режим 1-й линии ХТ | Режим 2-й линии ХТ | | | | Всего | |
|--------------------|--------------------|------|---------|-------|-------|------|
| | FOLFOX | | FOLFIRI | | | |
| Число пациентов | 47 | | 47 | | 94 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| GemOx | 5 | 10,6 | 19 | 40,4* | 24 | 25,5 |
| GemCis | 42 | 89,4 | 28 | 59,6* | 70 | 74,5 |

все пациенты получили от 2 до 12 курсов платиносодержащей ХТ. Режимы 1-й линии ХТ в изучаемых группах представлены в табл. 5.

Видно, что в 2/3 случаях использовали GemCis, статистически значимо чаще в группе FOLFOX по сравнению с FOLFIRI ($p=0,001$).

Данные ВВП от начала 2-й линии в зависимости от режима 2-й линии терапии представлены на рис. 1 и в табл. 6.

При лечении FOLFOX медиана ВВП составила 3,6 мес, для FOLFIRI – 4,7 мес. Различий в химиотерапевтических группах нет.

Данные ОВ от начала 2-й линии в зависимости от режима 2-й линии терапии представлены на рис. 2 и в табл. 7

При лечении FOLFOX медиана ОВ составила 13,0 мес (1-летняя ОВ – 57,8±7,4%), для FOLFIRI – медиана 12,3 мес (1-летняя ОВ – 54,4±7,3%). Различия статистически незначимы.

Так как ВВП в химиотерапевтических группах значимо не отличалась, мы провели регрессионный анализ для 94 пациентов. Данные однофакторного регрессионного анализа Кокса для ВВП 2-й линии представлены в табл. 8.

Значимые при однофакторном анализе факторы включены в многофакторный анализ Кокса (проведен методом пошагового исключения), по результатам которого из рассматриваемых факторов остаются значимыми 3: эффект 1-й линии, локализация, степень дифференцировки G. Данные многофакторного регрессионного анализа Кокса для ВВП 2-й линии представлены в табл. 9.

Согласно данным многофакторного анализа Кокса для ВВП снижение степени дифференцировки опухоли на 1 ступень увеличивает риск прогрессирования заболевания на 37%. Данные однофакторного регрессионного анализа Кокса для ОВ от начала 2-й линии представлена в табл. 10.

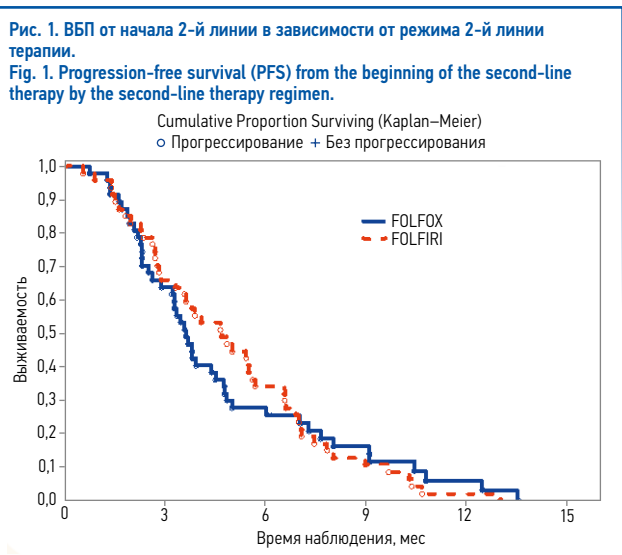


Таблица 6. ВВП от начала 2-й линии в зависимости от режима 2-й линии терапии
Table 6. PFS from the beginning of the second-line therapy by the second-line therapy regimen

| Время наблюдения | Режим 2-й линии терапии | |
|------------------|-------------------------|----------|
| | FOLFOX | FOLFIRI |
| Число пациентов | 47 | 47 |
| 3 мес | 63,8±7,0 | 66,0±6,9 |
| 6 мес | 27,7±6,5 | 34,0±6,9 |
| 1 год | 5,8±3,8 | 2,1±2,1 |
| 3 года | – | – |
| 5 лет | – | – |
| Медиана, мес | 3,6 | 4,7 |

Значимые при однофакторном анализе факторы также включены в многофакторный анализ Кокса (проведен методом пошагового исключения), по результатам которого из рассматриваемых факторов остаются значимыми 4: режим ХТ, ECOG на 2-й линии, операция, развитие механической желтухи на 2-й линии. Данные многофакторного регрессионного анализа Кокса для ОВ от начала 2-й линии представлены в табл. 11.

Согласно данным многофакторного анализа Кокса для ОВ выполнение операции – положительный прогностический фактор, который снижает вероятность умереть на 58%, остальные – негативные факторы. Так, например, развитие механической желтухи увеличивает вероятность смерти в 3 раза, увеличение ECOG на единицу – в 2,21 раза.

Данные различных видов токсичности 3–4-й степени на фоне ПХТ 2-й линии представлены в табл. 12.

Как видно из табл. 12, в группе FOLFIRI достоверно чаще регистрировали диарею 3–4-й степени ($p=0,014$), в группе FOLFOX – нейротоксичность 3–4-й степени ($p=0,006$).

На фоне проведения 2-й линии ХТ проявления токсичности препаратов 1–4-й степени фиксировали у 91,4% (86/94) пациентов. Частота токсичности 3–4-й степени в группах не отличалась – у 18 (38,3%) в группе FOLFOX и у 19 (40,4%) – FOLFIRI. Развитие токсичности не коррелировало с числом проведенных курсов ($R=0,11$; $p=0,233$). Данные о редукции доз ХТ 2-й линии представлены в табл. 13.

Согласно данным табл. 13 развитие токсичности потребовало редукции дозы препаратов на 2-й линии у 42 (42,6%) пациентов. Отсрочка терапии по причине токсичности потребовалась 56 (59,6%) пациентам: 28 (59,6%) в группе FOLFOX, 28 (59,6%) FOLFIRI. Токсичность стала причиной прекращения 2-й линии терапии у 3 пациентов.

Рис. 2. ОВ от начала 2-й линии в зависимости от режима 2-й линии терапии.
Fig. 2. Overall survival (OS) from the beginning of the second-line therapy by the second-line therapy regimen.

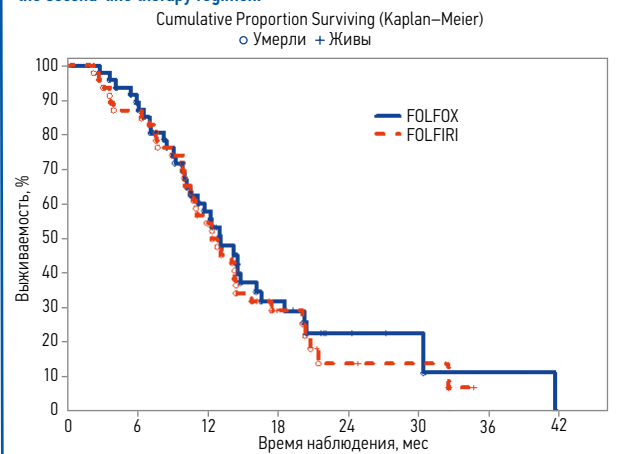


Таблица 7. ОВ от начала 2-й линии в зависимости от режима 2-й линии терапии
Table 7. OS from the beginning of the second-line therapy by the second-line therapy regimen

| Время наблюдения | Режим 2-й линии ХТ | |
|------------------|--------------------|----------|
| | FOLFOX | FOLFIRI |
| Число пациентов | 47 | 47 |
| 3 мес | 97,9±2,9 | 95,7±2,9 |
| 6 мес | 89,4±4,5 | 87,1±4,9 |
| 1 год | 57,8±7,4 | 54,4±7,3 |
| 3 года | 11,3±8,7 | — |
| 5 лет | — | — |
| Медиана, мес | 13,0 | 12,3 |

Таблица 9. Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ВБП 2-й линии в химиотерапевтических группах
Table 9. Cox multivariate regression analysis for PFS during second-line therapy in chemotherapy groups

| Фактор | ОР | 95% ДИ | p |
|--|------|-----------|--------------|
| Эффект 1-й линии (прогр, стаб, ЧР) | 0,61 | 0,43–0,87 | 0,006 |
| Локализация (внутрипеченочная холангиокарцинома, внепеченочная дистальная холангиокарцинома, желчный пузырь, опухоль Клацкина) | 0,82 | 0,68–0,99 | 0,049 |
| G (1, 2, 3, 4) | 1,37 | 1,04–1,81 | 0,025 |

Обсуждение

Наши результаты оценки эффективности применения режимов ПХТ во 2-й линии показывают, что режимы ХТ FOLFOX и FOLFIRI имеют равную эффективность у пациентов с распространенным раком желчевыводящих путей с хорошим соматическим состоянием по шкале ECOG, которые ранее лечились в 1-й линии комбинацией гемцитабина с препаратом платины (цисплатин или оксалиплатин). Насколько нам известно, в России это является первым проспективным исследованием, в котором сравнивалась эффективность режимов ПХТ FOLFOX с FOLFIRI во 2-й линии лекарственной терапии. В мировой литературе не удалось найти сравнение эффективности перечисленных режимов лекарственной терапии в проспективных исследованиях, что говорит об актуальности проведенного нами исследования.

На данный момент во 2-й линии ХТ билиарного рака существует единственное проспективное исследование III фазы ABC-06, в котором использование режима FOLFOX с последующим активным наблюдением оказалось эффективнее, чем только активное наблюдение [8]. Не существует

Таблица 8. Однофакторный регрессионный анализ Кокса для ВБП 2-й линии в химиотерапевтических группах
Table 8. Cox univariate regression analysis for PFS during second-line therapy in chemotherapy groups

| Фактор | ОР | 95% ДИ | p |
|--|------|-----------|---------------|
| Пол | 0,99 | 0,68–1,47 | 0,993 |
| Возраст, лет | 0,99 | 0,98–1,01 | 0,498 |
| FOLFOX/FOLFIRI | 1,18 | 0,90–1,56 | 0,226 |
| Эффект 1-й линии | 0,57 | 0,40–0,81 | 0,002 |
| Время до прогрессирования после 1-й линии | 0,94 | 0,90–0,99 | 0,034 |
| Прогрессирование | 0,96 | 0,61–1,52 | 0,877 |
| Чувствительность к препаратам платины | 0,55 | 0,35–0,84 | 0,006 |
| Токсичность на 1-й линии | 0,65 | 0,32–1,34 | 0,245 |
| Токсичность 3–4-й степени на 1-й линии | 0,76 | 0,52–1,11 | 0,160 |
| ЕСОГ до начала лечения | 1,30 | 0,85–1,99 | 0,235 |
| ЕСОГ на 1-й линии | 1,04 | 0,61–1,79 | 0,877 |
| ЕСОГ на 2-й линии | 1,81 | 1,13–2,89 | 0,014 |
| Наличие сопутствующей патологии | 0,88 | 0,49–1,59 | 0,670 |
| Значимость локализации | 0,81 | 0,67–0,97 | 0,026 |
| T (1, 2, 3, 4) | 0,88 | 0,71–1,09 | 0,240 |
| T (1–2/3–4) | 0,76 | 0,52–1,11 | 0,162 |
| N (0/1) | 1,08 | 0,72–1,64 | 0,705 |
| M (0/1) | 1,60 | 1,10–2,34 | 0,015 |
| G (1, 2, 3, 4) | 1,49 | 1,12–1,97 | 0,006 |
| G (1–2/3–4) | 1,55 | 1,05–2,28 | 0,026 |
| Стадия (I, II, III, IV) | 1,28 | 0,96–1,70 | 0,098 |
| Выполнение операции (0/1) | 0,65 | 0,42–0,99 | 0,046 |
| Наличие мутации (0/1) | 1,46 | 0,97–2,22 | 0,073 |
| Развитие механической желтухи на 1-й линии | 0,96 | 0,56–1,65 | 0,892 |
| Развитие холангита на 1-й линии | 1,09 | 0,68–1,74 | 0,713 |
| Развитие механической желтухи на 2-й линии | 1,38 | 0,88–2,18 | 0,164 |
| Развитие холангита на 2-й линии | 1,19 | 0,78–1,80 | 0,417 |
| Токсичность на 2-й линии | 0,64 | 0,36–1,15 | 0,135 |
| Токсичность 3–4-й степени на 2-й линии | 0,61 | 0,41–0,90 | 0,013 |
| Редукция дозы | 0,48 | 0,32–0,71 | 0,0002 |
| Нарушения режима введения (отсрочка) | 0,69 | 0,47–1,02 | 0,065 |
| Проведение 3-й и последующих линий | 0,63 | 0,41–0,97 | 0,038 |

проспективных исследований с использованием режима лекарственной терапии FOLFIRI во 2-й линии билиарного рака. Из наиболее показательных исследований можно отметить ретроспективный анализ последовательного изучения эффективности у пациентов в 1-й линии терапии режима GemOx с последующим использованием в случае прогрессирования в 1-й линии терапии режима FOLFIRI во 2-й линии терапии [9]. Также в многоцентровом открытом рандомизированном исследовании Ib фазы NIFTY, которое проводилось в пяти учреждениях Южной Кореи, J. Hyung и соавт. сделали вывод, что липосомальный иринотекан в комбинации с 5-ФУ/лейковорином значительно улучшил показатели медианы ВБП у пациентов с метастатическим билиарным раком, у которых выявлено прогрессирование заболевания после терапии 1-й линии по схеме GemCis [10]. Авторы пришли к выводу, что липосомальный иринотекан в комбинации с 5-ФУ и Лейковорином могут считаться стандартной ХТ в терапии 2-й линии.

В нашем исследовании 47 пациентов получали в качестве 2-й линии лекарственной терапии режим FOLFOX, 47 – режим

Таблица 10. Однофакторный регрессионный анализ Кокса для ОВ от начала 2-й линии в химиотерапевтических группах
Table 10. Cox univariate regression analysis for OS from the beginning of the second-line therapy in chemotherapy groups

| Фактор | ОР | 95% ДИ | p |
|--|-------|-----------|------------------|
| Пол | 0,90 | 0,58–1,38 | 0,620 |
| Возраст, лет | 1,00 | 0,99–1,02 | 0,692 |
| FOLFOX/FOLFIRI | 2,03 | 1,44–2,86 | 0,00005 |
| Эффект 1-й линии | 0,73 | 0,51–1,05 | 0,086 |
| Время до прогрессирования после 1-й линии | 0,91 | 0,86–0,96 | 0,001 |
| Прогрессирование | 1,66 | 0,97–2,82 | 0,063 |
| Чувствительность к препаратам платины | 0,54 | 0,32–0,89 | 0,015 |
| Токсичность на 1-й линии | 1,35 | 0,49–3,69 | 0,561 |
| Токсичность 3–4-й степени на 1-й линии | 1,09 | 0,71–1,65 | 0,700 |
| ECOG до начала лечения | 2,04 | 1,26–3,30 | 0,004 |
| ECOG на 1-й линии | 1,44 | 0,75–2,76 | 0,276 |
| ECOG на 2-й линии | 4,86 | 2,90–8,13 | 0,0000001 |
| Наличие сопутствующей патологии | 1,02 | 0,53–1,99 | 0,943 |
| Локализация | 1,04 | 0,85–1,28 | 0,709 |
| T (1, 2, 3, 4) | 1,07 | 0,85–1,34 | 0,566 |
| T (1–2/3–4) | 1,10 | 0,72–1,68 | 0,666 |
| N (0/1) | 1,38 | 0,88–2,18 | 0,162 |
| M (0/1) | 1,74 | 1,14–2,68 | 0,011 |
| G (1, 2, 3, 4) | 1,73 | 1,23–2,43 | 0,002 |
| G (1–2/3–4) | 1,95 | 1,27–2,98 | 0,002 |
| Стадия (I, II, III, IV) | 1,41 | 1,02–1,94 | 0,036 |
| Выполнение операции (0/1) | 0,44 | 0,26–0,75 | 0,002 |
| Наличие мутации (0/1) | 0,68 | 0,43–1,09 | 0,111 |
| Развитие механической желтухи на 1-й линии | 2,20 | 1,25–3,88 | 0,006 |
| Развитие холангита на 1-й линии | 1,97 | 1,18–3,30 | 0,010 |
| Развитие механической желтухи на 2-й линии | 3,11 | 1,91–5,04 | 0,000004 |
| Развитие холангита на 2-й линии | 2,16 | 1,37–3,40 | 0,0009 |
| Токсичность на 2-й линии | 1,22 | 0,56–2,65 | 0,609 |
| Токсичность 3–4-й степени на 2-й линии | 0,90 | 0,59–1,38 | 0,635 |
| Редукция дозы | 0,86 | 0,56–1,30 | 0,472 |
| Нарушения режима введения (отсрочка) | 1,27 | 0,82–1,96 | 0,285 |
| Проведение 3-й и последующих линий | 0,070 | 0,04–0,13 | 0,0000001 |

FOLFIRI. В качестве сравнения в исследовании ABC-06 режим FOLFOX получил 81 пациент, 81 – активную поддерживающую терапию. В ретроспективном исследовании с использованием режима FOLFIRI приняли участие 52 пациента. В исследовании NIFTY с использованием липосомального иринотекана включены 174 пациента.

Нежелательные явления 3–4-й степени зарегистрированы у 18 (38,3%) из 47 пациентов в группе FOLFOX, и у 19 (52%) из 47 пациентов – в группе FOLFIRI. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями, связанными с ХТ 3–4-й степени в группе FOLFOX, стали гематологическая токсичность (14 пациентов – 29,8%), нейротоксичность (7 пациентов – 14,9%) и тошнота/рвота (5 пациентов – 10,6%). Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями, связанными с ХТ 3–4-й степени в группе FOLFIRI, являлись гематологическая токсичность (17 пациентов – 36,2%), диарея (10 пациентов – 21,3%) и тошнота/рвота (8 пациентов – 17%). В исследовании ABC-06 нежелательные явления 3–4-й степени зарегистрированы у 56 (69%) из 81 пациента в группе, получавшей активную поддерживающую терапию плюс

Таблица 11. Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ОВ от начала 2-й линии в химиотерапевтических группах
Table 11. Cox multivariate regression analysis for OS from the beginning of the second-line therapy in chemotherapy groups

| Фактор | ОР | 95% ДИ | p |
|--|------|-----------|----------------|
| FOLFOX/FOLFIRI | 1,59 | 1,03–2,44 | 0,035 |
| ECOG 2-й линии | 2,21 | 1,12–4,34 | 0,022 |
| Операция (0/1) | 0,42 | 0,24–0,74 | 0,002 |
| Развитие механической желтухи на 2-й линии | 3,02 | 1,84–4,97 | 0,00001 |

Таблица 12. Виды и частота токсичности 3–4-й степени, развившиеся на 2-й линии, в зависимости от режима 2-й линии ХТ
Table 12. Types and frequency of grade 3–4 toxicities emerged during the second-line therapy by the second-line therapy regimen

| | Режим 2-й линии ХТ | | | | Всего | |
|---------------------------------|--------------------|------|---------|----------------|-------|------|
| | FOLFOX | | FOLFIRI | | | |
| Число пациентов | 47 | | 47 | | 94 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Гематологическая | 14 | 29,8 | 17 | 36,2 | 31 | 32,9 |
| Гепатотоксичность | 3 | 6,4 | 4 | 8,5 | 7 | 7,4 |
| Тошнота/рвота | 5 | 10,6 | 8 | 17,0 | 13 | 13,8 |
| Стоматит | 1 | 2,1 | 1 | 2,1 | 2 | 2,1 |
| Кардиотоксичность | 2 | 4,3 | – | – | 2 | 2,1 |
| Ладонно-подошвенный синдром | 1 | 2,1 | – | – | 1 | 1 |
| Астения | 2 | 4,3 | 2 | 4,3 | 4 | 4,2 |
| Диарея | 2 | 4,3 | 10 | 21,3 0,014* | 12 | 12,8 |
| Нейротоксичность | 7 | 14,9 | – | – 0,006* | 7 | 7,4 |
| Всего токсичность | 42 | 89,4 | 44 | 93,6 0,046 | 86 | 91,4 |
| Всего токсичность 3–4-й степени | 18 | 38,3 | 19 | 40,4 | 37 | 39,3 |

FOLFOX, и у 42 (52%) из 81 пациента в группе только с активной поддерживающей терапией. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями, связанными с ХТ 3–4-й степени, стали нейтропения (10 пациентов – 12%), астения (9 пациентов – 11%) и инфекция (8 пациентов – 10%). В ретроспективном исследовании с использованием во 2-й линии режима FOLFIRI не описана токсичность, связанная с ПХТ. В исследовании NIFTY наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени являлись нейтропения (24%) в группе липосомального иринотекана с 5-ФУ/Лейковорин против 1 (1%) в группе 5-ФУ/Лейковорина, усталость или астения у 13 и 3% соответственно. Серьезные побочные эффекты произошли у 42% пациентов, получавших липосомальный иринотекан с 5-ФУ/Лейковорин, и у 24% пациентов, получавших 5-ФУ и Лейковорин. Случаев смерти, связанных с лечением, не выявлено. В нашем исследовании в отличие от ABC-06 чаще отмечена специфическая токсичность 3–4-й степени, связанная с оксалиплатином, а именно нейротоксичность. Также отмечены диарея, специфическая токсичность 3–4-й степени, связанная с терапией иринотеканом. Стоит отметить, что пациентам после прогрессирования на 1-й линии ПХТ с использованием режима GemOX, имеющих при этом нейротоксичность 2–4-й степени из-за терапии оксалиплатином, в нашем исследовании назначался режим FOLFIRI как альтернативный FOLFOX из-за риска усиления специфической нейротоксичности, связанной с оксалиплатином. Самым частым видом гематологической токсичности 3–4-й степени в нашем исследовании и в исследовании ABC-06 являлась нейтропения. Таким образом, профиль токсичности

| Таблица 13. Редукция доз ХТ 2-й линии Table 13. Dose reduction for second-line chemotherapy | | | | | | |
|--|--------------------|------|---------|-------|-------|------|
| Редукция дозы | Режим 2-й линии ХТ | | | | Всего | |
| | FOLFOX | | FOLFIRI | | | |
| Число пациентов | 47 | | 47 | | 94 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Фторпиримидины | 20 | 42,6 | 19 | 40,4 | 39 | 41,5 |
| Степень редукции 1 | 6 | 12,8 | 5 | 10,6 | 11 | 11,7 |
| 2 | 11 | 23,4 | 13 | 27,7 | 24 | 25,5 |
| 3 | 1 | 2,1 | – | – | 1 | 1,0 |
| 4 | 2 | 4,3 | 1 | 2,1 | 3 | 3,2 |
| Препараты платины | 23 | 48,9 | 1 | 2,1 | 24 | 25,5 |
| Степень редукции 1 | 6 | 12,8 | – | – | 6 | 6,4 |
| 2 | 14 | 29,8 | 1 | 2,1 | 15 | 15,6 |
| 3 | 1 | 2,1 | – | – | 1 | 1,0 |
| 4 | 2 | 4,3 | – | – | 2 | 2,2 |
| Иринотекан | – | – | 19 | 40,4 | 19 | 20,2 |
| Степень редукции 1 | – | – | 5 | 100,6 | 5 | 5,3 |
| 2 | – | – | 13 | 27,7 | 13 | 13,8 |
| 4 | – | – | 1 | 2,1 | 1 | 1,0 |
| Всего редукция | 22 | 46,8 | 20 | 42,6 | 42 | 44,7 |
| Отсрочка терапии | 28 | 59,6 | 28 | 59,6 | 56 | 59,6 |

FOLFOX и FOLFIRI оказался приемлемым и соответствовал описанному для FOLFOX и FOLFIRI при многих других злокачественных новообразованиях.

Спорным моментом в нашем исследовании и исследовании ABC-06 являлся тот факт, что в нем использовался препарат платины (оксалиплатин) после прогрессирования заболевания на фоне лечения другим препаратом платины (цисплатином). Препараты платины являются одними из активных цитостатиков при распространенном раке желчевыводящих путей наряду с гемцитабином и фторпиримидинами. Платиновый аналог III поколения оксалиплатин проявляет активность в отношении нескольких опухолей желудочно-кишечного тракта и проявляет синергетическую активность с благоприятным профилем токсичности в сочетании с фторурацилом, что отличается от синергии, предложенной для цисплатина и гемцитабина. Наше исследование и исследование ABC-06 показали, что улучшение ОВ и ВВП не зависело от того, классифицированы ли пациенты как чувствительные к платине или рефрактерные к платине или резистентные, что говорит о том, что после комбинации гемцитабина с препаратом платины можно назначать режим FOLFOX или режим FOLFIRI. Возможное объяснение состоит в том, что пациенты с более агрессивными опухолями получают больше пользы от агрессивной антипролиферативной терапии, такой как ХТ 2-й линии. Однако нельзя сделать убедительных выводов ввиду недостаточной статистической мощности анализа подгрупп. Эти наблюдения подчеркивают важность лучшего понимания механизмов ответа на ХТ на основе платины, таких как пути, участвующие в восстановлении поврежденной ДНК, среди прочего.

При лечении FOLFOX медиана ОВ составила 13,0 мес (1-летняя ОВ – 57,8±7,4%), для FOLFIRI – медиана 12,3 мес (1-летняя ОВ – 54,4±7,3%). В исследовании ABC-06 при лечении FOLFOX медиана ОВ составила 6 мес. В ретроспективном исследовании с использованием режима FOLFIRI медиана ОВ составила 8,4 мес. В исследовании NIFTY при медиане наблюдения 11,8 мес ВВП у пациентов, получавших липосомальный иринотекан с 5-ФУ/Лейковорином, составила 7,1 мес по сравнению с 1,4 мес для пациентов, получавших только комбинацию 5-ФУ/Лейковорин, тем самым снижая на 44% риск прогрессирования заболевания (отношение рисков – ОР 0,56; 95% доверительный интервал – ДИ 0,39–0,81). Ожидаются данные

по ОВ. Более длительная, чем ожидалось, ОВ в нашем исследовании может быть связана с отбором пациентов; пациенты, которые имеют функциональный статус по ECOG 0–1 на момент проведения терапии 2-й линии, с большей вероятностью будут иметь более благоприятный прогноз. Стоит отметить, что в исследованиях не учитывались клинически значимые молекулярно-генетические нарушения, так как не проводилось молекулярно-генетическое профилирование с последующей стратификацией пациентов. И, как показали недавние исследования, цитотоксическая ХТ может оказаться не самым эффективным методом лечения пациентов с билиарным раком при выявлении клинически значимых альтераций. Такие пациенты будут нуждаться в подборе молекулярно-направленной терапии [11, 12].

Также данные по ОВ в нашем исследовании можно объяснить проведением 3-й и последующей линии терапии, в особенности молекулярно-направленной терапии, которая в нашем исследовании показала статистически значимый прирост в ОВ и ВВП по сравнению с ПХТ.

Заключение

Наши результаты показали равноценную эффективность двух схем ХТ 2-й линии – FOLFOX и FOLFIRI у пациентов с билиарным раком. Наши данные демонстрируют схожий профиль токсичности данных схем и схожие результаты ВВП и ОВ у пациентов, получавших эти виды лекарственного лечения. Проведенный нами многофакторный анализ показал, что выполнение операции – положительный прогностический фактор, который снижает риск смерти на 58%. Таким образом, данная работа имеет практическую значимость для клинических онкологов, проливая свет на возможности лечения пациентов с билиарным раком, спрегессировавших после 1-й линии ХТ.

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. И.В. Савченко – написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы; И.С. Стилиди – концепция статьи, утверждение окончательного варианта статьи; И.А. Джанян – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка; Е.Ю. Антонова – написание текста, сбор и обработка материала; А.Н. Поляков – концепция и дизайн исследования; А.В. Егорова – обзор литературы, перевод на английский язык; С.В. Чулкова – обзор литературы, перевод на английский язык; В.В. Бредер – концепция статьи, концепция и дизайн исследования, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.V. Savchenko – text development, collection and processing of material, literature review; I.S. Stilidi – concept of the article, approval of the final version of the article; I.A. Dzhanyan – study concept and design, statistical processing; E.Yu. Antonova – text development, collection and processing of material; A.N. Polyakov – study concept and design; A.V. Egorova – literature review, translation into English; S.V. Chulkova – literature review, translation into English; V.V. Breder – concept of the article, study concept and design, material analysis, editing, approval of the final version of the article.

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (19.04.2021, выписка №207).

Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University University (protocol № 207, dated 19.04.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ASCO: Bile Duct Cancer (Cholangiocarcinoma): Statistics. Approved by the Cancer Net Editorial Board, 08/2023. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/bile-duct-cancer-cholangiocarcinoma/statistics>. Accessed: 15.12.2023.
2. Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2-1):494-538 [Breder VV, Bazin IS, Balakhnin PV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniu bol'nykh zlokachestvennyimi opukholiami pečeni i zhelcheyvodyashchei sistemy. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 1. *Zlokachestvennye opukholi*. 2023;13(3s2-1):494-538 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538
3. Kendre G, Murugesan K, Brummer T, et al. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2023;78(3):614-26. DOI:10.1016/j.jhep.2022.11.030
4. Frega G, Cossio FP, Banales JM, et al. Lacking Immunotherapy Biomarkers for Biliary Tract Cancer: A Comprehensive Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cells*. 2023;12(16):2098. DOI:10.3390/cells12162098
5. Jansen H, Pape UF, Utku N, et al. A review of systemic therapy in biliary tract carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2020;11(4):770-89. DOI:10.21037/jgo-20-203
6. Möhring C, Feder J, Mohr RU, et al. First Line and Second Line Chemotherapy in Advanced Cholangiocarcinoma and Impact of Dose Reduction of Chemotherapy: A Retrospective Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:717397. DOI:10.3389/fonc.2021.717397
7. Rizzo A, Brandi G. First-line Chemotherapy in Advanced Biliary Tract Cancer Ten Years After the ABC-02 Trial: "And Yet It Moves!" *Cancer Treat Res Commun*. 2021;27:100335. DOI:10.1016/j.ctarc.2021.100335
8. Lamarca A. ABC-06. A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced/metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-tr. *J Clin Oncol*. 2019;37:4003. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4003
9. Sebbagh S, Roux J, Dreyer C, et al. Efficacy of a sequential treatment strategy with GEMOX-based followed by FOLFIRI-based chemotherapy in advanced biliary tract cancers. *Acta Oncol*. 2016;55(9-10):1168-74. DOI:10.1080/0284186X.2016.1191670
10. Hyung J, Kim I, Kim KP, et al. Treatment with liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for patients with previously treated metastatic biliary tract cancer: The phase 2b NIFTY randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023:e230016. DOI:10.1001/jamaoncol.2023.0016
11. Lamarca A, Kapacze Z, Breeze M, et al. Molecular profiling in daily clinical practice: practicalities in advanced cholangiocarcinoma and other biliary tract cancers. *J Clin Med*. 2020;9(9):2854. DOI:10.3390/jcm9092854
12. Manne A, Woods E, Tsung A, et al. Biliary Tract Cancers: Treatment Updates and Future Directions in the Era of Precision Medicine and Immuno-Oncology. *Front Oncol*. 2021;11:768009. DOI:10.3389/fonc.2021.768009

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.01.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024

Ацинарные структуры поджелудочной железы как независимый предиктор развития послеоперационного панкреатического свища: обзор литературы

Д.В. Подлужный, А.Г. Котельников, И.В. Сагайдак, А.Н. Поляков, Н.Е. Кудашкин, П.П. Архири, Б.И. Сакибов, М.Р. Тамразова, О.А. Егенов✉

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

Аннотация

Проведен анализ опубликованных в современной литературе данных о роли количества функционирующих ацинарных структур поджелудочной железы (ПЖ) как прогностического маркера развития панкреатического свища. Поиск источников производился в системах Clinicaltrials.gov, PubMed, Medline, NCCN, Scopus, Elibrary. В написании обзора литературы использовано 52 источника, опубликованных с 2004 по 2022 г. Включены работы, отражающие значение функционирующих ацинарных структур в крае резекции ПЖ, а также других факторов, ассоциированных с развитием панкреатического свища и иных пострезекционных осложнений. На основании анализа литературы сделаны следующие выводы. Большое количество ацинусов (>40%) и низкое содержание коллагена (<15%) в крае резекции ПЖ достоверно коррелируют с развитием панкреатического свища. Содержание жировой ткани в крае резекции ПЖ не показало никакой связи с развитием панкреатического свища и других осложнений после операции. Пальпаторная оценка структуры паренхимы ПЖ носит субъективный характер и может приводить к ошибочной трактовке и принятию неадекватной тактики превентивных мер. Интраоперационный подсчет ацинусов в крае резекции ПЖ является простым в использовании, не уступая при этом более сложным методам оценки риска развития пострезекционных осложнений, и может быть рекомендован в качестве рутинного метода прогнозирования возникновения панкреатического свища.

Ключевые слова: ацинарные клетки поджелудочной железы, коллаген, панкреатический свищ, панкреатодуоденэктомия, специфические осложнения после панкреатодуоденальной резекции

Для цитирования: Подлужный Д.В., Котельников А.Г., Сагайдак И.В., Поляков А.Н., Кудашкин Н.Е., Архири П.П., Сакибов Б.И., Тамразова М.Р., Егенов О.А. Ацинарные структуры поджелудочной железы как независимый предиктор развития послеоперационного панкреатического свища: обзор литературы. Современная Онкология. 2024;26(2):210–217. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202734

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Несмотря на достигнутый прогресс в области хирургической панкреатологии, послеоперационный панкреатический свищ до сих пор остается основной причиной серьезных осложнений и летальности после резекции поджелудочной железы (ПЖ). Частота возникновения панкреатического свища

после резекции ПЖ варьирует от 10 до 30% [1, 2]. При развитии панкреатического свища возрастает риск таких катастрофических осложнений, как сепсис и аррозивное кровотечение, значительно увеличивается продолжительность пребывания пациента в стационаре (койко-дней), стоимость лечения, задерживаются сроки начала адьювантной терапии,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Егенов Омар Алиевич** – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: egenov.omar@mail.ru

Подлужный Данил Викторович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: dr.podluzhny@mail.ru

Котельников Алексей Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. хирургического отд-ния №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: kotelnikovag@mail.ru

Сагайдак Игорь Всеволодович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического отд-ния №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: igor_sagaidak@mail.ru

Поляков Александр Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: Dr.alexp@gmail.com

Кудашкин Николай Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: dr.kudashkin@mail.ru

Архири Петр Петрович – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: arhiri@mail.ru

Сакибов Байрамали Иззатович – аспирант хирургического отд-ния №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: bairamali_10@mail.ru

Тамразова Марьям Романовна – ординатор хирургического отд-ния №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: maryamtamrazova@yandex.ru

✉ **Omar A. Egenov** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: egenov.omar@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8681-7905

Danil V. Podluzhny – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: dr.podluzhny@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7375-3378

Alexey G. Kotelnikov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kotelnikovag@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2811-0549

Igor V. Sagaydak – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: igor_sagaidak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7659-3365

Alexander N. Polyakov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: Dr.alexp@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5348-5011

Nikolay E. Kudashkin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: dr.kudashkin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0504-585X

Peter P. Arkhiri – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: arhiri@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6791-2923

Bairamali I. Sakibov – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: bairamali_10@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7184-8357

Maryam R. Tamrazova – Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: maryamtamrazova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8824-1137

Acinar cells of the pancreas as an independent predictor of the development of postoperative pancreatic fistula: A review

Danil V. Podluzhny, Alexey G. Kotelnikov, Igor V. Sagaydak, Alexander N. Polyakov, Nikolay E. Kudashkin, Peter P. Arkhiri, Bairamali I. Sakibov, Maryam R. Tamrazova, Omar A. Egenov✉
Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Analysis of data published in the modern literature on the role of the number of functioning acinar cells of the pancreas as a prognostic marker of the development of pancreatic fistula. The search for sources was carried out in the systems Clinicaltrials.gov, PubMed, Medline, NCCN, Scopus, Elibrary. In writing the literature review, 52 sources published from 2004 to 2022 were used. Included are studies reflecting the importance of functioning acinar cells at the edge of pancreatic resection, as well as other factors associated with the development of pancreatic fistula and other post-resection complications. A large number of acinar cells (>40%) and a low collagen content (<15%) in the edge of pancreatic resection significantly correlates with the development of pancreatic fistula. The content of adipose tissue in the edge of pancreatic resection showed no connection with the development of pancreatic fistula and other complications after surgery. Palpatory assessment of the structure of the pancreatic parenchyma is subjective and can lead to erroneous interpretation and adoption of inadequate tactics of preventive measures. Intraoperative counting of acinuses at the edge of pancreatic resection is easy to use, while not yielding to more complex methods for assessing the risk of post-resection complications and can be recommended as a routine method for predicting the occurrence of pancreatic fistula

Keywords: acinar cells of pancreas, collagen, pancreatic fistula, pancreatoduodenectomy, specific complications after pancreatoduodenal resection
For citation: Podluzhny DV, Kotelnikov AG, Sagaydak IV, Polyakov AN, Kudashkin NE, Arkhiri PP, Sakibov BI, Tamrazova MR, Egenov OA. Acinar cells of the pancreas as an independent predictor of the development of postoperative pancreatic fistula: A review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(2):210–217. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202734

что в конечном итоге может негативно влиять на показатели выживаемости [3, 4].

В последние годы наблюдается значительный интерес к факторам риска послеоперационного панкреатического свища. Одним из наиболее значимых исследований, посвященных прогнозированию возникновения панкреатического свища, является работа, опубликованная M. Callery и соавт. в 2013 г. На основании анализа непосредственных результатов лечения больных (n=445), перенесших панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), разработана валидированная 10-балльная прогностическая шкала развития панкреатического свища – Fistula Risk Score. Согласно данной шкале риск панкреатического свища оказался выше у больных с «мягкой» структурой ПЖ, диаметром протока ПЖ менее 5 мм, интраоперационной кровопотерей более 400 мл и у пациентов с опухолями двенадцатиперстной кишки, кистозными и эндокринными опухолями ПЖ [5]. Аналогично M. Giglio и соавт. в метаанализе продемонстрировали, что концентрация амилазы в содержимом дренажа на 1-е сутки после операции ассоциирована с вероятностью развития панкреатического свища [6]. Однако, несмотря на точность прогнозирования панкреатического свища, эти исследования не отражают в полной мере механизм развития данной патологии.

Ряд авторов рассматривают панкреатит как специфическое осложнение после резекции ПЖ, которое может способствовать развитию панкреатического свища за счет несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза или швов культи ПЖ после дистальной резекции ПЖ (ДРПЖ) [7]. Причины развития послеоперационного панкреатита еще полностью не выяснены, но обструкция протоков ПЖ и ишемия культи ПЖ идентифицированы как потенциальные этиологические факторы [8]. F. Motoi и соавт. сообщили, что «мягкая» структура ПЖ является основным фактором риска панкреатического свища и количество ацинарных клеток будет выше в «мягкой» ПЖ и ниже – в фиброзно измененной ПЖ [9]. Тем не менее интраоперационная пальпаторная оценка структуры ПЖ носит субъективный характер и может приводить к ошибочной трактовке и принятию неадекватной тактики превентивных мер. В этой связи весьма перспективным направлением объективизации данного фактора является методика определения количества функционирующих ацинарных структур и зон фиброза на основании результата срочного

интраоперационного гистологического исследования среза края резекции ПЖ.

Цель исследования – обзор литературных данных, посвященных изучению роли количества ацинарных клеток ПЖ как фактора риска развития панкреатического свища.

Материалы и методы

В написании обзора литературы использовано 52 источника, опубликованных с 2004 по 2022 г., из них 4 работы опубликованы в российских научных изданиях, 48 – в зарубежных. Поиск источников литературы производился в системах Clinicaltrials.gov, PubMed, Medline, NCCN, Scopus, Elibrary. В исследование включены работы, отражающие значение функционирующих ацинарных структур ПЖ, а также других факторов, ассоциированных с развитием панкреатического свища после резекции ПЖ.

В 2005 г. Международной группой по изучению панкреатических свищей (International Study Group on Pancreatic Surgery – ISGPS) утверждено определение панкреатического свища как наличие по дренажу панкреатического отделения любого доступного измерению уровня объема, содержание амилазы в котором в 3 раза превышает верхнюю границу нормы сывороточной амилазы в течение 3 сут и более после операции. Согласно этому определению выделяли 3 типа панкреатического свища: А, В, С [10]. В 2016 г. в соответствии с последними рекомендациями ISGPS [11] утвержденный ранее панкреатический свищ типа А, не оказывающий влияние на общее состояние больного, исключен из структуры послеоперационных осложнений и обозначен термином «биохимическая несостоятельность». Панкреатические свищи типов В и С отнесены к клинически значимым. Детальная характеристика «биохимической несостоятельности» и клинически значимых панкреатических свищей типов В и С представлена в табл. 1.

Методика определения ацинарных клеток, фиброзной и жировой ткани в представленных работах подразумевала исследование замороженных срезов края резекции ПЖ под световым микроскопом. Производилась оценка доли ацинарных клеток, фиброзной и жировой ткани в процентном соотношении на всей площади среза из расчета, что процент ацинарных клеток + процент фиброзной ткани + процент жировой ткани = 100%.

Таблица 1. Классификация панкреатического свища по ISGPS, 2016 г. [11]
Table 1. Classification of pancreatic fistula according to ISGPS, 2016 [11]

| Параметр | Биохимическая несостоятельность/Нет свища | Тип В | Тип С |
|---|---|-----------------------------|----------------------------|
| Уровень амилазы в 3 раза превышает верхнюю границу нормы сывороточной амилазы | Да | Да | Да |
| Длительность дренирования брюшной полости более 3 нед | Нет | Да | Да |
| Специфическая терапия | Нет | Да | Да |
| Эндоскопические или чрескожные манипуляции | Нет | Да | Да |
| Ангиография по поводу кровотечения ассоциированного ПС | Нет | Да | Да |
| Релапаротомия в связи с ПС | Нет | Нет | Да |
| Симптомы воспалительного процесса | Нет | Да, без органной дисфункции | Да, с органной дисфункцией |
| Полиорганная недостаточность, ассоциированная с ПС | Нет | Нет | Да |
| Летальный исход, связанный с ПС | Нет | Нет | Да |

Примечание. ПС – панкреатический свищ.

Значение количества функционирующих ацинарных структур в возникновении панкреатического свища после резекции ПЖ

В настоящее время в литературе опубликовано всего около 12 работ, посвященных изучению роли количества ацинарных клеток ПЖ в развитии панкреатического свища. Все исследования продемонстрировали, что большое количество ацинарных клеток в крае резекции ПЖ увеличивает риск осложнений после операции, тогда как, напротив, обширное фиброзное перерождение ПЖ ассоциировано с минимальным количеством либо отсутствием осложнений после резекции ПЖ. Однако для правильного понимания и восприятия данной актуальной проблемы хотелось бы более подробно описать некоторые из посвященных этой тематике исследований.

М. Laaninen и соавт. впервые в 2012 г. представили ретроспективный анализ данных больных (n=40), перенесших ПДР [12]. У всех 40 больных в течение первых 6 сут после операции определялся уровень трипсинагена-2 в моче в качестве раннего индикатора панкреатита (>2 дней с положительным содержанием трипсинагена-2 в моче). Уровень амилазы измерялся на 3-й послеоперационный день из дренажа, установленного к панкреатикоэюноанастомозу. В зависимости от соотношения функционирующих ацинарных структур и фиброза в крае резекции ПЖ больные поделены на 2 подгруппы: ацинарная группа (более 40% ацинусов в крае резекции ПЖ; 12/40) и группа фиброза (более 60% фиброза в крае резекции ПЖ; 19/40). Детальная характеристика корреляции осложнений в зависимости от количества ацинарных структур в крае резекции ПЖ представлена в табл. 2.

Как показано в табл. 2, частота осложнений оказалась достоверно выше у пациентов с содержанием >40% ацинусов в крае резекции ПЖ по сравнению с подгруппой больных с >60% зон фиброза в крае резекции ПЖ. Резюмируя, авторы подчеркнули, что наличие большого количества ацинарных клеток в крае резекции ПЖ увеличивает риск осложнений после ПДР, а наличие большого количества зон фиброза – снижает [12].

Взаимосвязь количества функционирующих ацинарных структур в крае резекции ПЖ с послеоперационным панкреатитом и свищом также представлена в работе С. Nahm и соавт. [13]. В исследование включен 61 больной, который подвергнут

Таблица 2. Сравнение частоты осложнений у больных с >40% ацинусов и >60% фиброза в крае резекции ПЖ
Table 2. Comparison of complication rates in patients with >40% acinus and >60% fibrosis in the pancreatic resection margin

| Тип осложнений | >40% ацинусов в крае резекции ПЖ | >60% фиброза в крае резекции ПЖ | p |
|---|----------------------------------|---------------------------------|--------|
| Общая частота осложнений, % | 92 | 32 | <0,001 |
| Панкреатит, % | 50 | 11 | 0,03 |
| Несостоятельность панкреатоэюноанастомоза, % | 17 | 0 | <0,05 |
| Гастростаз (степень А–С), % | 83 | 11 | 0,002 |
| Послеоперационное кровотечение, % | 8 | 5 | >0,05 |
| Раневая инфекция, % | 42 | 0 | <0,05 |
| Количество дней с положительным содержанием трипсинагена-2 в моче (медиана) | 2,42 (±0,71) | 0,43 (±0,18) | 0,02 |
| Уровень амилазы в содержимом дренажа на 3-и сутки после операции, Ед/л | 149 (±58) | 10 (±2) | 0,036 |

резекции ПЖ: ПДР – n=35, ДРПЖ – n=24, центральная резекция ПЖ – n=2. В крае резекции ПЖ у всех пациентов под световой микроскопией определяли содержание ацинарных клеток, коллагена и жировой ткани. Все гистологические препараты оценены двумя патоморфологами, которые не знали течения послеоперационного периода и достигли консенсусного соглашения в анализе гистологических препаратов каждого пациента. Дополнительно интраоперационно оценивали концентрацию амилазы в перипанкреатической жидкости, концентрацию амилазы в дренажном отделяемом на 1, 3 и 5-е послеоперационные сутки, концентрацию амилазы и липазы в сыворотке крови и уровень трипсинагена-2 в моче на 1-е сутки после операции [13].

Частота развития послеоперационного панкреатита и свища составила 62 (n=38) и 29% (n=18) соответственно, 90-дневная летальность – 3% (n=2). Факторы, ассоциированные с развитием панкреатического свища, представлены в табл. 3.

Авторы подчеркнули, что такие факторы, как послеоперационный панкреатит, большое содержание ацинарных клеток в крае резекции ПЖ, высокая концентрация амилазы, липазы в сыворотке крови и положительный тест на трипсинаген-2 на 1-е сутки после операции, высокая концентрация амилазы в перипанкреатической жидкости (интраоперационно), достоверно ассоциированы с развитием панкреатического свища. Медиана количества ацинарных структур в крае резекции ПЖ оказалась достоверно выше у больных с перечисленными выше факторами [13].

В своей другой работе, посвященной сравнению частоты развития панкреатического свища после ПДР и ДРПЖ, а также изучению взаимосвязи возникновения панкреатического свища с содержанием ацинарных клеток в крае резекции ПЖ, С. Nahm и соавт. сообщили, что панкреатический свищ статистически значимо чаще развивался после ДРПЖ (n=88), чем после ПДР (n=206): 20,4% против 11,2%; p=0,043 [14]. Данное наблюдение связано с меньшим содержанием ацинарных структур в крае резекции ПЖ при ПДР по сравнению с ДРПЖ (медиана – 50% против 65%; p<0,001) и большим содержанием коллагена (медиана 25% против 10%; p<0,001 соответственно). У всех пациентов (n=294) оценивалось количество ацинарных структур, коллагена и жировой ткани в окрашенных гематоксилин-эозином гистологических срезах края резекции ПЖ. Частота biochemical leak и панкреатических свищей типа В и С составила 28,6, 10,2 и 3,7% соответственно, летальность – 2,4% [14].

При многофакторном анализе количество функционирующих ацинарных клеток в крае резекции ПЖ стало независимым предиктором, связанным с развитием панкреатического

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с развитием панкреатического свища
Table 3. Factors associated with the development of pancreatic fistula

| Параметр | Пациенты без панкреатического свища (n=43) | Пациенты с панкреатическим свищом (n=18) | p |
|--|--|--|-------|
| Амилаза в перипанкреатической жидкости (интраоперационно), медиана, Ед/л | 277 | 1534 | 0,004 |
| Амилаза в дренажном отделяемом*, медиана, Ед/л | 292 | 1168 | 0,002 |
| Амилаза в сыворотке крови*, медиана, Ед/л | 55 | 101 | 0,014 |
| Липаза в сыворотке крови*, медиана, Ед/л | 48 | 125 | 0,006 |
| Трипсиноген-2 в моче на 1-е сутки после операции: | | | |
| • Отрицательный тест (<50 мг/л) | 33 | 8 | 0,019 |
| • Положительный тест (>50 мг/л) | 10 | 10 | |
| Послеоперационный панкреатит: | | | |
| • Нет | 22 | 1 | 0,001 |
| • Да | 21 | 17 | |
| Количество коллагена в крае резекции ПЖ, % | 20 | 15 | 0,014 |
| Ацинарные клетки в крае резекции ПЖ, % | 50 | 73 | 0,003 |
| Жировая ткань в крае резекции ПЖ, % | 20 | 10 | 0,071 |

*На 1-е послеоперационные сутки.

свища ($p=0,003$). Пороговыми значениями, ассоциированными с развитием панкреатического свища, являлись количество ацинарных клеток $>50\%$ и коллагена $<22,5\%$. И, напротив, содержание жировой ткани не показало никакой связи с развитием панкреатического свища и панкреатита после операции. Количество ацинарных клеток $>50\%$ в крае резекции ПЖ к тому же достоверно коррелировало с высоким уровнем амилазы в дренажном отделяемом и узким протоком ПЖ. Наличие сахарного диабета хоть и достоверно ассоциировано с большим содержанием ацинусов в крае резекции ПЖ, но не продемонстрировало статистической значимости в возникновении панкреатического свища ($p=0,346$) [14].

Независимая прогностическая роль ацинарных структур в возникновении панкреатического свища у больных ($n=121$), перенесших ПДР, описана и в работе N. Umezaki и соавт. [15]. Частота панкреатических свищей составила 19,0%. Проведенный многофакторный анализ показал, что количество ацинусов в крае резекции ПЖ и мужской пол достоверно ассоциированы с развитием панкреатического свища [15].

V. Teränen и соавт. также сообщили, что интраоперационный подсчет ацинусов в крае резекции ПЖ является простым в использовании, не уступая при этом более сложным методам оценки риска послеоперационных осложнений, и может быть рекомендован в качестве рутинного метода оценки риска панкреатического свища и других осложнений после ПДР [16]. Цель исследования заключалась в валидации точности подсчета ацинусов в крае резекции ПЖ [12] и его сравнении с 13 ранее опубликованными прогностическими шкалами, такими как диаметр протока ПЖ [17], пальпаторная оценка структуры ПЖ [17], шкалы Braga score [18], Fistula Risk Score [5], Modified Fistula Risk Score [19], Alternative Fistula Risk Score [20], и различными радиологическими (компьютерно-томографическими) параметрами, прогнозирующими риск возникновения осложнений после резекции ПЖ [21–25]. Проанализированы результаты лечения 87 больных, перенесших ПДР. Частота

клинически значимого панкреатического свища и осложненный Clavien–Dindo III–V степени составила 10,3 и 24,4% соответственно [16].

При сравнительном анализе идентифицировано три наиболее точных метода прогнозирования риска панкреатического свища: подсчет ацинусов в крае резекции ПЖ ($>40\%$ ацинусов, чувствительность – 88,9%, специфичность – 52,6%; $p=0,043$), шкала Braga score (чувствительность – 87,5%, специфичность – 56,6%; $p=0,039$) и радиологический метод подсчета отношения площади висцерального жира к площади подкожного жира по компьютерной томографии – КТ (чувствительность – 75,5%, специфичность – 80,0%; $p=0,032$). Достоверную прогностическую роль развития осложнений Clavien–Dindo III–V степени продемонстрировали: подсчет ацинусов ($>40\%$ ацинусов, чувствительность – 73,9%, специфичность – 56,2%; $p=0,033$), шкала Braga score (68,4%, 59,5%; $p=0,036$) и ТРА1 (общий индекс площади поясничной мышцы, оцениваемый по КТ, – 78,3%, 41,7%; $p=0,012$) [16].

S. Partelli и соавт. в крупном исследовании, в котором анализировались результаты лечения 388 больных, перенесших ПДР, сообщили, что содержание ацинусов в крае резекции ПЖ $\geq 60\%$ связано с повышенным риском развития клинически значимого послеоперационного панкреатического свища и острого панкреатита, тогда как содержание жировой ткани в крае резекции ПЖ не связано ни с клинически значимым послеоперационным острым панкреатитом [26]. Клинически значимый панкреатический свищ и острый панкреатит развились у 25,7 и 22,2% больных соответственно. Летальность – 9,1%. Достоверное влияние на развитие панкреатического свища при многофакторном анализе оказали: $\geq 60\%$ ацинусов в крае резекции ПЖ, острый послеоперационный панкреатит, мужской пол, мягкая консистенция ПЖ и индекс массы тела >25 кг/м². Независимое статистически значимое влияние на развитие острого панкреатита имели следующие факторы: возраст >70 лет, индекс массы тела >25 кг/м², узкий диаметр протока ПЖ (≤ 3 мм) и $\geq 60\%$ ацинусов в крае резекции ПЖ [26].

Предоперационные методы прогнозирования панкреатического свища в настоящее время изучены мало. Так С. Nahm и соавт. в исследовании, посвященном оценке взаимосвязи плотности ПЖ, оцениваемой на трехфазной КТ, с риском развития панкреатического свища после ПДР, заключили, что плотность хвоста ПЖ >40 единиц по Хаунсфилду при нативной КТ достоверно ассоциировалась с высоким риском развития панкреатического свища (чувствительность – 70,0%, специфичность – 73,4%) [27]. Авторами впервые продемонстрирована статистически значимая корреляция между КТ-плотностью ПЖ и количеством ацинусов в крае резекции ПЖ. Также подтверждена связь между количеством ацинусов и коллагена в крае резекции ПЖ с развитием панкреатического свища. У пациентов с панкреатическим свищом ацинусов в срезе ПЖ оказалось больше (70% против 40% в группе без свища; $p=0,009$), а коллагена – меньше (15% против 30% соответственно; $p=0,028$). Содержание жировой ткани в крае резекции ПЖ не показало никакой связи с развитием панкреатического свища [27].

Подводя итоги, С. Nahm и соавт. пришли к выводу, что рутинная оценка плотности ПЖ может способствовать предоперационной стратификации риска осложнений после ПДР, выделить группу повышенного риска для принятия при необходимости соответствующих профилактических и лечебных процедур в интраоперационном и послеоперационном периоде [27].

Корреляция компьютерно-томографических и морфологических предикторов возникновения панкреатического свища после ПДР доказана и в работе Ю.С. Гальчиной и соавт. [28, 29]. Мягкая структура ПЖ, толщина ПЖ, плотность дистального отдела ПЖ в нативную фазу КТ, коэффициент накопления контрастного препарата паренхимой, объем культи ПЖ статистически значимо положительно коррелировали с развитием панкреатического свища и количеством ацинарных клеток. При этом диаметр протока ПЖ отрицательно коррелировал

с развитием панкреатического свища и количеством ацинарных клеток [28].

При проведении анализа данных обнаружено, что риск развития панкреатического свища в 3,09 раза больше при количестве ацинусов более 72,5% (чувствительность – 75%, специфичность – 75,71%). Количество жира в срезе ПЖ не показало корреляции с развитием клинически значимого панкреатического свища. Риск развития панкреатического свища в 1,8 раза больше при плотности железы в нативную фазу >35,5 единицы по Хаунсфилду (чувствительность – 62%, специфичность – 65%). Ю.С. Гальчина и соавт. резюмировали, что КТ с контрастным усилением позволяет оценить ацинарный индекс на дооперационном этапе для выделения группы повышенного риска развития панкреатического свища [28].

В крупном российском исследовании, проведенном Д.С. Гориним и соавт., анализировались результаты лечения 177 больных, которым по поводу опухоли билиопанкреатоуденальной зоны осуществлена ПДР [30]. Цель исследования заключалась в определении возможности объективного прогнозирования возникновения панкреатического свища после ПДР, основанного на учете четырех параметров: характера исходного заболвания, результатов предоперационной КТ, интраоперационной пальпаторной оценки консистенции ПЖ и количества ацинусов в срезе ПЖ, определенных при интраоперационном гистологическом исследовании. Частота клинически значимого панкреатического свища и летальности составила 26,6 и 8% соответственно. При проведении однофакторного и многофакторного анализов КТ-признаки мягкой ПЖ, мягкая ПЖ и ацинарные структуры (>40%) в крае резекции ПЖ достоверно ассоциированы с высоким риском возникновения панкреатического свища [30].

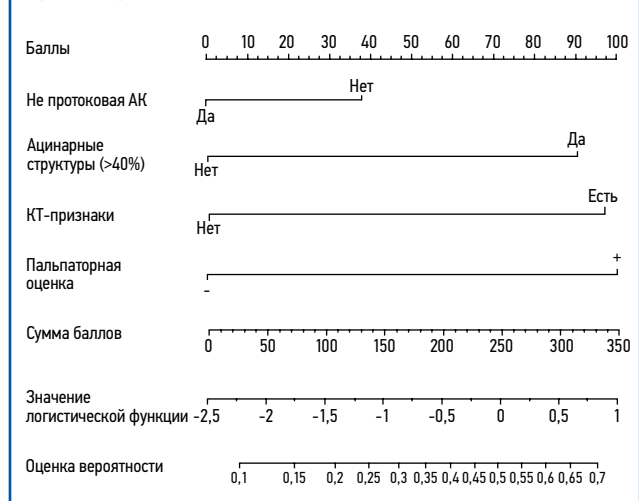
Д.С. Горин и соавт. на основании результатов анализа предложили номограмму для оценки риска развития панкреатического свища, выделили группы больных с вероятностью возникновения свища: менее 30% – группа низкого риска, 30–60 и более 60% – группы высокого риска. В номограмме имеется шкала баллов (0–100). Наличие или отсутствие каждого из предикторов определяет итоговую сумму баллов (рис. 1) [30].

Авторы сообщили, что прогнозирование вероятности возникновения панкреатического свища позволяет своевременно принять превентивные и лечебные меры – как минимальные, так и агрессивные (ранняя экстракорпоральная детоксикация, панкреатэктомия), несущие в себе угрозу осложнений [30].

М. Laaninen и соавт. в единственном рандомизированном контролируемом исследовании сообщили, что периоперационное лечение гидрокортизоном уменьшает частоту осложнений после ПДР. Авторы анализировали результаты лечения 100 больных, подвергнутых ПДР [31]. Интраоперационно проводился подсчет ацинусов в крае резекции ПЖ, и пациенты поделены на группы высокого риска (>40% ацинусов в крае резекции ПЖ; n=62) и низкого риска (<40% ацинусов в крае резекции ПЖ; n=38). Пациенты получали в зависимости от рандомизации либо 100 мг гидрокортизона внутривенно, либо плацебо внутривенно утром в день операции. Лечение гидрокортизоном или плацебо прекращали после приема первой дозы, и послеоперационное лечение возобновляли по обычному протоколу, если количество ацинусов в крае резекции ПЖ составляло менее 40%. В окончательный анализ включены 62 пациента из группы высокого риска (>40% ацинусов в крае резекции ПЖ), которым вводили 100 мг гидрокортизона (или плацебо) внутривенно каждые 8 ч в первые 2 сут после операции (в общей сложности – 8 доз) [31].

Частота послеоперационных осложнений III–IV степеней по Clavien–Dindo составила 31% (19/62) и оказалась значительно меньше в группе (n=28) гидрокортизона, чем в группе (n=34) плацебо (18% против 41%; $p<0,05$). Частота клинически значимых панкреатических свищей, кровотечения и гастростаза в группе высокого риска составила 19 (12/62), 19 (12/62) и 34% (21/62) соответственно. Кроме того, клинически значимые панкреатические свищи (11% против 27%), кровотечение (14% против 24%) и гастростаз (29% против 44%), как

Рис. 1. Номограмма для оценки риска развития панкреатического свища.
Fig. 1. Nomogram for risk assessment of pancreatic fistula development.



правило, ниже в группе гидрокортизона. Девятидневная летальность оказалась равна нулю. При анализе осложнений в группе низкого риска (<40% ацинусов в крае резекции ПЖ; n=38) частота клинически значимых панкреатических свищей, кровотечения и гастростаза меньше, чем в группе высокого риска: 0% против 19%, 3% против 19% и 26% против 34% соответственно. В заключение авторы отметили, что интраоперационная травма и связанное с ней послеоперационное воспаление ПЖ, возможно, являются основными медиаторами осложнений после ПДР, а противовоспалительное лечение гидрокортизоном снижает связанные с этим серьезные осложнения [31].

Обсуждение

Панкреатический свищ является ахиллесовой пятой ПДР, наиболее частым специфическим осложнением и, безусловно, пусковым фактором, ассоциированным с развитием других специфических пострезекционных осложнений, таких как гастростаз и аррозивное кровотечение. В последние годы проведено множество исследований в области прогнозирования осложнений после ПДР, однако вопрос о том, какой из методов следует использовать рутинно, до сих пор не решен.

Прогнозирование риска возникновения клинически значимого панкреатического свища для оптимизации ведения пациента в послеоперационном периоде является одной из самых актуальных проблем в хирургической панкреатологии [32, 33]. Понимание патофизиологии развития панкреатического свища может сыграть ключевую роль в разработке новых подходов, направленных на снижение риска и уменьшение последствий этого осложнения [34].

В недавно опубликованных работах сообщается, что значительная часть несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза связана с развитием острого послеоперационного панкреатита [35–39], но механизм, лежащий в основе этого процесса, еще не изучен [40]. Гистологический тип строения паренхимы ПЖ, связанный с развитием панкреатического свища, также до конца не определен. Можно предположить, что гистологическое строение паренхимы ПЖ влияет на риск развития острого послеоперационного панкреатита и, следовательно, – панкреатического свища из-за различной секреции/содержания панкреатических ферментов и различной восприимчивости к интраоперационной хирургической травме и ишемии [41].

Панкреатический сок вырабатывается ацинарными клетками ПЖ [36], в связи с чем положительная корреляция между развитием панкреатического свища и количеством ацинарных клеток ПЖ является весьма актуальной и обоснованной. Количество ацинарных клеток может отражать обратную корреляцию с фиброзом ПЖ. Мягкая ПЖ часто значимо связана с развитием панкреатического свища [9, 42], тогда как

твердая ПЖ выделяет меньше панкреатического сока из-за фиброза паренхимы ПЖ. Однако пальпаторная оценка структуры паренхимы ПЖ оперирующим хирургом носит субъективный характер.

Преимуществом нашего исследования является то, что оно является первым в мире литературным обзором, где описаны все исследования, посвященные изучению роли ацинусов ПЖ как предиктора возникновения панкреатического свища. В данной работе продемонстрирована достоверная корреляция между содержанием ацинусов и коллагена в крае резекции ПЖ и развитием панкреатического свища. Однако большинство исследований сосредоточено в основном на роли жировой инфильтрации ПЖ, а значение ацинусов ПЖ плохо изучено по сей день [35, 36]. Жировая инфильтрация ПЖ традиционно считается основной причиной мягкой структуры ПЖ и основным гистологическим фактором, связанным с развитием панкреатического свища [43–46]. Напротив, ни в одном из представленных нами исследований содержание жировой ткани в крае резекции ПЖ не ассоциировано с развитием послеоперационного панкреатита и свища. Недостатком же нашего исследования является дизайн работы, представленный обзором литературы, а не систематическим обзором или мета-анализом, что в первую очередь связано с ограниченным количеством работ, посвященных данной тематике.

S. Partelli и соавт. подчеркнули, что именно большое количество ацинарных клеток в крае резекции ПЖ является независимым предиктором развития острого послеоперационного панкреатита и панкреатического свища [26]. Авторами даже на основании проведенного ими анализа в заключение работы предложено заменить термин «жировая инфильтрация ПЖ» на «секреторно активную ПЖ» с усиленной ферментативной активностью как ключевой определяющий фактор развития панкреатического свища [26].

Следует отметить, что проведение предоперационной химиотерапии (ХТ) способствует фиброзу перерождению ПЖ согласно результатам исследования, опубликованным N. Rykina-Tameeva и соавт., в котором анализировались результаты лечения 134 пациентов, подвергнутых ПДР по поводу аденокарциномы головки ПЖ [47]. Авторами впервые оценили влияние предоперационной ХТ на содержание ацинусов, коллагена и жировой ткани в ПЖ. При гистологическом исследовании количество ацинарных клеток в ПЖ оказалось достоверно меньше, а коллагена больше в группе предоперационной ХТ ($n=76$) по сравнению с группой контроля ($n=58$), подвергшихся ПДР на I этапе: 22,5% ацинусов против 50% ($p=0,001$) и 50% коллагена против 25% ($p=0,008$). Значимой разницы по содержанию жировой ткани в ПЖ не отмечено. Частота biochemical leak + клинически значимых панкреатических свищей типов В и С оказалась меньше в группе предоперационной ХТ: 23,7% против 37,9% в группе контроля; $p=0,088$ [47]. T. Hank и соавт. в крупном ретроспективном исследовании также отметили, что проведение предоперационной ХТ способствует снижению частоты развития панкреатического свища [48].

В развитии панкреатического свища участвует ряд факторов. Мягкая структура ПЖ и узкий проток ПЖ (<3 мм) делают формирование анастомоза технически более сложным и связаны с увеличением частоты панкреатического свища [49]. Положительная корреляция между мягкой ПЖ и большим содержанием ацинусов в крае резекции ПЖ отмечена

в работе С. Nahm и соавт. [13]. Другими факторами риска развития панкреатического свища являются: непроходимость аденокарцинома ПЖ, большой объем кровопотери (более 1000 мл) [50, 51], мужской пол, избыточный индекс массы тела, широкая мобилизация культи ПЖ (более 2,5 см), большой объем культи ПЖ, децентрализация протока ПЖ к задней поверхности ПЖ, длительность операции [49], небольшой опыт выполнения ПДР [51] и недостаточная предоперационная нутритивная подготовка [52].

Таким образом, на наш взгляд, предоперационная (КТ-признаки мягкой железы) и интраоперационная ($>40\%$ ацинусов в крае резекции ПЖ) стратификация риска осложнений после резекции ПЖ позволят выделить группу повышенного риска для принятия соответствующих профилактических и лечебных мер в интраоперационном (дополнительное дренирование зоны панкреатоюноанастомоза трубчатые силиконовыми дренажами) и послеоперационном периоде (периоперационная терапия гидрокортизоном по схеме, представленной M. Laaninen и соавт. в рандомизированном исследовании [31], мониторинг клинико-лабораторных показателей и т.д.). Необходимо дальнейшее проведение проспективных исследований с более широкой выборкой больных для подтверждения прогностической ценности.

Заключение

Результаты описанных нами и доступных в литературе работ подчеркивают важность ацинусов и коллагена в крае резекции ПЖ как ключевого, определяющего фактора в развитии панкреатического свища и других специфических пострезекционных осложнений. Рутинное использование в клинической практике интраоперационного подсчета ацинарных клеток и коллагена в крае резекции ПЖ позволит выделить группу высокого риска для принятия превентивных и лечебных мер. Очевидно, что необходимо дальнейшее изучение этой проблемы с разработкой стандартизованных систем оценки риска развития панкреатического свища, что позволит предупредить и уменьшить частоту данного осложнения.

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

- Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, et al. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg*. 2007;245(4):573-82. DOI:10.1097/01.sla.0000251438.43135.fb
- Bassi C, Butturini G, Molinari E, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg*. 2004;21(1):54-9. DOI:10.1159/000075943
- Ахтанин Е.А., Кригер А.Г. Причины возникновения и профилактика панкреатических свищей после резекционных операций на поджелудочной железе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;(5):79-83 [Akhtanin EA, Kriger AG. Causes and prevention of pancreatic fistulas after pancreas resection. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(5):7983 (in Russian)].
- Čečka F, Jon B, Čermáková E, et al. Impact of postoperative complications on clinical and economic consequences in pancreatic surgery. *Ann Surg Treat Res*. 2016;90(1):21-8. DOI:10.4174/ast.2016.90.1.21
- Callery MP, Pratt WB, Kent TS, et al. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2013;216(1):1-14. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002
- Giglio MC, Spalding DR, Giakoustidis A, et al. Meta-analysis of drain amylase content on postoperative day 1 as a predictor of pancreatic fistula following pancreatic resection. *Br J Surg*. 2016;103(4):328-36. DOI:10.1002/bjs.10090
- Connor S. Defining post-operative pancreatitis as a new pancreatic specific complication following pancreatic resection. *HPB (Oxford)*. 2016;18(8):642-51. DOI:10.1016/j.hpb.2016.05.006
- Ansorge C, Regner S, Segersvärd R, Strömmer L. Early intraperitoneal metabolic changes and protease activation as indicators of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 2012;99(1):104-11. DOI:10.1002/bjs.7730
- Motoi F, Egawa S, Rikiyama T, et al. Randomized clinical trial of external stent drainage of the pancreatic duct to reduce postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy. *Br J Surg*. 2012;99(4):524-31. DOI:10.1002/bjs.8654
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138(1):8-13. DOI:10.1016/j.surg.2005.05.001
- Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017;161(3):584-91. DOI:10.1016/j.surg.2016.11.014
- Laaninen M, Bläuer M, Vasama K, et al. The risk for immediate postoperative complications after pancreatoduodenectomy is increased by high frequency of acinar cells and decreased by prevalent fibrosis of the cut edge of pancreas. *Pancreas*. 2012;41(6):957-61. DOI:10.1097/MPA.0b013e3182480b81
- Nahm CB, Brown KM, Townend PJ, et al. Acinar cell density at the pancreatic resection margin is associated with post-pancreatectomy pancreatitis and the development of postoperative pancreatic fistula. *HPB (Oxford)*. 2018;20(5):432-40. DOI:10.1016/j.hpb.2017.11.003
- Nahm CB, Alzaabi S, Sahni S, et al. Increased postoperative pancreatic fistula rate after distal pancreatectomy compared with pancreatoduodenectomy is attributable to a difference in acinar scores. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021;28(6):533-41. DOI:10.1002/jhpb.934
- Umezaki N, Hashimoto D, Nakagawa S, et al. Number of acinar cells at the pancreatic stump predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Surg Today*. 2018;48(8):790-5. DOI:10.1007/s00595-018-1656-5
- Teränen V, Rinta-Kiikka I, Holli-Helenius K, et al. Perioperative acinar cell count method works well in the prediction of postoperative pancreatic fistula and other postoperative complications after pancreatoduodenectomy. *Pancreatol*. 2021;21(2):487-93. DOI:10.1016/j.pan.2021.01.005
- De Carlis LG, Squinzi R, Ferla F, et al. Pancreatoduodenectomy: Risk Factors of Postoperative Pancreatic Fistula. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(132):1124-32.
- Braga M, Capretti G, Pecorelli N, et al. A prognostic score to predict major complications after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 2011;254(5):702-7. DOI:10.1097/SLA.0b013e31823598fb
- Kantor O, Talamonti MS, Pitt HA, et al. Using the NSQIP Pancreatic Demonstration Project to Derive a Modified Fistula Risk Score for Preoperative Risk Stratification in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2017;224(5):816-25. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2017.01.054
- Mungroop TH, van Rijssen LB, van Klaveren D, et al. Dutch Pancreatic Cancer Group. Alternative Fistula Risk Score for Pancreatoduodenectomy (a-FRS): Design and International External Validation. *Ann Surg*. 2019;269(5):937-43. DOI:10.1097/SLA.0000000000002620
- Tranchart H, Gaujoux S, Rebours V, et al. Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 2012;256(1):139-45. DOI:10.1097/SLA.0b013e318256c32c
- Schröder FF, de Graaff F, Bouman DE, et al. The Preoperative CT-Scan Can Help to Predict Postoperative Complications after Pancreatoduodenectomy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:824525. DOI:10.1155/2015/824525
- Roberts KJ, Sutcliffe RP, Marudanayagam R, et al. Scoring System to Predict Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy: A UK Multicenter Study. *Ann Surg*. 2015;261(6):1191-7. DOI:10.1097/SLA.0000000000000997
- Sandini M, Bernasconi DP, Ippolito D, et al. Preoperative Computed Tomography to Predict and Stratify the Risk of Severe Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(31):e1152. DOI:10.1097/MD.0000000000001152
- Benjamin AJ, Buschmann MM, Schneider A, et al. Can Comprehensive Imaging Analysis with Analytic Morphomics and Geriatric Assessment Predict Serious Complications in Patients Undergoing Pancreatic Surgery? *J Gastrointest Surg*. 2017;21(6):1009-16. DOI:10.1007/s11605-017-3392-3
- Partelli S, Andreasi V, Schiavo Lena M, et al. The role of acinar content at pancreatic resection margin in the development of postoperative pancreatic fistula and acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy. *Surgery*. 2021;170(4):1215-22. DOI:10.1016/j.surg.2021.03.047
- Nahm CB, Lui I, Naidoo CS, et al. Density and enhancement of the pancreatic tail on computer tomography predicts acinar score and pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2019;21(5):604-11. DOI:10.1016/j.hpb.2018.09.014
- Гальчина Ю.С., Кармазановский Г.Г., Калинин Д.В., и др. Критерии диагностики "мягкой" поджелудочной железы и их влияние на возникновение панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020;25(2):113-23 [Galchina YuS, Karmazanovsky GG, Kalinin DV, et al. Diagnostic criteria for a "soft" pancreas and their influence on the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenal. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*. 2020;25(2):113-23 (in Russian)]. DOI:10.16931/1995-5464.20202113-123
- Гальчина Ю.С., Кармазановский Г.Г., Калинин Д.В., и др. Панкреатический свищ при проксимальной резекции поджелудочной железы: корреляция компьютерно-томографических и морфологических предикторов. *Медицинская визуализация*. 2020;24(1):29-38 [Galchina YuS, Karmazanovsky GG, Kalinin DV, et al. Pancreatic fistula in proximal pancreas resection: correlation of computed tomography and morphological predictors. *Medical Visualization*. 2020;24(1):29-38 (in Russian)]. DOI:10.24835/1607-0763-2020-1-29-38
- Горин Д.С., Кригер А.Г., Галкин Г.В., и др. Прогнозирование возникновения панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;7:61-7 [Gorin DS, Kriger AG, Galkin GV, et al. Predicting of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;(7):617 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia202007161
- Laaninen M, Sand J, Nordback I, et al. Perioperative Hydrocortisone Reduces Major Complications After Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2016;264(5):696-702. DOI:10.1097/SLA.0000000000001883
- Trudeau MT, Casciani F, Ecker BL, et al. The Fistula risk score catalog: toward precision medicine for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg*. 2022;275(2):e463-72. DOI:10.1097/SLA.0000000000004068
- Trudeau MT, Maggino L, Chen B, et al. Extended experience with a dynamic, data-driven selective drain management protocol in pancreatoduodenectomy: progressive risk stratification for better practice. *J Am Coll Surg*. 2020;230:809-18.e1.
- McMillan MT, Malleo G, Bassi C, et al. Multicenter, Prospective trial of selective drain management for pancreatoduodenectomy using risk stratification. *Ann Surg*. 2017;265:1209-18.
- Partelli S, Tamburrino D, Andreasi V, et al. Implications of increased serum amylase after pancreatoduodenectomy: toward a better definition of clinically relevant postoperative acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2020;22:1645-53.
- Kuhlbrely CM, Samiei N, Sick O, et al. Pancreatitis after pancreatoduodenectomy predicts clinically relevant postoperative pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg*. 2017;21:330-8.
- Bannone E, Andrianello S, Marchegiani G, et al. Postoperative hyperamylasemia (POH) and acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy (POAP): state of the art and systematic review. *Surgery*. 2021;169:377-87.
- Loos M, Strobel O, Dietrich M, et al. Hyperamylasemia and acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy: two different entities. *Surgery*. 2021;169:369e376.
- Ikenaga N, Ohtsuka T, Nakata K, et al. Clinical significance of postoperative acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy. *Surgery*. 2021;169:732-7.
- Shrikhande SV. Invited commentary: evolving landscape of postoperative hyperamylasemia, postoperative acute pancreatitis, and postoperative pancreatic fistula: time for a unifying definition. *Surgery*. 2020;169:740-1.

41. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93:518-30.
42. Kawai M, Yamaue H. Analysis of clinical trials evaluating complications after pancreaticoduodenectomy: a new era of pancreatic surgery. *Surg Today*. 2010;40:1011-7.
43. Mathur A, Pitt HA, Marine M, et al. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg*. 2007;246:1058-64.
44. Rosso E, Casnedi S, Pessaux P, et al. The role of "Fatty Pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1845-51.
45. Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2010;148:15-23.
46. Belyaev O, Munding J, Herzog T, et al. Histomorphological features of the pancreatic remnant as independent risk factors for postoperative pancreatic fistula: a matched-pairs analysis. *Pancreatol*. 2011;11:516-24.
47. Rykina-Tameeva N, Nahm CB, Mehta S, et al. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer changes the composition of the pancreatic parenchyma. *HPB (Oxford)*. 2020;22(11):1631-6. DOI:10.1016/j.hpb.2020.03.007.
48. Hank T, Sandini M, Ferrone CR, et al. Association Between Pancreatic Fistula and Long-term Survival in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Surg*. 2019;154(10):943-51. DOI:10.1001/jamasurg.2019.2272.
49. Ridolfi C, Angiolini MR, Gavazzi F, et al. Morphohistological features of pancreatic stump are the main determinant of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:641239. DOI:10.1155/2014/641239.
50. Nahm CB, Connor SJ, Samra JS, Mittal A. Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:105-18.
51. Yang Y, Tian X, Zhuang Y, et al. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2005;11:2456-61.
52. Kawai M, Kondo S, Yamaue H, et al. Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy: multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011;18:601-8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024

Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных десмоидным фиброматозом забрюшинной и абдоминальной локализации

К.А. Турупаев^{✉1,2}, М.Д. Будурова^{2,3}, М.П. Никулин^{1,2}

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Обоснование. Хирургический метод лечения больных десмоидным фиброматозом продолжает оставаться основным, особенно в группах пациентов с симптомным течением заболевания или в случаях прогрессирования на фоне выжидательной тактики Look and Stay. В связи с редкостью заболевания, различной локализацией, непредсказуемостью клинического течения, отсутствием общепринятых четких критериев выбора метода лечения и/или последовательности методов лечения определение прогностических критериев течения заболевания имеет большой научно-практический интерес.

Цель. Изучить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных десмоидным фиброматозом забрюшинной и абдоминальной локализации.

Материалы и методы. В исследовании проанализированы данные 121 пациента с гистологически верифицированным диагнозом «десмоидный фиброматоз забрюшинной и абдоминальной локализации», проходивших хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 1999 по 2022 г.

Результаты. В 89% наблюдений десмоидные опухоли являются резектабельными, однако для полного удаления всего опухолевого массива часто требуются резекции смежных органов. Частота комбинированных вмешательств в группе абдоминальной и забрюшинной локализации составила 7,0 и 60,4% соответственно. Клетки опухоли по краю разреза остаются у 15,8% пациентов, включая 10% больных с макроскопически определяемой резидуальной опухолью. Хирургическое лечение больных десмоидными опухолями ассоциировано с приемлемой частотой осложнений и обеспечивает высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости. Факторами риска безрецидивной выживаемости оперированных больных являются забрюшинная локализация, мультицентрический рост опухоли и категория R2.

Заключение. Лечение больных десмоидными опухолями забрюшинной и абдоминальной локализации должно производиться в специализированных клиниках, обладающих достаточным опытом проведения хирургических вмешательств, в том числе комбинированных. Тактика лечения больных десмоидными опухолями должна определяться решением мультидисциплинарного консилиума и базироваться на основании персонализированного онкологического и функционального прогнозов в соответствии с группами прогностического риска.

Ключевые слова: десмоидный фиброматоз, десмоидная опухоль, десмоид, забрюшинная опухоль

Для цитирования: Турупаев К.А., Будурова М.Д., Никулин М.П. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных десмоидным фиброматозом забрюшинной и абдоминальной локализации. Современная Онкология. 2024;26(2):218–223. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202750

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Десмоидный фиброматоз (десмоидная опухоль, агрессивный фиброматоз) – ДФ – крайне редкая мезенхимальная опухоль, обладающая агрессивным местнодеструктивным характером роста и высокой частотой рецидивирования. Благодаря отсутствию метастатического потенциала десмоидные опухоли относятся к категории пограничных мезенхимальных опухолей с неопределенным или низким потенциалом злокачественности согласно классификации Всемирной организации здравоохранения [1–5].

Десмоидные опухоли составляют не более 0,01–0,03% среди всех новообразований и менее 3% среди опухолей мягких

тканей. Заболеваемость ДФ не превышает 4 случаев на 1 млн человек ежегодно [5, 6].

Непредсказуемость клинического течения определяется крайне высокой частотой местного рецидива, достигающей 86%, и одновременной возможностью к спонтанной регрессии опухоли, которая встречается, по данным мировой литературы, в 30% случаев [5, 7–9].

Наиболее популярным методом лечения больных ДФ является хирургический, при этом частота местных рецидивов очень высока. Альтернативными опциями выбора согласно данным мировой литературы могут являться лучевая терапия, варианты

Информация об авторах / Information about the authors

✉Турупаев Кирилл Андреевич – врач-онколог отделения онкоурологии Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», аспирант каф. онкологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: Kir-turupaev@yandex.ru

Будурова Марина Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», вед. науч. сотр. абдоминального хирургического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». SPIN-код: 1412-8811

Никулин Максим Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения абдоминальной онкологии №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». SPIN-код: 9455-5566

✉Kirill A. Turupaev – oncologist, Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian University of Medicine. E-mail: Kir-turupaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8887-5108

Marina D. Budurova – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-1391-0516

Maxim P. Nikulin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0002-9608-4696

Immediate and long-term outcomes of surgical treatment in patients with retroperitoneal and abdominal desmoid fibromatosis: A retrospective study

Kirill A. Turupaev^{1,2}, Marina D. Budurova^{2,3}, Maxim P. Nikulin^{1,2}

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

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

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

Abstract

Background. The main method of treatment of desmoid fibromatosis is surgical, especially in patients with symptomatic disease or in cases of progression during the Look and Stay period. Due to the rarity of the disease, different localization, unpredictability of the clinical course, the lack of generally accepted clear criteria for choosing a treatment method and/or a sequence of treatment methods, the determination of prognostic criteria for the course of the disease is of great scientific and practical interest.

Aim. To study the immediate and long-term outcomes of surgical treatment in patients with retroperitoneal and abdominal desmoid fibromatosis.

Materials and methods. The study analyzed the data of 121 patients with histologically verified retroperitoneal and abdominal desmoid fibromatosis who underwent surgical treatment at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 1999 to 2022.

Results. In 89% of cases, desmoid tumors are resectable; however, resections of adjacent organs are often required to remove the tumor mass completely. The frequency of combined interventions in the abdominal and retroperitoneal groups was 7.0 and 60.4%, respectively. Tumor cells along the edge of the incision are identified in 15.8% of patients, including 10% of patients with macroscopically detectable residual tumors. Surgical treatment of patients with desmoid tumors is associated with an acceptable complication rate and provides high rates of overall and relapse-free survival. Risk factors for disease-free survival of operated patients are retroperitoneal localization, multicentric tumor growth, and R2 category.

Conclusion. The treatment of patients with retroperitoneal and abdominal desmoid tumors should be carried out in specialized clinics with sufficient experience in performing surgical interventions, including combined ones. The treatment approach in patients with desmoid tumors should be selected by a multidisciplinary team based on personalized oncological and functional prognoses in accordance with the prognostic risk groups.

Keywords: acinar cells of pancreas, collagen, pancreatic fistula, pancreatoduodenectomy, specific complications after pancreatoduodenal resection

For citation: Turupaev KA, Budurova MD, Nikulin MP. Immediate and long-term outcomes of surgical treatment in patients with retroperitoneal and abdominal desmoid fibromatosis: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):218–223. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202750

системной противоопухолевой лекарственной терапии и тактика активного наблюдения Look and Stay. Однако четких критериев выбора метода лечения, несмотря на довольно широкий спектр опций, описанный в литературе, в настоящее время нет [5, 10, 11].

Хирургическое лечение больных ДФ забрюшинной и абдоминальной локализации сопряжено с риском выполнения резекции смежных органов и протезирования магистральных сосудов, приводящих к значительным функциональным нарушениям и осложнениям [8].

Материалы и методы

В исследовании проанализированы данные 121 пациента с гистологически верифицированным диагнозом ДФ забрюшинной (парааортальной и паракавальной зоны, мезентериальной и тазовой локализации) и абдоминальной (передняя брюшная стенка) локализации, которым выполнялось хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 1999 по 2022 г. Подробная характеристика изучаемых групп больных представлена в табл. 1.

Частота развития десмоидной опухоли в обеих изучаемых группах оказалась выше у женщин, чем у мужчин: 65 (89%) пациентов женского пола в группе абдоминальной локализации и 32 (66,7%) – в группе забрюшинной локализации. При этом в группе ДФ передней брюшной стенки женщин в 8 раз больше, чем мужчин, а в группе забрюшинных десмоидных опухолей женщин в 2 раза больше, чем мужчин ($p=0,003$).

Медиана возраста на момент постановки диагноза являлась сопоставимой в изучаемых группах и составила 31 [IQR 25–39] и 33 [IQR 26–48,5] года соответственно ($p=0,494$).

Всего в исследование включены 99 (81,8%) пациентов с первично выявленной десмоидной опухолью и 22 (18,2%) пациента с рецидивом десмоидной опухоли.

Размер опухоли статистически значимо оказался больше в группе забрюшинной локализации, чем в группе абдоминальной локализации, и составил 9,6 [IQR 7–15] и 6,1 [IQR 4,3–9,2] см соответственно ($p<0,001$).

Наличие симптомов заболевания при первичном обращении к врачу зафиксировано у 88 (72,2%) пациентов обеих групп. В группе ДФ передней брюшной стенки и забрюшинной локализации симптомное течение десмоидной опухоли отмечено у 58 (79,7%) и 30 (62,5%) пациентов соответственно ($p=0,041$).

Частота обнаружения пальпируемого образования оказалась выше в группе пациентов с десмоидными опухолями передней брюшной стенки по сравнению с группой пациентов с десмоидными опухолями забрюшинной локализации и составила 56 (76,7%) и 6 (12,5%) соответственно ($p<0,001$).

Частота наличия болевого синдрома у пациентов с забрюшинной локализацией по сравнению с больными десмоидными опухолями передней брюшной стенки оказалась выше и составила 13 (17,8%) и 22 (45,8%) соответственно ($p<0,001$).

Функциональные нарушения встречались у 12 (25%) пациентов в группе забрюшинной локализации.

Инфильтративный тип роста по данным компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии на предоперационном этапе чаще наблюдался в группе забрюшинной локализации по сравнению с группой пациентов с десмоидными опухолями абдоминальной локализации и составил 23 (48%) и 14 (19,2%) соответственно ($p=0,005$). Мультицентрический характер роста также чаще выявлялся в группе забрюшинной локализации по сравнению с группой пациентов с десмоидными опухолями абдоминальной локализации и составил 11 (23%) и 6 (8,2%) соответственно ($p=0,03$).

Все медицинские данные пациентов, включенных в исследование, деперсонализированы и подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

| Признак | | Локализация ДФ | | | p |
|---|--------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| | | общая группа (n=121) | передняя брюшная стенка (n=73) | забрюшинная (n=48) | |
| Пол, абс. (%) | Мужской | 24 (19,8) | 8 (11) | 16 (33) | 0,003* |
| | Женский | 97 (80,2) | 65 (89) | 32 (66,7) | |
| Возраст пациентов, полных лет, Me [IQR] | | 32 [26–41] | 31 [25–39] | 33 [26–48,5] | 0,494 |
| Вид опухоли при обращении, абс. (%) | Первичная | 99 (81,8) | 62 (85) | 37 (77) | 0,061 |
| | Рецидивная | 22 (18,2) | 11 (15) | 11 (23) | |
| Размер опухоли, см, Me [IQR] | | 7,6 [5–12] | 6,1 [4,3–9,2] | 9,6 [7–15] | <0,001* |
| Наличие симптомного течения, абс. (%) | | 88 (72,7) | 58 (79,5) | 30 (62,5) | 0,041* |
| Наличие пальпируемого образования, абс. (%) | | 62 (51) | 56 (76,7) | 6 (12,5) | <0,001* |
| Наличие болевого синдрома, абс. (%) | | 35 (29) | 13 (17,8) | 22 (45,8) | <0,001* |
| Наличие функциональных нарушений, абс. (%) | | 12 (10) | 0 (0) | 12 (25,0) | <0,001* |
| Тип роста, абс. (%) | Локализованный | 22 (18,2) | 18 (24,7) | 4 (8,3) | 0,005* p ₁₋₂ =0,03* |
| | Инфильтративный | 37 (31) | 14 (19,2) | 23 (48) | |
| | Смешанный | 20 (16,5) | 11 (15,1) | 9 (19) | |
| Характер роста, абс. (%) | Моноцентрический | 89 (73,6) | 58 (79,5) | 31 (64,6) | 0,03* |
| | Мультицентрический | 17 (14) | 6 (8,2) | 11 (23) | |

*Здесь и далее в табл. 2, 3, 5: различия показателей статистически значимы (p<0,05).

| Показатель, абс. (%) | | Локализация | | | p |
|-------------------------------|----|----------------------|--------------------------------|--------------------|---------|
| | | общая группа (n=121) | передняя брюшная стенка (n=73) | забрюшинная (n=48) | |
| Резектабельность | | 108 (89) | 72 (98,6) | 36 (75,0) | <0,001* |
| Радикальность** | R0 | 93 (83) | 67 (92) | 26 (54) | <0,001* |
| | R1 | 7 (5,8) | 3 (4,1) | 4 (8,3) | |
| | R2 | 12 (10) | 2 (2,7) | 10 (20,8) | |
| Периоперационные осложнения | | 13 (10,7) | 4 (5,7) | 9 (22) | 0,015* |
| Комбинированные вмешательства | | 34 (28) | 5 (7,0) | 29 (60,4) | <0,001* |

**Из анализа исключены данные пациентов с нерезектабельными опухолями, перенесших симптоматические и/или эксплоративные операции.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе отдаленных результатов безрецидивной выживаемостью (БРВ) считался период от оперативного вмешательства до появления признаков рецидива опухоли или последнего наблюдения больного; общей выживаемостью (ОВ) – период от оперативного вмешательства до смерти по любой причине или до последнего наблюдения.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации проводились в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics (выпуск 26.0; IBM, Чикаго, США) и StatTech v. 3.1.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Результаты

Для оценки непосредственных результатов хирургического лечения исследовались следующие показатели: резектабельность, радикальность, периоперационные осложнения, периоперационная летальность, частота комбинированных хирургических вмешательств (табл. 2).

Показатель резектабельности в группе абдоминальной и забрюшинной локализации составил 98,6 (n=72/73) и 75,0% (n=36/48)

| Степень осложнения по классификации Clavien–Dindo, абс. (%) | Передняя брюшная стенка, n=4 (5,7%) | Забрюшинная локализация, n=9 (22%) | p |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|--------|
| I | 4 (100) | 1 (11) | 0,015* |
| II | 0 | 5 (55,6) | |
| III | 0 | 3 (33,3)** | |
| IV | 0 | 0 | |

**IIIА степень, коррекция осложнений с помощью вмешательств без общей анестезии.

соответственно ($p < 0,001$). Инфильтрация крупных сосудов, нервов, смежных органов, при которых достижение визуального радикального хирургического края сопряжено с явной функциональной непереносимостью, нами определялась как нерезектабельный опухолевый процесс. В группе ДФ абдоминальной локализации нерезектабельным опухолевым процессом признан 1 случай пациента, в анамнезе которого имелось 5 хирургических

Таблица 4. Влияние факторов на БРВ
Table 4. Impact of factors on relapse-free survival

| Фактор риска | Категория | Срок дожития (БРВ), мес | | p |
|---|-------------------------|-------------------------|-----------------------|---------|
| | | Me±SE [95% ДИ] | M±SE [95% ДИ] | |
| Локализация | Передняя брюшная стенка | – | 193±11 [171–214] | 0,003* |
| | Забрюшинная | 86±19 [48–123] | 118±19 [80–156] | |
| Тип роста | Локализованный | – | 141±7,6 [126–156] | <0,001* |
| | Инфильтративный | 38±28,6 [0–94] | 110±22,8 [65–155] | |
| | Смешанный | – | 160±29,9 [101–218] | |
| Характер роста | Моноцентрический | 186** | 174±14,5 [146–203] | <0,001* |
| | Мультицентрический | 19±18 [0–55,6] | 66,8±16,4 [34,7–98,8] | |
| Статус края резекции | R0 | – | 176±14,6 [148–205] | <0,001* |
| | R1 | – | 119±18,4 [84–155] | |
| | R2 | 36±13,9 [8–63] | 59±18,8 [23–96] | |
| Минимальный отступ от края резекции, мм | До 5 | – | 97±6,8 [83–110] | 0,374 |
| | 5–10 | 186±83 [21–350] | 180±20 [140–220] | |
| | Более 10 | – | 214±20 [173–255] | |
| Максимальный размер опухоли, см | До 5 | 186** | 158±14 [130–186] | 0,340 |
| | 5–10 | – | 167±16 [135–199] | |
| | Более 10 | – | 103±11,7 [80–127] | |

Примечание. Me – медиана срока дожития (БРВ), M – среднее значение срока дожития (БРВ), SE – стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал; *влияние фактора на БРВ статистически значимо (p<0,05); **медиана выживаемости достигнута в случае с наибольшим сроком наблюдения, SE=0, границы 95% ДИ не определялись.

вмешательств по поводу ДФ передней брюшной стенки, выполненных по месту жительства. Прогрессирование заболевания в виде прорастания десмоидной опухоли в органы брюшной полости, малого таза с вовлечением магистральных сосудов, выявленное по данным КТ с внутривенным контрастированием, явилось причиной нерезектабельности. Пациенту назначена комбинированная лекарственная терапия. При контрольном обследовании через год зафиксирована стабилизация процесса.

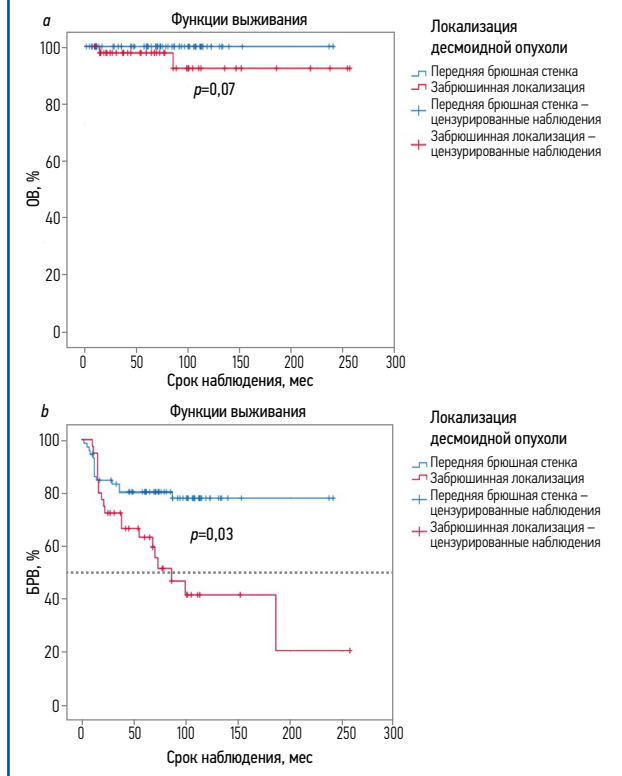
В группе забрюшинной локализации нерезектабельные опухолевые процессы зарегистрированы у 12 пациентов. На дооперационном этапе по данным КТ и магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием у 4 пациентов опухоль расценена нерезектабельной. У 8 пациентов предпринята попытка выполнения R-1 хирургического вмешательства в связи с сомнительной информацией о резектабельности десмоидной опухоли по данным предоперационной диагностики, однако в ходе интраоперационной ревизии выполнить R0/R1-операцию не представлялось возможным по причине инвазии в близкорасположенные органы и/или магистральные сосуды. В связи с высоким риском выполнения R2-операции, риском выполнения высоко травматичной операции с необходимостью протезирования магистральных сосудов, риском нарушения функциональности решено отказаться от выполнения заведомо нерадикального вмешательства.

Из 72 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу десмоидной опухоли передней брюшной стенки, радикальная операция (R0) выполнена у 67 (72,0%), микроскопически (R1) и макроскопически (R2) нерадикальная операция – у 3 (4,2%) и 2 (16,7%) пациентов соответственно. В группе пациентов с десмоидными опухолями забрюшинной локализации среди 40 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, радикальные операции выполнены в 26 (65%) случаях, R1- и R2-резекции – в 4 (10%) и 10 (25%) случаях соответственно.

Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 4 (5,7%) и 9 (22%) пациентов с десмоидными опухолями передней брюшной стенки и забрюшинной локализации соответственно. Частота

Рис. 1. Трехлетняя выживаемость в зависимости от локализации десмоидной опухоли: а – кривая ОВ по методу Каплана–Мейера в зависимости от локализации десмоидной опухоли; б – кривая БРВ по методу Каплана–Мейера в зависимости от локализации десмоидной опухоли.

Fig. 1. Three-year survival rate depending on the localization of desmoid tumor: а – Kaplan-Meier OS curve depending on the desmoid tumor site; б – Kaplan-Meier RFS curve depending on the desmoid tumor site.



| Таблица 5. Независимые факторы риска БРВ Table 5. Independent risk factors for RFS | | | | |
|---|-----------------------|--------|------|---------|
| Фактор | Многофакторный анализ | | | |
| | ОР | 95% ДИ | | ρ |
| | | НГ | ВГ | |
| Забрюшинная локализация | 2,65 | 1,35 | 5,20 | 0,005* |
| Инfiltrативный тип роста | 1,49 | 0,90 | 2,45 | 0,12 |
| Мультицентрический характер роста | 3,94 | 1,81 | 8,59 | 0,001* |
| Макроскопически положительный край резекции (R2) | 2,14 | 1,47 | 3,13 | <0,001* |

Примечание. ОР – относительный риск, ВГ – верхняя граница ДИ, НГ – нижняя граница ДИ.

и структура послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo представлены в табл. 3.

Случаев периоперационной летальности не отмечено.

В 28% (n=34) случаев потребовалось выполнение комбинированных хирургических вмешательств.

Отдаленные результаты

Нами проведен анализ ОВ по методу Каплана–Мейера в изучаемых группах пациентов в зависимости от локализации. Медиана наблюдения составила 73,5 мес [IQR 34,5–108].

Трехлетняя ОВ при локализации десмоидной опухоли в передней брюшной стенке составила 100%, при забрюшинной локализации – 92,3%. В группе пациентов с забрюшинной локализацией десмоидной опухоли зафиксировано 2 летальных исхода. В одном случае летальный исход не связан с проявлениями основного заболевания, в другом смерть наступила вследствие прогрессирования основного заболевания у пациента с нерезектабельной десмоидной опухолью.

Принимая во внимание особенности течения ДФ и высокие показатели ОВ в обеих группах, наиболее показательной характеристикой, позволяющей оценивать онкологические результаты лечения больных десмоидными опухолями, является БРВ.

Трехлетняя БРВ в группе пациентов с десмоидными опухолями передней брюшной стенки и забрюшинной локализацией составила 83,4 и 72,5% соответственно, 5-летняя БРВ в группе пациентов с десмоидными опухолями передней брюшной стенки и забрюшинной локализацией – 80,4 и 63,4% соответственно. Медиана БРВ у пациентов из группы десмоидных опухолей передней брюшной стенки не достигнута. Медиана БРВ у пациентов с забрюшинными десмоидными опухолями составила 73 мес (рис. 1).

Нами проведен анализ потенциальных факторов прогноза БРВ (табл. 4). Установлено, что забрюшинная локализация десмоидной опухоли, инfiltrативный тип роста, мультицентрический характер роста и макроскопически положительный край резекции статистически значимо ухудшают БРВ.

В результате проведенного нами многофакторного анализа выявлены независимые факторы риска БРВ (табл. 5, рис. 2).

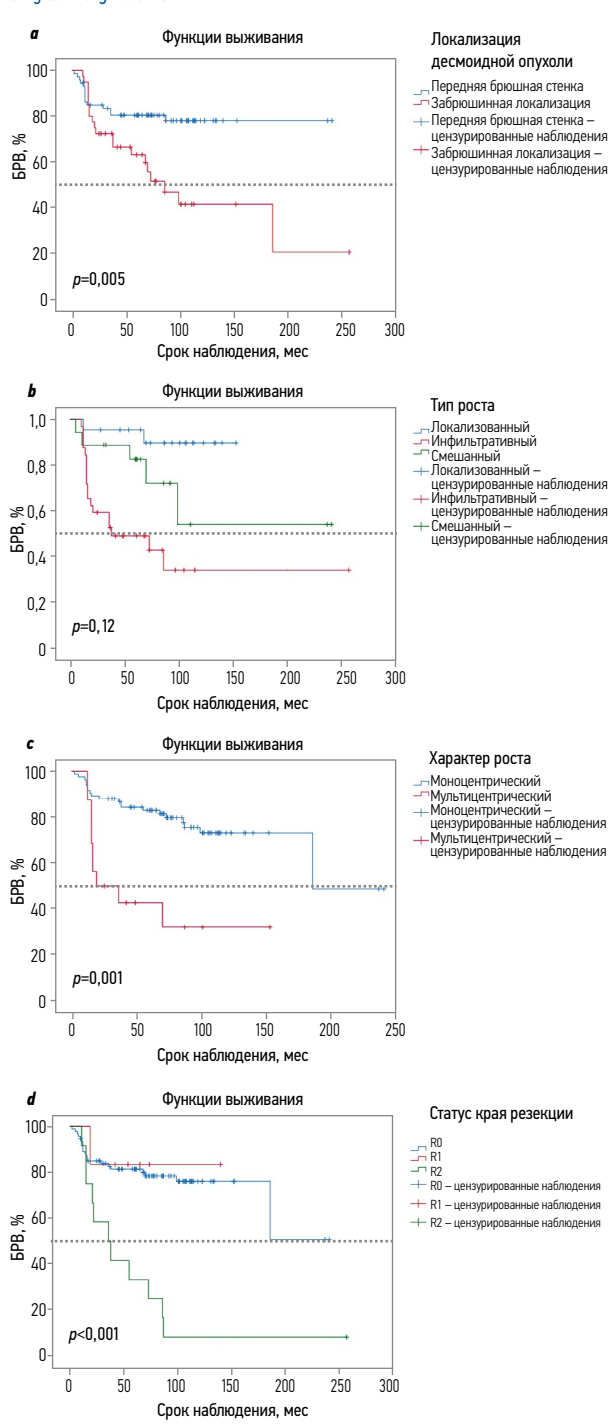
Наличие забрюшинной локализации десмоидной опухоли увеличивает риски рецидива в 2,65 раза, наличие мультицентрического характера роста десмоидной опухоли – в 3,94 раза; наличие макроскопически положительного края резекции (R2) – в 2,14 раза.

Обсуждение

Хирургический метод лечения больных ДФ продолжает оставаться основным, особенно в группах пациентов с симптомным течением заболевания или в случаях прогрессирования на фоне выжидательной тактики Look and Stay [11, 12].

В связи с различной локализацией, непредсказуемостью клинического течения, отсутствием общепринятых четких критериев выбора метода лечения и/или последовательности методов

Рис. 2. Уровень БРВ в зависимости от локализации опухоли, типа и характера роста, макроскопически положительного края резекции: *a* – кривая БРВ по методу Каплана–Мейера в зависимости от локализации десмоидной опухоли; *b* – кривая БРВ по методу Каплана–Мейера в зависимости от типа роста десмоидной опухоли; *c* – кривая БРВ по методу Каплана–Мейера в зависимости от характера роста десмоидной опухоли; *d* – кривая БРВ по методу Каплана–Мейера в зависимости от статуса края резекции.



лечения определение прогностических критериев течения заболевания имеет большой научно-практический интерес.

В текущем исследовании нам удалось установить неблагоприятные факторы прогноза БРВ, к которым относятся забрюшинная локализация десмоидной опухоли, инfiltrативный тип

роста, мультицентрический характер роста десмоидной опухоли, а также макроскопически положительный край резекции.

Результаты нашего исследования указывают на более высокую частоту рецидивов у больных десмоидными опухолями забрюшинной локализации по сравнению с больными десмоидными опухолями передней брюшной стенки (50 и 20,5% соответственно). Полученные данные согласуются с результатами исследования зарубежных и отечественных авторов, которые отмечают, что частота рецидивов при забрюшинной локализации может достигать 40%, а у больных десмоидными опухолями передней брюшной стенки варьирует в пределах 10–30% [13–17].

Инфильтративный тип и мультицентрический характер роста, определяемый по данным визуальной диагностики, также являются неблагоприятными факторами прогноза по данным нашего исследования. Мы считаем, что инфильтративный тип и мультицентрический характер роста коррелируют с более низкой частотой выполнения радикальных хирургических вмешательств. Определение и интерпретация данных визуальных методов диагностики на дооперационном этапе, на наш взгляд, должны учитываться в принятии решения о выборе тактики лечения больных десмоидными опухолями.

Несмотря на появление все большего количества научных сообщений о десмоидных опухолях в течение последних 5 лет, в мировой литературе отсутствует консенсус по многим вопросам, связанным с лечением больных данным заболеванием. В частности, до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о влиянии положительного края резекции на частоту местного рецидива [15, 18–23]. Анализ результатов нашего исследования не выявил значимых различий между группами с R0- и R1-краями резекций, однако статус края резекции R2 достоверно связан с худшей БРВ ($p < 0,001$). Из полученных результатов следует, что макроскопически нерадикальные (R2) резекции негативно влияют на прогноз течения заболевания и должны применяться только в случаях симптоматического лечения функциональных нарушений, обусловленных прогрессированием заболевания, при невозможности достижения R0/R1-резекции. В остальных случаях должны быть рассмотрены консервативные методы лечения.

Заключение

Лечение больных десмоидными опухолями забрюшинной и абдоминальной локализации должно производиться в специализированных клиниках, обладающих достаточным опытом проведения хирургических вмешательств, в том числе комбинированных. Тактика лечения больных десмоидными опухолями должна определяться решением мультидисциплинарного консилиума и базироваться на основании персонализированного онкологического и функционального прогнозов в соответствии с группами прогностического риска.

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

- WHO (2020) Classification of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours. 5th Edition, Vol. 3, WHO Classification of Tumours Series, International Agency for Research on Cancer, Lyon. Available at: <https://publications.iarc.fr/588>. Accessed: 15.12.2023.
- Gronchi A, Jones RL. Treatment of Desmoid Tumors in 2019. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):567–8. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.6449
- Reitamo JJ, Scheinin TM, Häyry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg*. 1986;151(2):230–7.
- Huang K, Fu H, Shi YQ, et al. Prognostic factors for extra-abdominal and abdominal wall desmoids: a 20-year experience at a single institution. *J Surg Oncol*. 2009;100(7):563–9. DOI:10.1002/jso.21384
- Martínez Trufero J, Pajares Bernad I, Torres Ramón I, et al. Desmoid-Type Fibromatosis: Who, When, and How to Treat. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(5):29. DOI:10.1007/s11864-017-0474-0
- Escobar C, Munker R, Thomas JO, et al. Update on desmoid tumors. *Ann Oncol*. 2012;23(3):562–9. DOI:10.1093/annonc/mdr386
- Shinagare AB, Ramaiya NH, Jagannathan JP, et al. A to Z of desmoid tumors. *Am J Roentgenol*. 2011;197(6):W1008–14. DOI:10.2214/AJR.11.6657
- Bonvalot S, Desai A, Coppola S, et al. The treatment of desmoid tumors: a stepwise clinical approach. *Ann Oncol*. 2012;23(10):158–66.
- Constantinidou A, Scurr M, Judson I, Litchman C. Clinical presentation of desmoid tumors. In: Litchman C, ed. *Desmoid tumors*. Dordrecht, the Netherlands: Springer, 2012; p. 5–16.
- Eastley N, McCulloch T, Esler C, et al. Extra-abdominal desmoid fibromatosis: A review of management, current guidance and unanswered questions. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(7):1071–83. DOI:10.1016/j.ejso.2016.02.012
- Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2020;127:96–107. DOI:10.1016/j.ejca.2019.11.013
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines in Oncology Version 2.2023. Soft Tissue Sarcoma. Available at: www.nccn.org. Accessed: 15.12.2023.
- Cates JM, Stricker TP, Sturgeon D, Coffin CM. Desmoid-type fibromatosis-associated Gardner fibromas: prevalence and impact on local recurrence. *Cancer Lett*. 2014;353(2):176–81. DOI:10.1016/j.canlet.2014.07.020
- Huang K, Wang CM, Chen JG, et al. Prognostic factors influencing event-free survival and treatments in desmoid-type fibromatosis: analysis from a large institution. *Am J Surg*. 2014;207(6):847–54.
- Shido Y, Nishida Y, Nakashima H, et al. Surgical treatment for local control of extremity and trunk desmoid tumors. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;129(7):929–33.
- Рябов А.Б., Кострыгин А.К., Хомяков В.М., Черемисов В.В.; под ред. А.Д. Каприн. Хирургическое лечение пациентов с десмоидными фибромами абдоминальной локализации. М.: Технологии печати, 2021 [Riabov AB, Kostrygin AK, Khomiakov VM, Cheremisov VV; pod red. AD Kaprina. Khirurgicheskoe lechenie patientsov s desmoidnymi fibromami abdominal'noi lokalizatsii. Moscow: Tekhnologii pečati, 2021 (in Russian)].
- Ядрина А.В. Хирургическое лечение больных с десмоидными фибромами экстраабдоминальной локализации: дис. ... канд. мед. наук. М., 2019 [Iadrina AV. Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s desmoidnymi fibromami ekstraabdominal'noi lokalizatsii: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2019 (in Russian)].
- Sri-Ram K, Haddo O, Dannawi Z, et al. The outcome of extra-abdominal fibromatosis treated at a tertiary referral centre. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(8):700–5.
- Mullen JT, Delaney TF, Kobayashi WK, et al. Desmoid tumor: analysis of prognostic factors and outcomes in a surgical series. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4028–35.
- Crago AM, Denton B, Salas S, et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. *Ann Surg*. 2013;258(2):347–53.
- Soto-Miranda MA, Sandoval JA, Rao B. Surgical treatment of pediatric desmoid tumors. A 12-year, single-center experience. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(11):3384–90.
- van Broekhoven DL, Verhoef C, Elias SG. Local recurrence after surgery for primary extra abdominal desmoid-type fibromatosis. *Br J Surg*. 2013;100(9):1214–9.
- Wirth L, Klein A, Baur-Melnyk A. Desmoid Tumours of the extremity and trunk. A retrospective study of 44 patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):2.

Статья поступила в редакцию /

The article received: 12.01.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Кардиоваскулярная токсичность полихимиотерапии и тиреоидный статус больных раком желудка и толстой кишки: современное состояние проблемы

И.В. Станоевич^{1,2}, В.А. Иоутси², Н.Л. Лысоволенко³, И.Э. Алексеев³, А.Д. Кондрашкина^{✉1}, М.Б. Полянский³, Е.В. Письменная⁴

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

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

³ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Минздрава Курской области, Курск, Россия;

⁴Министерство здравоохранения Курской области

Аннотация

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются основными причинами инвалидизации и смертности в России, обладающими общими факторами риска и способными усугублять течение друг друга. Особенности токсического действия фторпиримидинов, препаратов платины и таксанов, применяемых в терапии злокачественных новообразований желудка и толстой кишки, в некоторых случаях обуславливают развитие сердечно-сосудистой патологии de novo. Частотный профиль кардиоваскулярной токсичности определяется не только назначенной схемой полихимиотерапии, но и полом и возрастом пациента, исходным соматическим, в том числе кардиологическим и тиреоидным статусом, а также рядом других факторов риска развития и прогрессирования заболеваний сердца и сосудов. Нарушение функции щитовидной железы вне зависимости от выраженности клинических проявлений может оказывать значимое влияние на развитие и течение сердечно-сосудистой патологии, значительно ухудшая условия преодоления токсических эффектов полихимиотерапии как миокардом, так и сосудистым руслом, что значимо повышает риск неблагоприятного исхода лечения. В статье отражены современные представления о патогенетической связи сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований желудка и толстой кишки. Освещен профиль и механизм кардиоваскулярной токсичности полихимиотерапии больных раком желудка и толстой кишки, патогенетическая связь тиреоидного статуса и сердечно-сосудистой патологии. Кратко освещены организационные проблемы управления токсичностью полихимиотерапевтического лечения.

Ключевые слова: гипотиреоз, гипертиреоз, тиреоидный статус, кардиоваскулярная токсичность, рак желудка, колоректальный рак, тиреотропный гормон, тетраодтиронин, трийодтиронин, токсичность химиотерапии

Для цитирования: Станоевич И.В., Иоутси В.А., Лысоволенко Н.Л., Алексеев И.Э., Кондрашкина А.Д., Полянский М.Б., Письменная Е.В. Кардиоваскулярная токсичность полихимиотерапии и тиреоидный статус больных раком желудка и толстой кишки: современное состояние проблемы. Современная Онкология. 2024;26(2):224–229. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202676

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются основными причинами инвалидизации и смертности в России, при этом обладают общими факторами риска, связанными с образом жизни, загрязнением окружающей среды, старением популяции и, согласно последним данным, общими предрасполагающими полиморфизмами генов, ответственных за развитие воспалительной реакции, устойчивость

клеток к окислительному стрессу, ремоделирование соединительной ткани, чувствительность к инсулину и другие факторы риска, что обуславливает их нередкое взаимоотягчающее сочетание и существенно усложняет выбор лечебной тактики [1, 2]. Значительный перечень общих способствующих факторов в конечном счете приводит к развитию коморбидной патологии, что нашло подтверждение в исследовании A. Chan и соавт. (2007 г.), продемонстрировавшим достоверную связь

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кондрашкина Алина Дмитриевна** – врач-ординатор каф. онкологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: alina.vetrova1999@gmail.com

Станоевич Ирина Васильевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО КГМУ, врач – акушер-гинеколог хирургического отд. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Иоутси Виталий Алексеевич – канд. хим. наук, зав. лаб. метаболомных исследований ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Лысоволенко Наталья Леонидовна – зав. отд-нием функциональной диагностики, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Алексеев Илья Эмзарович – врач-кардиолог, врач функциональной диагностики ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Полянский Максим Борисович – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического абдоминального отд-ния ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Письменная Екатерина Васильевна – канд. мед. наук, министр здравоохранения Минздрава Курской области

✉ **Alina D. Kondrashkina** – resident, Kursk State Medical University. E-mail: alina.vetrova1999@gmail.com; ORCID: 0009-0009-9271-7810

Irina V. Stanoevich – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kursk State Medical University, Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0002-9681-672X

Vitaliy A. Ioutsi – Cand. Sci. (Chem.), Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0001-9002-1662

Natalya L. Lysovolenko – Head Department, Ostroverkhov Kursk Oncological Research and Clinical Center. ORCID: 0000-0001-7747-2784

Ilya E. Alekseev – cardiologist, Ostroverkhov Kursk Oncological Research and Clinical Center. ORCID: 0000-0003-3745-0307

Maksim B. Polianskii – Cand. Sci. (Med.), Ostroverkhov Kursk Oncological Research and Clinical Center. ORCID: 0000-0002-5996-6024

Ekaterina V. Pis'mennaia – Cand. Sci. (Med.), Ministry of Health of the Kursk Region. ORCID: 0009-0004-6417-1949

Cardiovascular toxicity of chemotherapy and thyroid status of patients with gastric and colon cancer: Current state of the problem. A review

Irina V. Stanoevich^{1,2}, Vitaliy A. Ioutsi², Natalya L. Lysovolenko³, Ilya E. Alekseev³, Alina D. Kondrashkina^{✉1}, Maksim B. Polianskii³, Ekaterina V. Pis'mennaia⁴

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

²Endocrinology Research Center, Moscow, Russia;

³Ostroverkhov Kursk Oncological Research and Clinical Center, Kursk, Russia;

⁴Ministry of Health of the Kursk Region

Abstract

Cardiovascular and oncological diseases are the main causes of disability and mortality in Russia, sharing common risk factors and exacerbating each other. The specific toxicological effects of fluoropyrimidines, platinum drugs, and taxanes commonly used in the treatment of gastric and colorectal malignancies have been noted to potentially contribute to the onset of cardiovascular pathologies in some cases. However, the manifestation and prevalence of cardiovascular toxicity due to cancer treatment regimens are influenced by various factors beyond just the chemotherapy protocols employed. Gender, age, overall health status (including cardiac and thyroid functions), and other risk factors play significant roles in the development and progression of heart and vascular diseases in these patients. Thyroid dysfunction, even in the absence of severe clinical symptoms, can significantly impact the course of cardiovascular pathologies, complicating the management of toxic effects associated with polychemotherapy on both the cardiac muscle and vascular system. This paper analyzes modern ideas about pathogenetic relationship between cardiovascular diseases and gastric and colon cancer. The profile and mechanism of cardiovascular toxicity of chemotherapy in patients with gastric and colon cancer, pathogenetic relationship of thyroid status and cardiovascular diseases are presented. Organizational management issues of chemotherapy toxicity are briefly highlighted.

Keywords: thyroid status, hypothyroidism, hyperthyroidism, cardiotoxicity, gastric cancer, colorectal cancer, thyroid stimulating hormone, tetraiodothyronine, triiodothyronine, chemotherapy toxicity

For citation: Stanoevich IV, Ioutsi VA, Lysovolenko NL, Alekseev IE, Kondrashkina AD, Polianskii MB, Pis'mennaia EV. Cardiovascular toxicity of chemotherapy and thyroid status of patients with gastric and colon cancer: Current state of the problem. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):224–229. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202676

между сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, отмечена более высокая распространенность колоректального рака среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), верифицированной результатами коронарографии, а также ассоциированность сочетания прогрессирующих злокачественных поражений толстой кишки и ИБС с наличием метаболического синдрома и курением в анамнезе [3].

Параллельно с этим нарастающей актуальностью обладает управление токсическими эффектами применяемых химиопрепаратов (ХП) с учетом немодифицируемых и модифицируемых факторов риска нежелательных реакций для обеспечения прохождения всех курсов назначенной схемы лечения и профилактики необратимого поражения различных систем органов [4]. Токсическое повреждение основных систем жизнеобеспечения и поддержания гомеостаза оказывает значительное негативное влияние на качество жизни, общую выживаемость больных и непредвиденные медицинские затраты, которые ложатся дополнительным грузом на систему здравоохранения. Доступные для научного анализа данные по регионам России, отражающие характер и частоту различных степеней токсичности лекарственной терапии больных онкологического профиля, вплоть до V (смерть больного), нами не обнаружены. Исследование фармакогенетических основ токсичности также не носит системный характер в отечественном научном онкологическом сообществе, несмотря на уже принятые в ряде стран рекомендации по обязательному уточнению гомо- или гетерозиготного носительства неблагоприятных полиморфных вариантов генов метаболизма фторпиримидинов перед их назначением [5]. Встречаются фрагментарные исследования по отдельным стационарам и определенным вариантам нежелательных реакций за относительно короткий период. Анализ токсичности, развивающейся на амбулаторном этапе после проведения очередного курса полихимиотерапии (ПХТ), в том числе потребовавшей госпитализации в профильные неонкологические

отделения, отсутствует как таковой в оценке качества и безопасности медицинской деятельности. Таким образом, отсутствие принятой на государственном уровне системы учета характера, степени тяжести и сроков развития токсичности противоопухолевых лекарственных препаратов является отдельной организационной проблемой, которая существенно затрудняет медико-экономический анализ и принятие управленческих решений в масштабах лечебно-профилактического учреждения, региона и страны.

В России ежегодно регистрируется примерно 36 тыс. новых случаев злокачественных эпителиальных поражений желудка, более 45 тыс. – толстой кишки и приблизительно 30 тыс. – прямой кишки, что делает данные локализации лидерами по заболеваемости среди всех видов злокачественных новообразований [6]. Мужчины болеют карциномами ЖКТ в 1,3 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст старше 65 лет [7–9]. При этом опухоли данных локализаций более чем в 1/2 наблюдений выявляются на поздних стадиях, когда клинические проявления болезни обусловлены тяжелыми осложнениями, такими как кишечная непроходимость, перфорация, перитонит, сепсис, кровотечение, нутриционная недостаточность, анемия, тромбозы [10]. Совершенствование методов диагностики и выполнение программ скрининга позволяет выявлять опухоли ЖКТ на доклинических стадиях, что положительно сказывается на увеличении общей и безрецидивной выживаемости больных, возможностях применения органосохраняющих технологий лечения [1]. Несмотря на очевидную медицинскую эффективность эндоскопического скрининга неоплазий ЖКТ, инвазивность, сопряженная с серьезными осложнениями, стоимость массового охвата, а также низкая осведомленность и приверженность населения данным методам до сих пор не позволяют обеспечить значительные успехи в диагностике ранних стадий опухолевого роста и предраковых заболеваний в нашей стране. В данных условиях особое значение приобретают мультидисциплинарное обследование

и сопроводительная терапия онкологического больного, обеспечивающие необходимую переносимость всех этапов лечения и реабилитации. Подобный подход возможно рассматривать эссенциальным элементом пререабилитации.

Патогенетическая основа и профиль кардиоваскулярной токсичности ПХТ больных раком желудка и толстой кишки

Фармакологические группы основных ХП, используемых для лечения злокачественных эпителиальных опухолей ЖКТ, включают фторпиримидины, платиносодержащие лекарственные средства и таксаны [7–9]. Накопленный опыт позволил в 2022 г. Европейскому обществу кардиологов впервые выпустить клинические рекомендации по кардиоонкологии [11]. Согласно данному документу наиболее частыми проявлениями кардиоваскулярной токсичности (КВТ) фторпиримидинов являются ИБС (острый коронарный синдром, стенокардия напряжения), артериальная гипертензия, синдром такоцубо, реже – миокардит, аритмии, феномен Рейно, ишемический инсульт (ИИ).

Патофизиология токсического эффекта фторпиримидинов на сердечно-сосудистую систему остается неуточненной. В настоящее время предполагается участие следующих механизмов токсичности: эндотелиальная дисфункция, провоцирующая вазоконстрикцию и тромбоз, а также прямое повреждение кардиомиоцитов (КМ), в том числе дигидропиримидиндегидрогеназа (DPYD)-зависимое. Наибольшей клинической значимостью обладает эндотелий-опосредованный механизм: введение 5-фторурацила в экспериментальном исследовании продемонстрировало значительное повреждение эндотелия, нередко – с разрушением интимы и обнажением глуболежащих структур, сопровождающиеся агрегацией тромбоцитов и дальнейшим формированием тромба [12]. Применение данного препарата ассоциировано с повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции: в частности, протеинкиназы С и эндотелина 1, ответственных за вазоконстрикцию [13]. Кроме того, описанные изменения индуцируют оксидативный стресс гипоксического генеза [14]. Прямое повреждение КМ может быть вызвано метаболитами фторпиримидинов и опосредовано DPYD в случае носительства ее определенных полиморфных вариантов [15]. Однако последующие исследования недостаточности данного фермента выявили только редкие случаи подобного механизма. Таким образом, DPYD-независимый механизм повреждения является основным и может быть обусловлен продуктами катаболизма 5-фторурацила, в частности фторацетатом и α -фтор- β -аланином, которые ингибируют цикл трикарбоновых кислот в митохондриях КМ [16]. Наиболее частыми проявлениями КВТ препаратов платины являются ИБС (острый коронарный синдром, стабильная стенокардия), венозные и артериальные тромбозы, сердечная недостаточность (СН), в том числе усугубление исходной из-за гипергидратации за счет инфузии физиологического раствора для профилактики нефротоксичности, артериальная гипертензия и ортостатическая гипотензия [11]. Последняя не только приводит к снижению качества жизни, но также является независимым предиктором смерти от всех причин [17]. Основными патогенетическими механизмами принято рассматривать прямое повреждение КМ, провоцирующее оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию, повышение агрегации тромбоцитов. Экспериментальные модели показывают, что цисплатин-индуцированное повышение уровня тропонина I ассоциировано с повышением уровня малондиальдегида и снижением уровня глутатиона, а также уменьшением активности супероксиддисмутазы, что демонстрирует оксидативный стресс, который приводит к прямому повреждению митохондриальной и ядерной ДНК и запускает программу апоптоза [18]. Другое исследование с использованием электронной микроскопии выявило структурные изменения митохондрий и эндоплазматического ретикула, что приводило к нарушению сократительной способности КМ [19]. Кроме того, назначение цисплатина ассоциировано

с развитием гипомagneмии, приводящей к артериальной гипертензии через повышение уровня ренина и альдостерона. Использование препаратов платины также приводит к увеличению концентрации фактора фон Виллебранда и повышению агрегации тромбоцитов, что, в свою очередь, значительно повышает риск тромбоза. Механизмы описанных процессов не до конца ясны. Предполагают, что гипомagneмия развивается вследствие повреждения почечных канальцев. Кроме того, наблюдается увеличение тока ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что нередко наблюдается в коронарных артериях [20]. Публикации, посвященные КВТ антимиотубулярных препаратов, носят фрагментарный характер. Несмотря на то, что данный вид токсичности развивается при их применении не более чем в 5% наблюдений, однако носит весьма специфичный характер в виде нарушений ритма и проводимости: синусовой брадикардии, атриовентрикулярной блокады, желудочковой тахикардии, блокады ножек пучка Гиса. Предполагается прямое повреждающее действие таксанов на проводящую систему сердца, в особенности ножек Гиса и системы волокон Пуркинье [21]. Весьма вероятно, что комбинированное использование ХП потенцирует токсическое повреждение сердечно-сосудистой системы и не является простой суммой отдельных вариантов [22]. Частотный профиль КВТ определяется не только назначенной схемой ПХТ, но и полом и возрастом пациента, *исходным* соматическим, в том числе кардиологическим и тиреоидным статусом, а также другими факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (ССП).

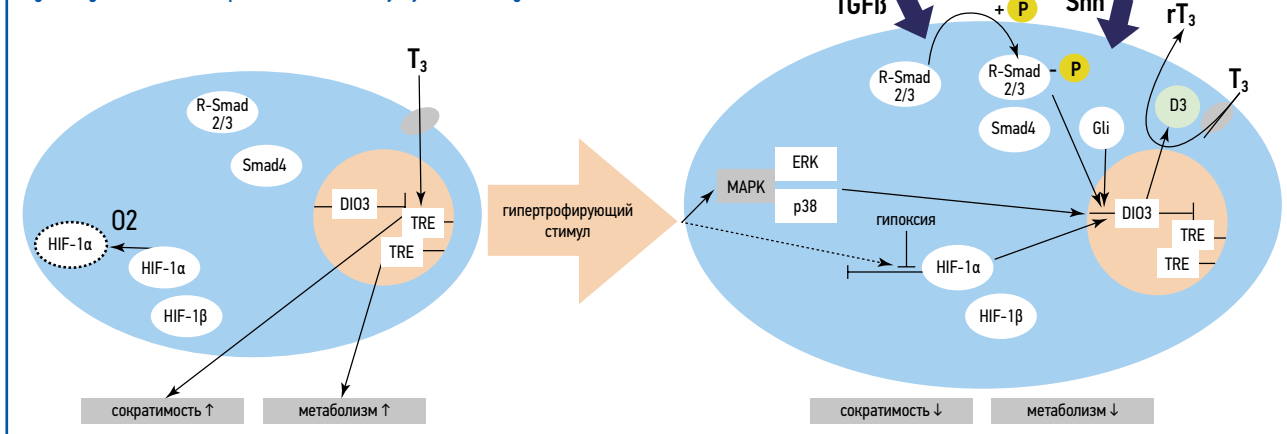
Патогенетическая связь тиреоидного статуса и СПП

Среди факторов, оказывающих значительное влияние на риск СПП, важное место занимает дисфункция щитовидной железы, как в форме гипо-, так и гипертиреоза (ГТ), диагностика которых базируется на гормональном обследовании – определении уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Именно в соответствии с уровнем ТТГ, а также, в случае необходимости уточнения, свободного тетраiodтиронина (T_4), устанавливается диагноз гипо-, эутиреоза или ГТ. В контексте общей токсичности и КВТ ПХТ, по нашему мнению, высоко вероятна корреляция дистиреозов со скоростью метаболизма ХП, что влияет как на эффективность терапии, так и на частоту нежелательных проявлений лекарственной терапии. Повышенный основной обмен при ГТ может приводить к ускоренному метаболизму ХП, что потенциально влечет снижение эффективности вводимой стандартной дозы.

Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных тканевым особенностям рецепции и метаболизма тиреоидных гормонов в сердце, именно отсутствие указания на тип изученных клеток не всегда позволяет правильно интерпретировать представленные результаты.

Трийодтиронин (T_3) играет важнейшую роль в антенатальном развитии, деятельности и адаптации в условиях патологии сердечно-сосудистой системы. Его геномные эффекты в КМ связаны с регуляцией экспрессии тяжелых цепей миозина (стимуляция α и подавление β), **положительной** регуляцией экспрессии Ca^{2+} -зависимой аденозинтрифосфатазы-2а эндоплазматического ретикула (SERCA2a), потенциалзависимых калиевых каналов, натрий-калиевой АТФазы, аденин-нуклеотид транслоказы β_1 -адренергических рецепторов, предсердного натрийуретического фактора, **негативной** регуляцией фосфоламбана, натрий-кальциевого антипортера 1 (NCX1), аденилатциклазы V и VI типа, рецептора тиреоидных гормонов α_1 и др. АТФазная активность тяжелой цепи миозина α превышает активность тяжелой цепи миозина β , что объясняет снижение сократимости миокарда при его патологическом ремоделировании. SERCA2a представляет собой кальциевый насос SER, тогда как фосфоламбан выполняет антагонистическую роль. Накопление кальция в SER приводит к расслаблению миофибрилл. Повышение экспрессии SERCA2a увеличивает скорость диастолического расслабления миокарда [23]. Негеномные эффекты T_3 связаны

Рис. 1. Регуляция экспрессии DIO3 и ремоделирование КМ [29].
Fig. 1. Regulation of DIO3 expression and cardiomyocyte remodeling [29].



с мембранными (интегрин $\alpha\beta3$) и цитоплазматическими (TRa) рецепторами. T₃ оказывает положительное ионо- и хронотропное действие на миокард, стимулирующее действие на NO-синтазу сосудистой стенки, продукцию ренина, альдостерона, реабсорбцию натрия, синтез эритропоэтина в почках. Активация того или иного сигнального пути под действием T₃ определяется типом клетки, фазой клеточного цикла и др. Важнейшими T₃-регулируемыми путями передачи сигнала служат MAPK (mitogen-activated protein kinase), p38 MAPK, протеинкиназа C, фосфоинозитол-3-киназа [24, 25]. Таким образом, тиреоидные гормоны увеличивают сократимость миокарда и снижают системное сосудистое сопротивление за счет дилатации артериол на периферии, что проявляется ростом минутного объема сердца.

Низкая концентрация T₃ в КМ может приводить к развитию так называемого синдрома низкого T₃, ассоциированного с высоким риском развития ИБС, а также неишемической дилатационной кардиомиопатии вследствие падения системной концентрации T₃, недостаточного уровня экспрессии монокарбоксилатных переносчиков 8 и 10-го типа и внутриклеточной инактивации T₃ в rT₃ (реверсивный) и дейодотиронин под действием дейодиназы (DIO) 3-го типа. Ишемия посредством активации экспрессии гипоксия-индуцируемого фактора 1 (HIF-1) приводит к значительной стимуляции экспрессии DIO3. Данная DIO является важным ферментом эмбриональных клеток, защищая их от избыточной активации окислительного фосфорилирования в митохондриях, и рассматривается одним из маркеров стволовости, в том числе в опухолевых клетках. В условиях патологии ее экспрессия в КМ коррелирует со снижением экспрессии главного комплекса гистосовместимости α и SERCA2a и повышением экспрессии главного комплекса гистосовместимости β . Таким образом, экспрессию DIO3 в миокарде можно считать признаком развивающейся СН, а реципрокная регуляция экспрессии DIO2 и DIO3 является важным этапом развития гипертрофической кардиомиопатии и патологического ремоделирования мышцы сердца [24].

Исследования на мышах и у человека показали, что экспрессия DIO1 и DIO2 в КМ носит следовый характер и обеспечивает не более 7% внутриклеточного T₃. Гиперэкспрессия DIO2 не приводит к значимому увеличению внутриклеточного уровня T₃, что указывает на существенное ограничение поступления T₄ внутрь КМ посредством специфических переносчиков. Концентрация T₃ в цитоплазме КМ находится в зависимости от плазменной концентрации T₃. Однако в эксперименте на крысах в условиях глубокого дефицита йода показано поддержание нормального внутриклеточного уровня T₃ даже при снижении его плазменной концентрации на 50%. Данный адаптивный механизм объясняется повышенной активностью DIO2 в условиях системного недостатка йода, интенсификацией его захвата и снижением клиренса [26]. Значительное увеличение экспрессии DIO3 в левом желудочке описано в условиях аортального стеноза [27], а также в 1-ю неделю инфаркта

миокарда на фоне снижения T₃ плазмы, которое продолжается примерно 3 нед после дебюта заболевания [28]. DIO3 определяется иммуногистохимически в течение 4–8 нед в зонах миокарда, подвергающихся компенсаторной гипертрофии. Участие DIO3 в ремоделировании миокарда в условиях патологии отражено на рис. 1.

В нормальном КМ T₃ поглощается специфическими транспортерами, и гены, которые транскрипционно регулируются T₃, характеризуются присутствием в их промоторах элементов ответа на гормоны щитовидной железы (TRE), с которыми связывается рецептор T₃. HIF-1 α разрушается в условиях нормальной концентрации кислорода, тогда как HIF-1 β стабилен. В гипертрофированном КМ несколько сигнальных путей сходятся на пути MAPK, из которых ERK (extracellular signal-regulated kinase) и киназа p38 активируют транскрипцию гена DIO3. Ишемия и/или гипертрофия КМ приводит к повышению уровня HIF-1 α , который в комплексе с HIF-1 β и составляет HIF-1. Трансформирующий фактор роста β (TGF β) стимулирует сигнальный путь Smad путем фосфорилирования R-Smad2 и 3, которые образуют комплекс со Smad4. Вместе с HIF-1 фосфорилированным ERK и p38 это приводит к стимуляции транскрипции гена DIO3. Экспрессия фермента D₃ дополнительно стимулируется Sonic hedgehog (Shh), который подает сигналы через семейство транскрипционных факторов Gli. D₃ превращает T₃ в rT₃, что приводит к снижению экспрессии T₃-зависимых генов и сопутствующему снижению сократительной активности и метаболизма клеток [29].

С клинических позиций низкая концентрация T₃ приводит к задержке диастолического расслабления миокарда, которая рассматривается ключевым звеном патогенеза хронической СН с сохранной фракцией выброса [30]. Наряду с диастолической дисфункцией может наблюдаться и систолическая, обусловленная снижением восстановительной способности миокарда и сосудов, что, в свою очередь, является основным звеном патогенеза СН со сниженной фракцией выброса. Первичный гипотиреоз может не только способствовать развитию СН, но и значительно усугублять течение имеющейся: повышенный уровень ТТГ ассоциирован с плохим прогнозом у пациентов с хронической СН со сниженной фракцией выброса, а низкий T₃ без изменения T₄ коррелирует с тяжестью течения патологии вне зависимости от сократительной способности левого желудочка, в том числе и у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. На основании результатов исследования G. Iervasi и соавт. (2003 г.) выдвинута гипотеза, что концентрация свободного T₃ имеет такое же прогностическое значение, как N-концевой предшественник натрийуретического гормона при хронической и острой СН [31].

Клинические проявления ГТ со стороны сердца связаны с положительным ино- и хронотропным эффектами, что в конечном счете выражается в виде повышения фракции выброса левого желудочка, ударного и минутного объемов. Снижение тонуса гладкой мускулатуры периферических

сосудов (обуславливающее снижение постнагрузки) приводит к повышению реабсорбции натрия и воды за счет рефлекторной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кроме того, тиреоидные гормоны влияют на экспрессию адренорецепторов, усиливая ее при ГТ, тем самым повышая чувствительность к катехоламинам, что, в сумме с вышесказанным, приводит к гиперкинетическому синдрому, повышению преднагрузки [32] и одному из самых часто встречающихся проявлений тиреотоксикоза – нарушению ритма сердца. Значимость фибрилляции предсердий определяется не только частотой встречаемости, но и осложнениями, к которым она приводит: ИИ (кардиоэмболический тип составляет 20–30% от всех ИИ), СН, также встречающаяся у 20–30% пациентов, когнитивная дисфункция (вне зависимости от наличия ИИ в анамнезе), депрессия, снижение качества жизни и увеличение количества госпитализаций (за счет клинических проявлений аритмии), увеличение риска смерти [33].

Заключение

Дистиреоз вне зависимости от выраженности клинических проявлений может оказывать значимое влияние на развитие и течение ССП, значительно ухудшая условия преодоления токсических эффектов ПХТ как миокардом, так и сосудистым руслом, что значимо повышает риск неблагоприятного исхода лечения пациента.

Учитывая данные о распространенности изменений тиреоидного статуса у онкологических пациентов, крайне актуальным представляется вопрос об особенностях потенцирования КВТ дистиреодными состояниями, а также их ассоциированности с прогрессированием, клиническими и молекулярно-генетическими характеристиками злокачественных опухолей ЖКТ, что требует дальнейшего изучения.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.В. Станоевич – разработка концепции статьи, поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи; В.А. Иоутси – поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи; Н.Л. Лысоволенко – поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи; И.Э. Алексеев – поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи; А.Д. Кондрашкина – поиск литературных источников, анализ данных литературы, редактирование текста статьи, представление графических данных; М.Б. Полянский – поиск литературных источников, анализ данных литературы, проверка текста статьи; Е.В. Письменная – анализ данных литературы, 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. I.V. Stanoevich – 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; V.A. Ioutsy – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work; N.L. Lysovolenko – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work; I.E. Alekseev – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work; A.D. Kondrashkina – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, revising the work, data visualization; M.B. Polianskii – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, revising the work; E.V. Pis'mennaia – interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

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

- Karlstaedt A, Moslehi J, de Boer RA. Cardio-onco-metabolism: Metabolic remodeling in cardiovascular disease and cancer. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(6):414–25. DOI:10.1038/s41569-022-00698-6
- Boudoulas KD, Triposkiadis F, Gumina R, et al. Cardiovascular disease, cancer, and multimorbidity interactions: Clinical implications. *Cardiology.* 2022;147(2):196–206. DOI:10.1159/000521680
- Chan AO, Jim MH, Lam KF, et al. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *JAMA.* 2007;298(12):1412–9. DOI:10.1001/jama.298.12.1412
- Nonaka M, Hosoda H, Uezono Y. Cancer treatment-related cardiovascular disease: Current status and future research priorities. *Biochem Pharmacol.* 2021;190:114599. DOI:10.1016/j.bcp.2021.114599
- de With M, Sadlon A, Cecchin E, et al. Implementation of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency testing in Europe. *ESMO Open.* 2023;8(2):101197. DOI:10.1016/j.esmoop.2023.101197
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf. Ссылка активна на 05.10.2023 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smernost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf. Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
- Рак желудка. Клинические рекомендации Минздрава России. Режим доступа: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Ссылка активна на 05.10.2023 [Rak zheludka. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
- Rosii. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>. Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
- Рак ободочной кишки. Клинические рекомендации Минздрава России. Режим доступа: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Ссылка активна на 05.10.2023 [Rak obodochnoi kishki. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
- Рак прямой кишки. Клинические рекомендации Минздрава России. Режим доступа: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Ссылка активна на 05.10.2023 [Rak priamoi kishki. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
- Станоевич У.С., Горелик С.Г., Звягин И.Н., и др. Распространенность колоректального рака у пациентов старших возрастных групп. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2021;4:235–50 [Stanoevich US, Gorelik SG, Zvyagin IN, et al. Prevalence of colorectal cancer in older age patients. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2021;4:235–50 (in Russian)]. DOI:10.24412/2312-2935-2021-4-235-250
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229–361. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244
- Kinhult S, Albertsson M, Eskilsson J, Cwikiel M. Antithrombotic treatment in protection against thrombogenic effects of 5-fluorouracil on vascular endothelium: A scanning microscopy evaluation. *Scanning.* 2001;23(1):1–8. DOI:10.1002/sca.4950230101
- Mosseri M, Fingert HJ, Varticovski L, et al. In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein

- kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. *Cancer Res.* 1993;53(13):3028-33. PMID:8391384
14. Focaccetti C, Bruno A, Magnani E, et al. Effects of 5-fluorouracil on morphology, cell cycle, proliferation, apoptosis, autophagy and ROS production in endothelial cells and cardiomyocytes. *PLoS One.* 2015;10(2):e0115686. DOI:10.1371/journal.pone.0115686
 15. Shahrokni A, Rajebi MR, Saif MW. Toxicity and efficacy of 5-fluorouracil and capecitabine in a patient with TYMS gene polymorphism: A challenge or a dilemma? *Clin Colorectal Cancer.* 2009;8(4):231-4. DOI:10.3816/CCC.2009.n.039
 16. Goncharov NV, Jenkins RO, Radilov AS. Toxicology of fluoroacetate: a review, with possible directions for therapy research. *J Appl Toxicol.* 2006;26(2):148-61. DOI:10.1002/jat.1118
 17. Kostis WJ, Sargsyan D, Mekkaoui C, et al. Association of orthostatic hypertension with mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *J Hum Hypertens.* 2019;33(10):735-40. DOI:10.1038/s41371-019-0180-4
 18. El-Awady el-SE, Moustafa YM, Abo-Elmatty DM, Radwan A. Cisplatin-induced cardiotoxicity: Mechanisms and cardioprotective strategies. *Eur J Pharmacol.* 2011;650(1):335-41. DOI:10.1016/j.ejphar.2010.09.085
 19. Ma H, Jones KR, Guo R, et al. Cisplatin compromises myocardial contractile function and mitochondrial ultrastructure: Role of endoplasmic reticulum stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37(4):460-5. DOI:10.1111/j.1440-1681.2009.05323.x
 20. Madeddu C, Deidda M, Piras A, et al. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(Suppl. 1):S12-8. DOI:10.2459/JCM.0000000000000376
 21. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: A review. *Drug Saf.* 2015;38(2):129-52. DOI:10.1007/s40264-014-0258-4
 22. Salvatorelli E, Menna P, Cascegnà S, et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicin formation in the human heart: Implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;318(1):424-33. DOI:10.1124/jpet.106.103846
 23. Accorroni A, Saponaro F, Zucchi R. Tissue thyroid hormones and thyronamines. *Heart Fail Rev.* 2016;21(4):373-90. DOI:10.1007/s10741-016-9553-8
 24. Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, Iervasi G. Deiodinases and the three types of thyroid hormone deiodination reactions. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(5):952-64. DOI:10.3803/EnM.2021.1198
 25. Quiroz-Aldave JE, Durand-Vásquez MDC, Lobato-Jeri CJ, et al. Thyrotoxic cardiomyopathy: State of the art. *TouchREV Endocrinol.* 2023;19(1):78-84. DOI:10.17925/EE.2023.19.1.78
 26. Pedraza PE, Obregon MJ, Escobar-Morreale HF, et al. Mechanisms of adaptation to iodine deficiency in rats: Thyroid status is tissue specific. Its relevance for man. *Endocrinology.* 2006;147(5):2098-108. DOI:10.1210/en.2005-1325
 27. Trivieri MG, Oudit GY, Sah R, et al. Cardiac-specific elevations in thyroid hormone enhance contractility and prevent pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(15):6043-8. DOI:10.1073/pnas.0601072103
 28. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2006;116(10):2571-9. DOI:10.1172/JCI29812
 29. Pol CJ, Muller A, Simonides WS. Cardiomyocyte-specific inactivation of thyroid hormone in pathologic ventricular hypertrophy: An adaptative response or part of the problem? *Heart Fail Rev.* 2010;15(2):133-42. DOI:10.1007/s10741-008-9133-7
 30. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации Минздрава России. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1. Ссылка активна на 08.07.2023 [Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1. Accessed: 08.07.2023 (in Russian)].
 31. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. A strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation.* 2003;107(5):708-13. DOI:10.1161/01.cir.0000048124.64204.3f
 32. Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б. Артериальная гипертензия при тиреотоксикозе: вопросы нейрогуморальной активации, гемодинамических и метаболических изменений. *Российский кардиологический журнал.* 2004;(1):73-9 [Dzhanashija PK, Selivanova GB. Arterial hypertension in thyrotoxicosis: Neurohumoral regulation, hemodynamic and metabolic changes. *Russian Journal of Cardiology.* 2004;(1):73-9 (In Russian)].
 33. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al., ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки. Серия наблюдений. Систематический обзор

Е.А. Тонеев^{✉1,2}, Р.Ф. Шагдалеев², С.Н. Тонеева³, Ю.А. Карабанова¹, А.А. Мартынов¹, Г.Н. Хабас⁴, П.Л. Шешко⁴, З.Р. Шебзухова⁴, В.В. Кометова⁴

¹ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия;

³ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия;

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

Аннотация

Лейомиома тела матки (ЛММ) является одной из самых частых гинекологических патологий у женщин репродуктивного возраста. Частота встречаемости данной патологии варьирует по разным возрастным категориям, составляя в интервале 20–35 лет примерно 10%, и увеличивается после 35 лет, достигая 40–45%. Метастазирование миомы матки является крайне редким явлением, в литературе описано 411 случаев, включая наши 3 наблюдения. Существует несколько определений, наиболее часто в отечественной и зарубежной литературе встречается «доброкачественная метастазирующая ЛММ». Каждое наблюдение является важным, так как в настоящее время не существует четких алгоритмов лечения пациенток данной категории. В работе представлено 3 случая успешного лечения пациенток с метастатической ЛММ в 2 учреждениях. Проведен систематический обзор отечественной и зарубежной литературы по данной патологии. Проанализированы 22 клинических наблюдения в Российской Федерации и странах ближнего зарубежья. По данным анализа зарубежной литературы выявлены записи о 386 клинических наблюдениях доброкачественной метастазирующей ЛММ. Последняя представляет собой редкую нозологическую форму. Целесообразна систематизация ЛММ с целью определения оптимальной тактики лечения и наблюдения.

Ключевые слова: доброкачественная метастазирующая лейомиома матки, гинекологические опухоли

Для цитирования: Тонеев Е.А., Шагдалеев Р.Ф., Тонеева С.Н., Карабанова Ю.А., Мартынов А.А., Хабас Г.Н., Шешко П.Л., Шебзухова З.Р., Кометова В.В. Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки. Серия наблюдений. Систематический обзор. Современная Онкология. 2024;26(2):230–237. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202772

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Лейомиома матки (ЛМ и ЛММ) в настоящее время является одной из самых распространенных гинекологических опухолей у женщин репродуктивного возраста, которая развивается из гладкомышечных клеток шейки или тела матки (ТМ) [1–3]. Данная опухоль выявляется примерно у 30% женщин репродуктивного возраста и у 70% женщин в начале менопаузы [2]. В свою очередь, доброкачественная метастазирующая ЛММ (ДМЛММ, код по Международной классификации болезней – онкологии – МКБ-О ICD.0-8898/1) – это редкое заболевание, которое характеризуется формированием множественных метастазов в органах и тканях у пациентов, имеющих в анамнезе ЛММ при подтвержденном отсутствии данных о другом опухолевом процессе [4]. Первое наблюдение ДМЛММ, опубликованное в литературе, описал Р. Steiner в 1939 г., где данное заболевание обозначено как «метастазирующая фибролейомиома матки» [цит. по: 5].

Чаще всего очаги ДМЛММ обнаруживаются в легких [6], но также могут выявляться в полости малого таза (МТ) и ПМТ),

забрюшинном пространстве (ЗБП) [7] и других органах и тканях [8–13]. Учитывая малую распространенность данного заболевания, что подтверждают 411 случаев наблюдений ДМЛММ, описанных в литературных источниках, включая наши 3 наблюдения, а также отсутствие единого патогенеза, сложности в дифференциальной диагностике, исследование данной патологии представляет существенную проблему. С учетом описанного представляем 3 клинических наблюдения успешного лечения пациенток с ДМЛММ.

Клинические наблюдения

Клинический случай 1. Пациентка С. 47 лет обратилась в ГУЗ ОКОД г. Ульяновска в марте 2016 г. с жалобами на дискомфорт в животе, а также наличие новообразования в ТМ по данным инструментальных методов диагностики (ультразвукового исследования органов брюшной полости – БП, магнитно-резонансной томографии МТ). Появление жалоб отмечала в течение 3 мес. В гинекологическом анамнезе у пациентки

Информация об авторах / Information about the authors

Тонеев Евгений Александрович – канд. мед. наук, врач – торакальный хирург хирургического отд-ния торакальной онкологии ГУЗ ОКОД, доц. каф. факультетской хирургии медицинского фак-та им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ. E-mail: e.toneev@inbox.ru

Шагдалеев Роман Фатыхович – ординатор каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии фак-та стоматологии, фармации и последипломного медицинского образования Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ

Тонеева Светлана Николаевна – врач – акушер-гинеколог гинекологического отд-ния ГУЗ УОКБ. E-mail: e.toneev@bk.ru

Карабанова Юлия Анатольевна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отд-нием ГУЗ ОКОД. E-mail: dergunova.yu@mail.ru

Мартынов Александр Александрович – врач – торакальный хирург, зав. хирургическим торакальным отд-нием ГУЗ ОКОД

Evgeny A. Toneev – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk State University. E-mail: e.toneev@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8590-2350

Roman F. Shagdaleev – Clinical Resident, Ulyanovsk State University. ORCID: 0009-0004-0218-666X

Svetlana N. Toneeva – obstetrician-gynecologist, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. E-mail: e.toneev@bk.ru; ORCID: 0009-0003-3101-881X

Yulia A. Karabanova – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Oncology Dispensary. E-mail: dergunova.yu@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7499-2650

Alexander A. Martynov – thoracic surgeon, Regional Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0003-4662-9886

Benign metastasizing uterine leiomyoma. A case series. Systematic review

Evgeny A. Toneev^{1,2}, Roman F. Shagdaleev², Svetlana N. Toneeva³, Yulia A. Karabanova¹, Alexander A. Martynov¹, Grigorii N. Khabas⁴, Polina L. Sheshko⁴, Zalina R. Shebzukhova⁴, Vlada V. Kometova⁴

¹Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

³Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

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

Abstract

Uterine leiomyoma (ULM) is one of the most common gynecological pathologies in women of reproductive age. The prevalence of this pathology varies across different age groups, with approximately 10% in the 20–35 age range, increasing to 40–45% after the age of 35. ULM metastasis is an extremely rare phenomenon, with only 411 cases reported in the literature, including our 3 observations. Several definitions exist, with the most common being benign metastasizing ULM, found in both domestic and foreign literature. Each observation is crucial, as there are currently no clear treatment algorithms for this patient category. The study presents 3 cases of successful treatment of patients with metastatic ULM in two institutions. A systematic review of domestic and foreign literature on this pathology is conducted. Twenty-two clinical observations in the Russian Federation and neighboring countries are analyzed. Analysis of foreign literature revealed records of 386 clinical observations of benign metastasizing ULM. Benign metastasizing ULM of the uterus represents a rare nosological form. Systematization is advisable for determining the optimal treatment and observation tactics.

Keywords: benign metastasizing uterine leiomyoma, gynecological tumors

For citation: Toneev EA, Shagdaleev RF, Toneeva SN, Karabanova YuA, Martynov AA, Khabas GN, Sheshko PL, Shebzukhova ZR, Kometova VV. Benign metastasizing uterine leiomyoma. A case series. Systematic review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(2):230–237. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202772

1 роды и 1 аборт. После дообследования пациентке выполнена операция лапаротомии, экстирпации матки с левыми придатками. Послеоперационный период гладкий, осложнений не отмечалось.

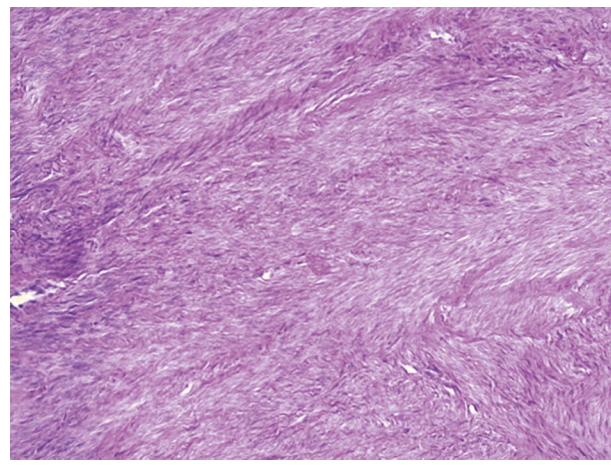
Гистологическое исследование: в ТМ определяются множественные четкие беловатые узлы, плотноэластической консистенции, на разрезе слоистые. Микроскопически хорошо очерченные множественные узлы с четкими границами, представленные переплетающимися пучками мономорфных удлиненных веретенообразных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой, ядрами овальной формы, незаметными ядрышками. Некроз, фигуры митозов и сосудистая инвазия в опухоли не определяются. Установлен диагноз многоузловой ЛММ (рис. 1).

Через 6 лет, в мае 2022 г., пациентка снова обратилась в ГУЗ ОКОД г. Ульяновска, при осмотре – жалобы на боли в животе умеренного характера, слабость. При обследовании по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ и КТ) с контрастным усилением выявлено наличие однородного многоузлового новообразования слева в ЗБП 7×5×8 см с интенсивным накоплением контрастного вещества (рис. 2), множественные образования печени, лимфатические узлы (ЛУ) ворот печени – до 14 мм (рис. 3), 2 образования в легких: 1 – в верхней доле левого легкого, 1 – в нижней доле правого легкого (рис. 4, 5).

Анализ на онкологические маркеры: HE4 (human epididymis protein 4) – 41 Ед/мл, СА125 (cancer antigen 125) – 7,5 Ед/мл.

Рис. 1. ЛММ. Окраска гематоксилин-эозином, ×20.

Fig. 1. Uterine leiomyoma (ULM). Hematoxylin and eosin staining, ×20.



После комплексного дообследования выполнено оперативное лечение: удаление брюшинной опухоли МТ, овариоэктомия справа и взята биопсия образования печени.

После гистологического исследования опухоли ЗБП МТ получено заключение: многоузловая ЛМ ЗБП, при гистологическом

Информация об авторах / Information about the authors

Хабас Григорий Николаевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Шешко Полина Леонидовна – канд. мед. наук, зав. по клинической работе, врач – акушер-гинеколог, онколог отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Шебзухова Залина Руслановна – врач – акушер-гинеколог, онколог отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Кометова Влада Владимировна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом, врач клинической лабораторной диагностики, зав. отд-нием онкопатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Grigorii N. Khabas – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-5011-9152

Polina L. Sheshko – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-3905-8026

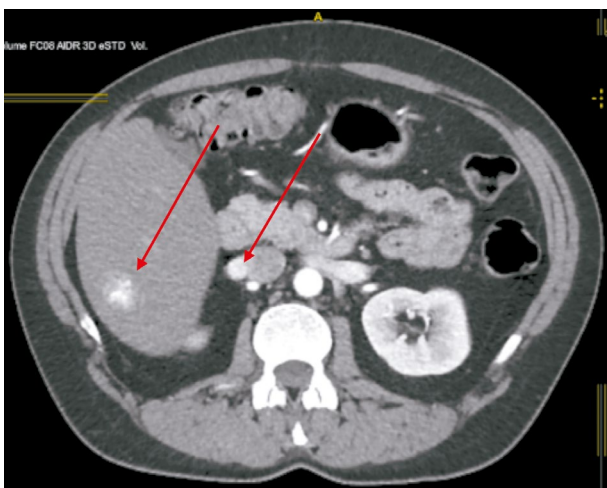
Zalina R. Shebzukhova – obstetrician-gynecologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-6889-5803

Vlada V. Kometova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-9666-6875

Рис. 2. МСКТ. Стрелкой указано новообразование в ЗБП.
Fig. 2. Multispiral computed tomography (MSCT). The arrow indicates the neoplasm in the abdominal space.



Рис. 3. МСКТ. Стрелками указаны новообразования печени, измененные ЛУ ворот печени.
Fig. 3. MSCT scan. Arrows indicate formations in the liver and altered lymph nodes at the hepatic hilum.



исследовании новообразования печени атипичных клеток не выявлено.

После реабилитации в послеоперационный период через 1 мес в условиях хирургического торакального отделения ГУЗ ОКОД г. Ульяновска оперативное лечение: видеоторакоскопия слева, атипичная резекция верхней доли, видеоторакоскопия справа, атипичная резекция нижней доли. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Плановое гистологическое исследование образования верхней доли левого легкого: макроскопически в ткани легкого определялся плотный беловатый дольчатый узел с четкими границами 5×2×1,5 см в 1,5 см от линии резекции; микроскопически: в легочной ткани рост гистологически доброкачественной веретенноклеточной опухоли (1 митоз на 10 полей зрения микроскопа при большом увеличении, отсутствие некрозов и цитологической атипии), вероятнее всего, гладкомышечного происхождения (рис. 6). Иммуногистохимически: в опухоли диффузно экспрессируется SMA (smooth muscle actin), Desmin, Caldesmon, Calponin, ER (estrogen receptor), Ki-67 – 2–4%, не экспрессируется S100, CD34 (cluster of differentiation 34), CK-pan (pan cytokeratin), TTF-1 (thyroid transcription factor; рис. 7). С учетом данных анамнеза и иммуноморфологии опухоли выставлен диагноз: доброкачественная метастазирующая ЛМ (код по МКБ-О – ICD.0-8898/1).

Гистологическое исследование образования нижней доли правого легкого: морфологически опухоль имеет идентичное строение вышеописанной опухоли.

Рис. 4. МСКТ. Стрелкой указано новообразование в нижней доле правого легкого.
Fig. 4. MSCT scan. The arrow indicates the neoplasm in the lower lobe of the right lung.

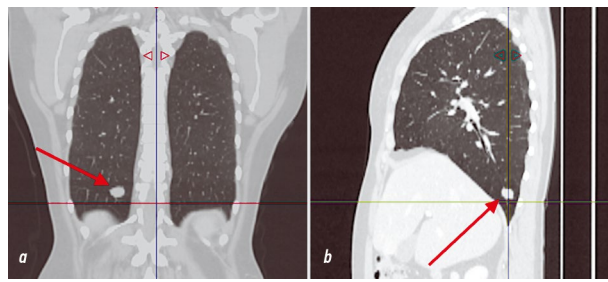
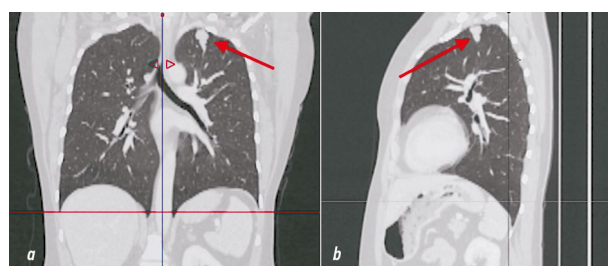


Рис. 5. МСКТ. Стрелкой указано новообразование в верхней доле левого легкого.
Fig. 5. MSCT scan. The arrow indicates the neoplasm in the upper lobe of the left lung.



Мультидисциплинарный консилиум врачей ГУЗ ОКОД г. Ульяновска: с учетом клинической картины показано динамическое наблюдение, МСКТ 1 раз в 3 мес. При контрольном осмотре через 6 мес без признаков прогрессирования по очагам в печени.

Клинический случай 2. Пациентка Ж. 48 лет наблюдалась у гинеколога с 2007 г., когда выявлена миома матки 1 см; в связи с эпидемиологической обстановкой в 2019 и 2020 г. контрольное обследование не проходила. В августе 2021 г. возникла клиника острой задержки мочи, в порядке оказания скорой медицинской помощи госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» г. Москвы, где острая задержка мочи разрешена, при обследовании выявлено: в БП и ПМТ определяется объемное, хорошо васкуляризованное образование 333×237×237 мм с компрессионным воздействием на окружающие органы. Пиелоектазии с обеих сторон. Образование четырехглавой мышцы бедра слева. Онкомаркеры от 25.09.2021: CA125 – 42 Ед/мл, ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) – 41,2%. Пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». После дообследования выполнено оперативное лечение: срединная лапаротомия; экстирпация матки с придатками, тазовая, поясничная лимфаденэктомия, резекция большого сальника (БС); удаление опухоли мягких тканей верхней трети левого бедра. Послеоперационный период гладкий.

При патологоанатомическом исследовании макропрепарата: матка представлена многоузловым конгломератом общим размером 30×28×20 см, при разрезе матки выявлялось множество плотных узловых образований желтовато-серого цвета, волокнистого вида, размером от 0,5 до 2 см. Образование располагалось преимущественно по передней стенке ТМ с проращением всех слоев. В яичниках и тубоовариальных связках слева и справа определялись множественные опухолевые узлы (ОУ) аналогичного строения ОУ в матке, размерами от 1 до 13 см. В тазовых ЛУ справа и слева обнаружены аналогичные плотные узлы от 0,5 до 1 см в диаметре. Образование мягких тканей левого бедра представлено ОУ аналогичного строения размером 3×2,5×1,5 см. При микроскопическом исследовании все образования представлены доброкачественной опухолевой тканью в виде переплетающихся гладкомышечных

Рис. 6. ДМЛМ. Окраска гематоксилин-эозином, ×20.
Fig. 6. Benign metastasizing LM. Hematoxylin and eosin staining, ×20.

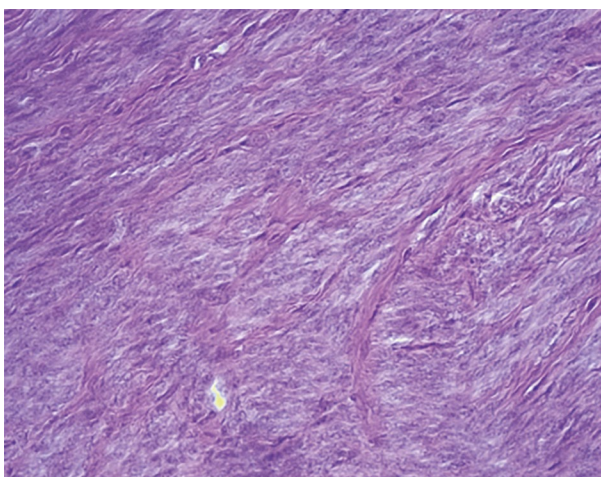
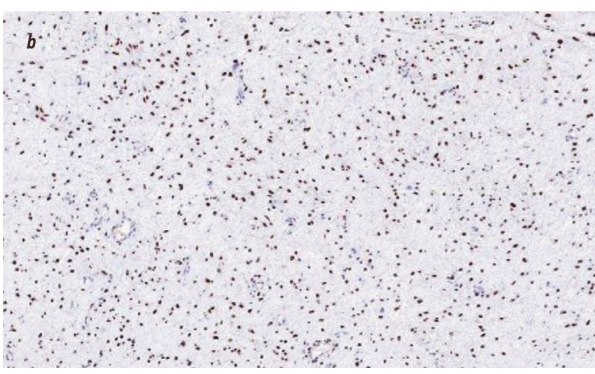
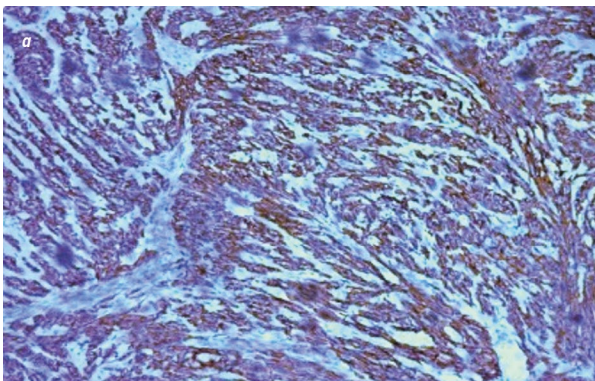


Рис. 7. ДМЛМ. Иммуногистохимическое исследование с антителами SMA (a) и с антителами к рецепторам эстрогенов (b), ×20.
Fig. 7. Benign metastasizing LM. Immunohistochemical staining with SMA antibodies (a) and estrogen receptor antibodies (b), ×20.



волокон с низкой митотической активностью опухолевых клеток (ОК) без полиморфизма, очагов некроза и кровоизлияний (рис. 8). Морфологическая картина соответствовала ЛММ, мягких тканей левого бедра, тазовых ЛУ (рис. 9), обоих яичников и тубоовариальных связок ТМ.

При иммуногистохимическом исследовании выявлена положительная экспрессия с маркерами к эстрогеновым рецепторам, рецепторам прогестерона, к кальдесмону, десмину (рис. 10, 11). Негативная экспрессия была к маркерам CD10, CD99, Cyclin D1. Индекс пролиферативной активности ОК был низким и составил 5% (рис. 12).

Проведено молекулярно-генетическое исследование: микросателлитный анализ локусов D3S1295, D9S942, D10S1213, D10S1146, D10S218. Потеря гетерозиготности и микросателлитной нестабильности, характерных для лейомиосаркомы матки, не выявлено. С учетом морфологии и иммуногистохимического

Рис. 8. Микрофотография метастатической ЛММ (доброкачественная мезенхимальная опухоль, представленная пучками переплетающихся веретеновидных клеток гладкомышечного типа без атипии). Окраска гематоксилин-эозином, ×100.
Fig. 8. Microphotograph of metastatic ULM (benign mesenchymal tumor) represented by bundles of interwoven spindle-shaped smooth muscle cells without atypia. Hematoxylin and eosin staining, ×100.

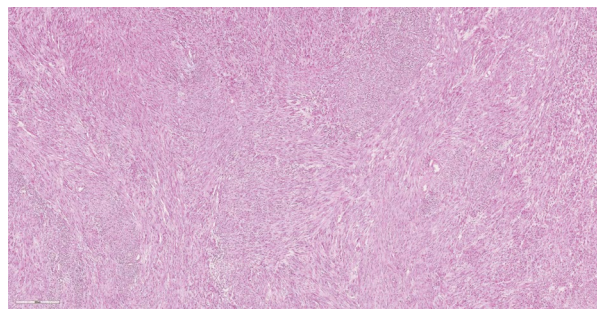
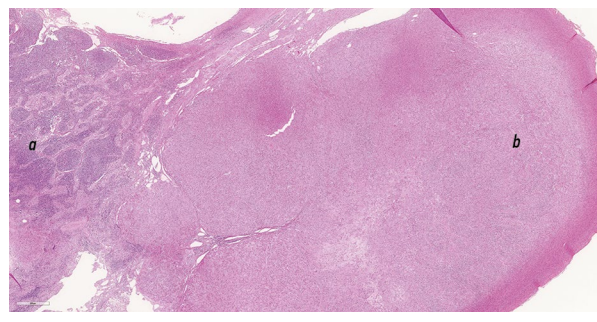


Рис. 9. Метастаз ЛМ в парааортальный ЛУ: a – остаточная ткань ЛУ; b – метастатическая ткань ЛМ. Окраска гематоксилин-эозином, ×100.
Fig. 9. Metastasis of LM to the para-aortic lymph node: a – residual tissue of the lymph node; b – metastatic tissue of LM. Hematoxylin and eosin staining, ×100.



и молекулярно-генетического исследований пациентке выставлен патологоанатомический диагноз – метастазирующая ЛММ. Код по МКБ-О – ICD.0-8898/1. Метастазы опухоли в тазовых ЛУ (в 4 из 17), в 1 из 3 парааортальных. Метастаз в мягких тканях левого бедра. В сальнике – без опухолевого роста. Патологоанатомическая стадия – pT2bN2.

После выписки из стационара пациентке рекомендовано с учетом гистологической картины динамическое наблюдение. При контрольном осмотре через 1 год по данным МСКТ органов БП с контрастированием, объемных образований в БП не выявлено.

Клинический случай 3. Пациентка К. 49 лет обратилась в марте 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с жалобами на увеличение живота в размерах, тянущие боли в животе. Из анамнеза: в 2010 г. выполнена лапароскопическая миомэктомия, МСКТ органов БП с внутривенным контрастированием: матка увеличена в размере 16×18,7 см в поперечнике, 19 см вертикально; с четкими бугристыми контурами, после введения контрастного препарата – неоднородной структуры. Придаток справа размерами 3,5×7 см в поперечнике, неоднородной структуры. Яичниковая вена справа 1,4 см в диаметре, дефекты наполнения не выявлены. Придаток слева четко не дифференцируется. Яичниковая вена слева 1,2 см в диаметре, дефекты наполнения не выявлены. Свободная жидкость в ПМТ не выявлена. Патологические ЛУ в ПМТ не выявлены. По брюшине сигмовидной кишки, в проекции БС расположены немногочисленные мягкотканые структуры, размерами до 1,0 см в диаметре, накапливающие контрастный препарат в венозную фазу. Другой дополнительной органической патологии не выявлено. Онкомаркеры СА125 – 39,19 Ед/мл, НЕ4 – 85,16 Ед/мл, α-фетопротеин, раковый эмбриональный антиген С19-9 в норме. С учетом клинической картины выставлены показания для оперативного лечения. Выполнено оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, экстирпации

Рис. 10. Позитивная ядерная экспрессия рецепторов прогестерона в 100% клетках ЛМ. Иммуногистохимическая реакция с рецепторами прогестерона (клон 1E2).
Fig. 10. Positive nuclear expression of progesterone receptors in 100% of LM cells. Immunohistochemical reaction with progesterone receptor (clone 1E2).

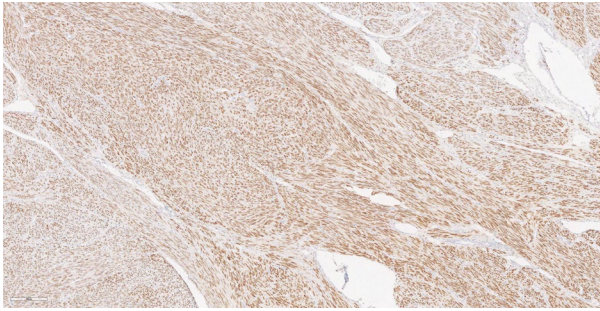


Рис. 11. Позитивная экспрессия маркера кальдесмона в клетках опухоли, что соответствует гладкомышечному генезу ОК (ЛМ). Иммуногистохимическая реакция с кальдесмоном (клон E-89).
Fig. 11. Positive expression of caldesmon marker in tumor cells, corresponding to the smooth muscle origin of tumor cells (LM). Immunohistochemical reaction with caldesmon (clone E-89).

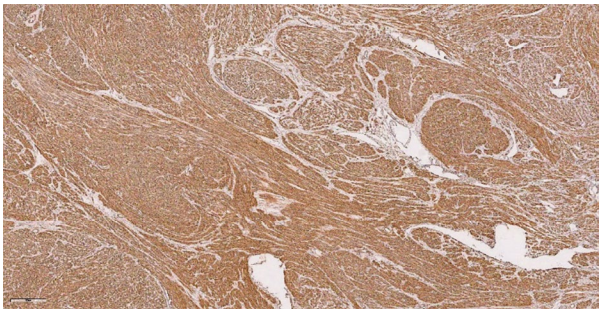


Рис. 12. Низкая пролиферативная активность ОК. Ki-67 – 5%. Иммуногистохимическая реакция с Ki-67 (клон 30-9).
Fig. 12. Low proliferative activity of tumor cells. Ki-67 – 5%. Immunohistochemical reaction with Ki-67 (clone 30-9).

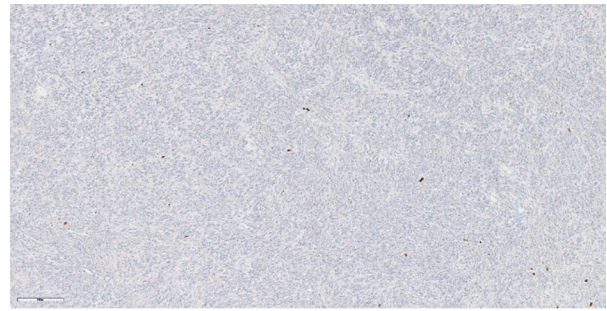
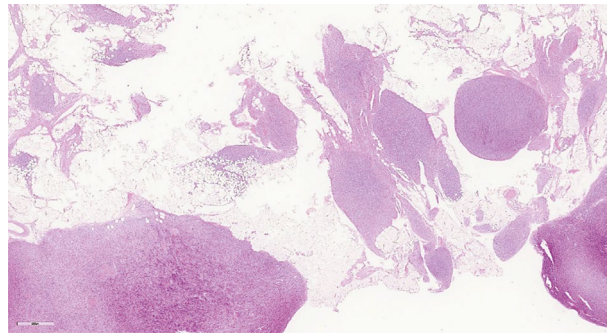


Рис. 13. Микрофотография множественных метастатических узлов в БС. Окраска гематоксилин-эозином, ×20.
Fig. 13. Microphotograph of multiple metastatic nodes in the greater omentum. Hematoxylin and eosin staining, ×20.



матки с маточными трубами, тазовой и частично абдоминальной перитонеэктомии, резекции БС, удаления образований БП. Овариоэктомия не выполнена ввиду категорического отказа пациентки. Послеоперационный период гладкий, без осложнений.

При патологоанатомическом исследовании макропрепарата: матка увеличена в размерах 18×18×15 см за счет множественных узловых образований серого цвета, плотной консистенции, размером до 15 см в диаметре. Аналогичные узловые образования выявлены в биоптате брюшины таза размером от 0,3 до 1 см, в биоптате брюшины диафрагмы справа – размером от 0,2 до 0,8 см, в БС – размером от 0,5 до 3 см. При микроскопическом исследовании все образования представлены доброкачественной опухолевой тканью в виде переплетающихся гладкомышечных волокон с низкой митотической активностью ОК (3–5 митозов на 10 полей зрения). Морфологическая картина соответствовала множественной ЛММ с наличием метастатических узлов ЛМ в брюшине таза, брюшине диафрагмы, БС (рис. 13). При иммуногистохимическом исследовании выявлена положительная экспрессия с маркерами к эстрогеновым рецепторам, рецепторам прогестерона. Индекс пролиферативной активности ОК был низким и составил 2%.

С учетом морфологической картины и иммуногистохимического исследования пациентке выставлен диагноз: метастазирующая ЛММ, диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз с поражением серозной оболочки ТМ, брюшины МТ, брюшины диафрагмы, БС. Код по МКБ-О – ICD.0-8898/1. В шейке матки, эндометрии, маточных трубах опухолевого роста не обнаружено. Эндометриальный полип без атипии.

С учетом клинической картины пациентке рекомендовано динамическое наблюдение. При контрольном осмотре через 6 мес по данным КТ органов грудной клетки, БП с контрастным усилением – без признаков прогрессирования.

Систематический обзор

С учетом редкости клинического наблюдения авторами проведен систематический обзор доступной литературы в базах PubMed, Google Scholar, Cochrane, Embase, eLibrary, поиск и проведение обзора проводились согласно протоколу PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis). Поиск среди опубликованных источников проводили по 01.02.2024.

Критериями включения в систематический обзор были статьи на английском и русском языках в указанных базах, ключевые слова: «метастатическая доброкачественная лейомиома», «метастатическая лейомиома», «метастазы лейомиомы матки». Опубликованные русскоязычные результаты представлены в табл. 1.

В настоящий момент в русскоязычной литературе вместе с нашими наблюдениями опубликовано 25 случаев. При анализе зарубежной литературы в представленных базах нами найдены результаты лечения 386 пациентов. Таким образом, общее количество опубликованных случаев по состоянию на 01.02.2024 – 411.

Средний возраст на момент постановки диагноза составил 47,1 года, наибольшее количество наблюдений, а именно 45,5% (187/411), зарегистрировано у пациенток среднего возраста в диапазоне 45–59 лет. Наиболее частым местом метастазирования были легкие, поражающие 83,2% (342/411). Далее по частоте встречаемости следовала БП и ЗБП – 18% (74/411), кости – 5,3% (22/411), ЛУ – 4,6% (19/411). Остальные локализации представлены единичными наблюдениями, также у части пациентов не удалось собрать полноценные данные ввиду отсутствия уточнения в публикации.

У 16,7% (69/411) пациентов наблюдалось множественное метастазирование в различные органы. Клинические проявления, как правило, представлены степенью распространенности процесса и значительно отличаются в публикациях. При

Таблица 1. Случаи доброкачественной метастазирующей ЛММ (публикации на русском языке)
Table 1. Cases of benign metastasizing ULM (publications in Russian language).

| Автор | Год публикации (число случаев ДМЛММ) | Локализация метастазов |
|---|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Суханова Е.М. и соавт. [14] | 1999 (1) | Легкие |
| Захарова Т.И. и соавт. [15], Пикин О.В. и соавт. [16] | 2010 (2) | Легкие |
| Давыдова А.А. и соавт. [17], Андреева Ю.Ю. и соавт. [18], Леншин А.В. и соавт. [19] | 2012 (3) | Легкие, тазовый ЛУ |
| Должиков А.А. и соавт. [20] | 2013 (2) | Легкие |
| Субботин А.С. и соавт. [21], Леншин А.В. и соавт. [22] | 2017 (2) | Позвоночник, мышечная ткань, легкие |
| Решетов А.В. и соавт. [23] | 2018 (1) | Легкие |
| Андреева Ю.Ю. и соавт. [24] | 2019 (2) | Не определены |
| Печетов А.А. и соавт. [25], Барнинова И.В. и соавт. [26] | 2020 (2) | Легкие, вульва |
| Ермолова Н.В. и соавт. [27], Двораконская И.В. и соавт. [28] | 2021 (4) | Легкие |
| Воропаев Д.Д. и соавт. [29] | 2022 (1) | Передняя брюшная стенка |
| Саможенова П.С. и соавт. [30], Матилевич О.П. и соавт. [31] | 2023 (2) | Легкие |

локализации метастатического процесса в легких данные очаги выявлены случайно при динамическом/диспансерном осмотре. Единичные публикации отражают влияние образования в легких на клиническую картину (одышка, кашель, в 13 случаях образование выявлено при спонтанном пневмотораксе).

Обсуждение

Метастазирование доброкачественных опухолей является редким феноменом. Впервые данное явление описано в литературе в 1889 г. G. Kriche, который опубликовал случай метастазирования фибромиомы матки; 2-е клиническое наблюдение продемонстрировал P. Langerhans в 1893 г., который описал случай множественного узлового поражения матки и легких у 60-летней пациентки. В 1901 г. P. Minkowski описал 3-й случай метастатического поражения печени и легких у 43-летней пациентки через 2 года после гистерэктомии. В последующем обобщил материалы и ввел термин «доброкачественная метастазирующая фибролейомиома» P. Steiner в 1939 г. в Чикагском университете [цит. по: 5]. Несмотря на давность исследования этой патологии, патогенез развития доброкачественных метастазов ЛММ остается не до конца изученным. Однако имеются данные о том, что большинство пациенток с ЛММ имели в анамнезе диагностическое выскабливание, миомэктомии, гистерэктомии, которые можно рассматривать как факторы риска развития ДМЛММ. В наших клинических наблюдениях у 2 пациенток в анамнезе выполнено хирургическое вмешательство на матке (миом-, гистерэктомия по поводу миомы), у 1 больной хирургического вмешательства не было, но был длительный период наблюдения за миомой. В настоящее время выделяют несколько гистологических типов опухоли ТМ, ассоциированных с последующими ДМЛММ: миксоидный, сосудистый, атипичный, эпителиоидный, липолейомиоматозный. Установлен эстрогензависимый рост первичных миоматозных очагов в матке и метастатических очагов в других органах [32, 33]. Имеются данные, подтверждающие метастазирование ЛММ в легкие и другие органы, согласно которым ЛМ легких встречается очень редко, а при ДМЛММ опухоли в легких имеют рецепторы эстрогенов и регрессируют под воздействием лечения [4].

В литературных источниках имеются несколько наиболее вероятных концепций развития ДМЛММ: гормональная стимуляция, перитонеальное распространение, лимфо- и гематогенное распространение, целомическая метаплазия [34].

Наиболее распространенной является концепция гематогенного распространения, в соответствии с которой клетки опухоли ТМ попадают в системный кровоток при выполнении оперативного вмешательства на матке с последующей имплантацией ОК в различных тканях и органах. Поражения легких обычно обнаруживаются через несколько лет после гистерили миомэктомии, данные метастатические опухоли имеют медленный рост [32]. K. Kauser и соавт. в исследовании демонстрируют, что средний интервал времени между гистерэктомией и развитием ДМЛМ составляет 14,9 года [34]. У наших пациенток интервал между началом лечения и клиническим проявлением метастатического процесса составил 6, 5, 14 и 11 лет соответственно.

Сложность дифференциальной диагностики ДМЛММ заключается в том, что при проведении КТ картину ОУ приходится дифференцировать с паразитарными кистами, очагами саркоидоза, милиарного туберкулеза, метастазами из первичного невыявленного очага [19]. Необходимо также сказать, что ДМЛММ обладают низкой метаболической активностью в сравнении с другими опухолями по результатам позитронно-эмиссионной КТ [32].

Поскольку патогенез ДМЛММ остается не до конца изученным, также не решен вопрос тактики лечения. А.А. Печетов и соавт. в клиническом наблюдении применяли курс антиэстрогенных препаратов спустя 6 мес после хирургического лечения ЛММ, и безрецидивный период наблюдения составил 7 мес после завершения курса терапии [25]. Тем не менее, согласно исследованию А.В. Леншина и соавт. (2017 г.), безрецидивное наблюдение может продолжаться несколько дольше без применения антиэстрогенных препаратов [22]. В наших наблюдениях при контрольном обследовании не получены данные, свидетельствующие о прогрессировании опухоли, что, возможно, связано с менопаузой пациенток и низким гормональным фоном. С учетом данных фактов вопрос тактики ЛММ остается открытым.

Ю.Ю. Андреева и соавт. в исследовании предлагают заменить широко распространенный термин ДМЛММ на «систематический лейомиоматоз», поскольку ни данные опухоли, ни их метастазы не имели морфологических или генетических признаков злокачественности [18]. Данное предложение спорно, так как, согласно нашему анализу, только в 16,7% случаев встречается поражение сразу нескольких органов, во всех остальных случаях ДМЛММ проявляется в виде солитарных образований.

Заключение

Таким образом, ДМЛММ остается достаточно редким заболеванием с малым количеством описанных в литературе случаев. Это обуславливает актуальность исследования данной патологии и определяет целый ряд нерешенных проблем по ведению пациенток с этим заболеванием от определения факторов риска развития заболевания и его профилактики до его комплексного лечения, а также, возможно, требует пересмотра сложившейся терминологии.

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

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

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

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

Источник финансирования. Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований медицинского факультета им Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ (г. Ульяновск, Россия). Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The work was conducted in accordance with the research plan of the Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology, and Physical Education, Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia). The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГУЗ ОКОД, ФГБОУ ВО УлГУ и ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk State University, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. 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

- Кондриков НИ. Патология матки. Иллюстрированное руководство. М.: Практическая медицина, 2008 [Kondrikov NI. Patologija matki. Illiustrirovannoe rukovodstvo. Moscow: Prakticheskaia meditsina, 2008 (in Russian)].
- Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: A systematic review. *BSJOG*. 2017;124(10):1501-12. DOI: 10.1111/1471-0528.14640
- Ikkena DE, Bulun SE. Literature review on the role of uterine fibroids in endometrial function. *Reprod Sci*. 2018;25(5):635-43. DOI:10.1177/1933719117725827
- Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, Anderson MC. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environ Health Perspect*. 2000;108(Suppl. 5):779-84. DOI:10.1289/ehp.00108s5779
- Steiner PE. Metastasizing fibro-leiomyoma of the uterus: report of a case and review of the literature. *Am J Pathol*. 1939;15(1):89-110.7. PMID:19970436
- Rao AV, Wilson J, Sylvester K. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma following hysterectomy: A clinicopathologic correlation. *J Thorac Oncol*. 2008;3(6):674-6. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181757a46
- Taubert HD, Wissner SE, Haskins AL. Leiomyomatosis peritonealis disseminata; an unusual complication of genital leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 1965;25:561-74. PMID:14268048
- Takemura G, Takatsu Y, Kaitani K, et al. Metastasizing uterine leiomyoma. A case with cardiac and pulmonary metastasis. *Pathol Res Pract*. 1996;192(6):622-9; discussion 630-3. DOI:10.1016/S0344-0338(96)80116-6
- Koh DM, Burn PR, King DM. Benign metastasizing leiomyoma with intracaval leiomyomatosis. *Br J Radiol*. 2000;73(868):435-7. DOI:10.1259/bjr.73.868.10844871
- Abell MR, Littler ER. Benign metastasizing uterine leiomyoma. Multiple lymph nodal metastases. *Cancer*. 1975;36(6):2206-13. DOI:10.1002/cncr.2820360938
- Horiuchi K, Yabe H, Mukai M, et al. Multiple smooth muscle tumors arising in deep soft tissue of lower limbs with uterine leiomyomas. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(7):897-901. DOI:10.104/00000478-199807000-00012
- Alessi G, Lemmerling M, Vereecken L, De Waele L. Benign metastasizing leiomyoma to skull base and spine: A report of two cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003;105(3):170-4. DOI:10.1016/s0303-8467(03)00002-7
- Jo JH, Lee JH, Kim DC, et al. A case of benign metastasizing leiomyoma with multiple metastasis to the soft tissue, skeletal muscle, lung and breast. *Korean J Intern Med*. 2006;21(3):199-201. DOI:10.3904/kjim.2006.21.3.199
- Суханова Е.М., Черняев А.Л. Доброкачественная метастазирующая в легкие фибролейомиома матки. *Пульмонология*. 1999;(3):90-2 [Sukhanova EM, Cherniaev AL. Dobrokachestvennaia metastaziruiushchaya v legkie fibroleiomioma matki. *Pulmonologiya*. 1999;(3):90-2 (in Russian)].
- Захарова Т.И., Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., и др. Лейомиомы матки и метастазы: описание клинического наблюдения. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2010;(2):68-70 [Zakharova TI, Payanidi YuG, Zhordania KI, et al. Uterine leiomyomas and metastases: Description of a case. *Tumors of Female Reproductive System*. 2010;(2):68-70 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2010-0-2-68-70
- Пикин О.В., Франк Г.А., Вурсол Д.А., и др. Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки с поражением легких. *Российский онкологический журнал*. 2010;15(2):45-7 [Pikin OV, Frank GA, Vursol DA, et al. Dobrokachestvennaya metastaziruyushchaya leiomioma matki s porazheniem legkikh. *Russian Journal of Oncology*. 2010;15(2):45-7 (in Russian)]. DOI:10.17816/onco39739
- Давыдова А.А., Щербаков Г.В., Голубинская Е.П., и др. Доброкачественная метастазирующая лейомиома. *Патология*. 2012;3:135-6 [Davydova AA, Shcherbakov GV, Golubinskaya EP, et al. Dobrokachestvennaia metastaziruiushchaya leiomioma. *Patologija*. 2012;3:135-6 (in Russian)].
- Андреева Ю.Ю., Данилова Н.В., Шикеева А.А., и др. Доброкачественная метастазирующая лейомиома тела матки. *Архив патологии*. 2012;74(6):3842 [Andreeva YuYu, Danilova NV, Shikeeva AA, et al. Benign metastatic leiomyoma of the corpus uteri. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2012;74(6):38-42 (in Russian)].
- Леншин А.В., Ильин А.В., Мальцева Т.А. Метастазирующая в легкие доброкачественная лейомиома матки у больной бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2012;(43):124-8 [Lenshin AV, Il'in AV, Mal'tseva TA. Benign leiomyoma of uterus metastasizing into lungs in patient with bronchial asthma. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2012;(43):124-8 (in Russian)].
- Должиков А.А., Мухина Т.С., Нагорный А.В., Хижняков К.О. Клиническая морфология и молекулярная генетика доброкачественной метастазирующей лейомиомы матки: случаи из практики и обзор литературы. *Человек и его здоровье*. 2013;2:131-8 [Dolzhikov AA, Mukhina TS, Nagorniy AV, Khizhnyakov KO. Clinical morphology and molecular genetics of benign metastasizing leiomyoma: Practical cases and literature review. *Humans and Their Health*. 2013;2:131-8 (in Russian)].
- Субботин А.С., Важенин А.В., Афанасьева Н.Г. ПЭТ-КТ картина диссеминации доброкачественной лейомиомы. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(1):104-8 [Subbotin AS, Vazhenin AV, Afanasyeva NG. PET-CT finding of benign metastasizing leiomyoma. *Siberian Journal of Oncology*. 2017;16(1):104-8 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2017-16-1-104-108
- Леншин А.В., Ильин А.В., Демур О.В., и др. Доброкачественные метастазирующие в легкие заболевания матки: лейомиоматоз, лимфангиолейомиоматоз, торакальный эндометриоз (обзор литературы, собственные клинические наблюдения). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017;65:111-28 [Lenshin AV, Il'in AV, Demura OV, et al. Benign uterus cancer with lung metastases: Leiomyomatosis, lymphangiomyomatosis, thoracic endometriosis (literature review, personal clinical observations). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2017;65:111-28 (in Russian)]. DOI:10.12737/article_59adf7d3101b25.41639037
- Решетов А.В., Клименко В.Н., Елькин А.В., и др. Клинико-морфологическая характеристика случая внутрилегочных метастазов доброкачественной лейомиомы. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2018;25(4):81-6 [Reshetov AV, Klimenko VN, Elkin AV, et al. Clinical and morphological characteristics of the case of intra-pulmonary metastases of benign leiomyoma. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2018;25(4):81-6 (in Russian)]. DOI:10.24884/1607-4181-2018-25-4-81-86
- Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В., Франк Г.А., и др. Гладкомышечные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом. *Архив патологии*. 2019;81(3):511 [Andreeva YuYu, Moskvina LV, Frank GA, et al. Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (in Russian only). *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2019;81(3):511 (in Russian)]. DOI:10.17116/patol2019810315
- Печетов А.А., Леднев А.Н., Ратникова Н.К., Волчанский Д.А. Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки с поражением легких: проблемы диагностики и лечения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(9):858 [Pechetov AA, Lednev AN, Ratnikova NK, Volchansky DA. Benign metastasizing uterine leiomyoma with lung metastasis: problems of diagnosis and treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;(9):858 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia202009185
- Барнинова И.В., Буянова С.Н., Кондриков Н.И., и др. Метастазирующая лейомиома или синхронное поражение тела матки и вульвы? *Архив патологии*.

- 2020;82(1):627 [Barinova IV, Buianova SN, Kondrikov NI, et al. Metastatic leiomyoma or synchronous lesion of the uteri corpus and vulva? *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2020;82(1):627 (in Russian)]. DOI:10.17116/patol20208201162
27. Ермолова Н.В., Петров Ю.А., Линде В.А., и др. Доброкачественная метастазирующая лейомиома матки (клинический случай). *Главный врач Юга России*. 2021;4(79):55-9 [Ermolova NV, Petrov YuA, Linde VA, et al. Metastasizing uterine leiomyoma (clinical case). *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;4(79):55-9 (in Russian)].
28. Двораковская И.В., Ильин А.А., Дзадзуа Д.В., и др. Доброкачественная лейомиома матки с поражением легких. *Вопросы онкологии*. 2021;67(5):707-12 [Dvorakovskaya IV, Ilin AA, Dzadzua DV, et al. Benign uterine leiomyoma with lung lesions. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2021;67(5):707-12 (in Russian)]. DOI:10.37469/0507-3758-2021-67-5-707-712
29. Воропаев Д.Д., Воропаева А.И., Ильина Т.Е. Рецидивирующая метастазирующая миома матки после лапароскопической миомэктомии. Морфологические науки – фундаментальная основа медицины. Материалы VII Междунар. морф. науч.-практ. конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященной 125-летию со дня рождения проф. В.М. Константинова. Новосибирск, 8 декабря 2022 г. Новосибирск: Новосибирский государственный медицинский университет, 2022 [Voropaev DD, Voropaeva AI, Il'ina TE. Retsidiviruiushchaia metastaziruiushchaia mioma matki posle laparoskopicheskoj miomektomii. Morfologicheskie nauki – fundamental'naia osnova meditsiny. Materialy VII Mezhdunar. morf. nauch.-prakt. konkurs-konferentsii studentov i molodykh uchenykh, posviashchennoi 125-letiiu so dnia rozhdeniia prof. V.M. Konstantinova. Novosibirsk, 8 dekabria 2022 g. Novosibirsk: Novosibirskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, 2022 (in Russian)].
30. Саможенова П.С., Малявин А.Г., Адашева Т.В., и др. Доброкачественная метастазирующая лейомиома легкого. *Профилактическая медицина*. 2023;26(11):87-90 [Samozhenova PS, Malyavin AG, Adasheva TV, et al. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(11):8790 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20232611187
31. Матылевич О.П., Курченков Н.А., Тарасов И.А., и др. Метастазирующая в легкие доброкачественная лейомиома матки: клиническое наблюдение. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2023;13(4):376-81 [Matylevich OP, Kurchenkov NA, Tarasov IA, et al. Benign uterine leiomyoma metastasizing to the lungs: A clinical observation. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2023;13(4):376-81 (in Russian)]. DOI:10.34883/Pl.2023.13.4.007
32. Pacheco-Rodriguez G, Taveira DaSilva AM, Moss J. Benign metastasizing leiomyoma. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):589-95. DOI:10.1016/j.ccm.2016.04.019
33. Egberts JH, Schafmayer C, Bauerschlag DO, et al. Benign abdominal and pulmonary metastasizing leiomyoma of the uterus. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;274(5):319-22. DOI:10.1007/s00404-006-0165-8
34. Kayser K, Zink S, Schneider T, et al. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: Documentation of clinical, immunohistochemical and lectin-histochemical data of ten cases. *Virchows Arch*. 2000;437(3):284-92. DOI:10.1007/s004280000207

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Метромомная химиотерапия в детской нейроонкологии: взгляд на проблему

Ю.В. Диникина¹, О.Г. Желудкова², М.В. Рыжова³, Л.В. Ольхова⁴, Д.Ю. Корнеев², М.Б. Белогурова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

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

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Метромомная химиотерапия (МХТ) является перспективным направлением в лечении онкологических заболеваний, в том числе у детей, при этом все более актуальным становится ее применение у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими опухолями центральной нервной системы. Представляя собой режим назначения низких доз противоопухолевых агентов с различным механизмом действия в непрерывном режиме длительно, МХТ позволяет преодолеть резистентность опухолевых клеток и минимизировать токсические эффекты лечения. Сегодня дискуссионными остаются вопросы рационального выбора режимов назначения МХТ в зависимости от типа опухоли, а также использования биомаркеров эффективности ее применения. В статье подробно рассмотрены биологические эффекты метромомных режимов терапии с акцентом на антиангиогенный, а также возможности и ограничения использования МХТ в детской практике и результаты исследований при опухолях центральной нервной системы.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, дети, метромомная химиотерапия, ангиогенез, таргетная терапия, антиангиогенная терапия

Для цитирования: Диникина Ю.В., Желудкова О.Г., Рыжова М.В., Ольхова Л.В., Корнеев Д.Ю., Белогурова М.Б. Метромомная химиотерапия в детской нейроонкологии: взгляд на проблему. Современная Онкология. 2024;26(2):238–246. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202637

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

В настоящее время способы оптимизации противоопухолевой терапии в детской нейроонкологии сохраняют свою высокую актуальность ввиду неудовлетворительных показателей выживаемости у детей со злокачественными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) даже после применения интенсивных программ комплексного лечения. Одним из основных методов лечения опухолей у детей остается системная химиотерапия (ХТ), при этом дискуссионными остаются вопросы режимов ее назначения.

Большая часть химиотерапевтических препаратов вызывает повреждение ДНК и нарушение ее репликации в пролиферирующих клетках, тем самым определяя цитотоксический

эффект. Стандартные схемы ХТ разработаны с целью воздействия на максимально возможное количество опухолевых клеток путем применения «максимально переносимых доз» цитостатических агентов, тогда как ассоциированные токсические эффекты со стороны здоровых тканей являются ограничивающим фактором их использования. Именно необходимость соблюдения баланса между эффективностью стандартных режимов ХТ и их токсичностью определяет необходимость использования доз цитостатиков в пределах «максимально переносимых доз» и соблюдения интервалов для восстановления деятельности нормальных клеток [1]. Указанный подход приводит к регрессу или стабилизации роста опухоли, что ассоциировано с выздоровлением

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Диникина Юлия Валерьевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, зав. Научно-исследовательской лаб. детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: dinikinayulia@mail.ru

Желудкова Ольга Григорьевна – д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: cledud@mail.ru

Рыжова Марина Владимировна – д-р мед. наук, врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: mrizhova@nsi.ru

Ольхова Людмила Владимировна – врач детский-онколог РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: rylkova87@mail.ru

Корнеев Денис Юрьевич – врач детский-онколог онкологического отд-ния №2 ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: ellddecor2016@gmail.com

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

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

Olga G. Zheludkova – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Healthcare for Children. E-mail: cledud@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8607-3635

Marina V. Ryzhova – D. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. E-mail: mrizhova@nsi.ru

Liudmila V. Olhova – pediatric oncologist, Russian Children's Clinical Hospital – branch of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: rylkova87@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7531-6443

Denis Yu. Korneev – pediatric oncologist, Voino-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Healthcare for Children. E-mail: ellddecor2016@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2940-1640

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

Metronomic chemotherapy in pediatric neurooncology: insight the problem. A review

Yulia V. Dinikina^{✉1}, Olga G. Zheludkova², Marina V. Ryzhova³, Liudmila V. Olhova⁴, Denis Yu. Korneev², Margarita B. Belogurova¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

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

³Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia;

⁴Russian Children's Clinical Hospital – branch of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Metronomic chemotherapy (MCT) is a promising direction of anticancer therapy, as well as in pediatric oncology, and its administration in patients with refractory and recurrent tumors of the central nervous system becomes increasingly relevant. Being a regimen of low doses of antitumor agents with different mechanisms of action in a continuous mode for a long time, it allows to overcome the resistance of tumor cells and to minimize the toxic effects of treatment. Today, the issues of rational choice of MCT regimens, which are dependent on the type of tumor, and the application of biomarkers of its effectiveness, remain controversial. The article discusses in detail the biological effects of MCT with an accent on antiangiogenic one, as well as the possibilities and limitations of MCT application in pediatric practice and the results of studies in tumors of the central nervous system.

Keywords: tumors of the central nervous system, children, metronomic chemotherapy, angiogenesis, target therapy, antiangiogenic drug

For citation: Dinikina YuV, Zheludkova OG, Ryzhova MV, Olhova LV, Korneev DYU, Belogurova MB. Metronomic chemotherapy in pediatric neurooncology: insight the problem. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):238–246. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202637

и/или увеличением продолжительности жизни пациентов. Однако в случае развития рецидивов заболевания отмечается, как правило, их более агрессивное, а иногда химиорезистентное течение. Высокая токсичность стандартных режимов ХТ, а также в ряде случаев их неудовлетворительная эффективность определили необходимость поиска альтернативных методов лечения, включая препараты направленного действия и метрономную ХТ (МХТ), мишенями которых в большинстве случаев будут являться не трансформированные опухолевые клетки, а скорее генетически стабильная клеточная составляющая опухолей, как, например, клетки эндотелия кровеносных сосудов [2].

МХТ предполагает назначение препаратов на регулярной основе длительно с целью поддержания низкой, но эффективной концентрации химиотерапевтических агентов, тем самым предотвращая риски развития ассоциированной токсичности тяжелой степени, характерной для применения цитотоксических препаратов в стандартных и высоких дозах [3]. Одной из принципиальных целей при назначении МХТ при онкологических заболеваниях является попытка продолжения противоопухолевого лечения с минимальными рисками нежелательных явлений (НЯ) и максимально возможным повышением качества жизни пациентов с неблагоприятным прогнозом. К преимуществам ее использования относятся пероральный прием препаратов, что позволяет продолжить лечение в амбулаторных условиях, и отсутствие необходимости в венозном доступе, что снижает риски развития катетер-ассоциированных инфекций кровотока. Низкая органный токсичность сводит к минимуму объем сопроводительной терапии и периодичность мониторинга [4]. Концепция МХТ в детской онкологии зарекомендовала себя с момента успешного применения 6-меркаптопурина и метотрексата в качестве поддерживающего этапа лечения остроугольного лимфобластного лейкоза, тогда как применение ангиогенной терапии при рецидивирующих/рефрактерных солидных опухолях началось в 2000-х годах [5]. Результаты продолжающихся исследований в настоящее время в отношении метрономных режимов ХТ в различных комбинациях являются обнадеживающими и позволяют рассматривать этот подход в качестве куративной терапии для пациентов с онкологическими заболеваниями.

В статье представлены литературные данные по возможностям применения МХТ у детей с опухолями ЦНС с обоснованием механизмов их действия, особенностей назначения

при отдельных нозологиях, обзором данных по токсичности и эффективности.

Опухолевый ангиогенез и возможности его таргетирования

Ангиогенез является ключевой и отличительной чертой опухолевого роста, и в исследованиях продемонстрирована его прямая зависимость от процесса новообразования сосудов [6, 7]. Предполагается, что приобретенные мутации в опухолевой клетке с активацией ряда онкогенов и утратой контроля генов-супрессоров определяют отсутствие чувствительности к антиростовым и апоптотическим сигналам, тем самым наделяя ее свойством неограниченной репликации и онкогенного потенциала [8]. Однако остается вопрос: только ли этот механизм определяет способность опухолевой клетки к размножению до клинически значимой популяции, обуславливающей в последующем симптоматику и неблагоприятный исход [9]? Проводимые исследования показывают, что именно эндотелиальные клетки микрососудов предопределяют такие клинически значимые свойства опухоли, как быстрый рост, метастазирование и летальный фенотип заболевания, а неспособность опухолевой клетки к индукции неоангиогенеза будет причиной ее неактивного (dormant) состояния, сохранения микроскопических размеров *in situ* и, как правило, являющихся трудно детектируемыми. Исключение составляют только очаги, находящиеся на поверхности кожи, слизистых оболочек ротовой полости, шейки матки [9].

Интересным и малоизученным вопросом остается влияние ангиогенеза на существующие паттерны метастазирования опухолей. В соответствии с клиническими и биологическими характеристиками метастазы при опухолевых заболеваниях могут быть представлены как минимум 4 моделями:

- 1) первичная опухоль удалена, но в течение нескольких месяцев диагностируется наличие метастазов;
- 2) метастазы присутствуют на момент диагностики первичной опухоли/заболевания;
- 3) метастатическое поражение предшествует появлению первичной опухоли;
- 4) излечение первичной опухоли с отсутствием метастазирования.

Редким клиническим вариантом является исчезновение метастазов после удаления первичной опухоли [9]. В соответствии с проводимыми исследованиями указанные различия

могут определяться наличием/отсутствием продукции ингибиторов ангиогенеза первичной опухолью (например: ангиостатин, эндостатин), которые при циркуляции будут способствовать его подавлению в отдаленных очагах метастазирования [10].

Еще в 1960-х годах гипотеза J. Folkman о формировании экосистемы между опухолевыми клетками и сосудистыми эндотелиальными клетками, играющей фундаментальную роль в процессе опухолевого роста, явилась обоснованием для использования антиангиогенной терапии [9]. Следует отметить, что указанная концепция принята скептически, что препятствовало проведению исследований в указанном направлении, и только через 11 лет разработан первый ингибитор ангиогенеза [9, 11]. В последующих исследованиях продемонстрированы способность живых опухолевых клеток диффузно продуцировать ангиогенные факторы (стимуляторы роста новых капилляров и эндотелиальных митозов), возможность количественного и качественного тестирования биобразцов на неоангиогенез, а также пути его ингибирования [9]. В настоящее время исследования в данной области активно продолжают с использованием методов молекулярной биологии, генетики и привлечением специалистов различного профиля.

В отношении химиотерапевтических агентов помимо эффекта прямой гибели клетки также обнаружен антиангиогенный потенциал [9]. Однако T. Browder и соавт. предположили, что использование стандартных доз ХТ не может обеспечить устойчивую блокаду ангиогенеза ввиду необходимого соблюдения интервалов в лечении, что определяет возможность для эндотелиальных клеток микрососудов опухоли возобновить пролиферацию и способствовать продолженному росту [12], что явилось предпосылкой к изменению режима назначения и используемых доз цитостатиков с целью увеличения их антиэндотелиальной активности. Указанный подход получил название «антиангиогенной ХТ» [9]. Это и позволило объяснить причину длительных стабилизаций заболевания у пациентов на фоне низкодозной ХТ при наличии лекарственной резистентности к стандартным и высокодозным режимам ХТ [9, 13]. Следует отметить, что ингибиторы ангиогенеза демонстрировали эффективность и в отношении медленно растущих индолентных и слабо васкуляризованных опухолей [14]. При использовании терапии, направленной на блокирование ангиогенеза, важно учитывать наличие генетических альтераций, способствующих изменению чувствительности опухолевых клеток к их воздействию. Так, например, мутации в гене-супрессоре опухолевого роста TP53, приводящие к утрате функции белка p53 и регуляции клеточного цикла, могут обуславливать резистентность опухоли к апоптозу в состоянии гипоксии и уменьшать выраженность ответа на ингибиторы ангиогенеза, что может быть скорректировано путем увеличения используемых доз [9, 7].

Опухолевый ангиогенез определяется дисбалансом между проангиогенным и антиангиогенным сигналингом в микроокружении опухоли, при этом ключевым проангиогенным медиатором является сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF), а другими стимулирующими факторами могут служить фактор роста фибробластов (FGF)-2, тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), и в том числе медиаторы воспаления, такие как интерлейкины и простагландины [15]. VEGFs (в первую очередь VEGF-A) являются наиболее важными проангиогенными стимуляторами, активируют клеточный сигнал путем связывания с VEGF-рецептором (VEGFR), вызывая пролиферацию и выживание клеток эндотелия и повышая сосудистую проницаемость [16]. Первым гуманизированным моноклональным антителом в отношении всех циркулирующих форм VEGF-A являлся бевацизумаб, блокирующий его связывание с VEGFR. Будучи зарегистрированным в 2004 г. для лечения метастатического колоректального рака, в настоящее время используется и при других нозологиях [16, 17]. В дальнейшем помимо бевацизумаба появились новые лекарственные препараты – ингибиторы связывания VEGF с рецептором

(афлиберцепт) и антитела/ингибиторы, блокирующие передачу сигнала через VEGFR (рамуцирумаб, пазопаниб, акситиниб); рис. 1 [17, 18].

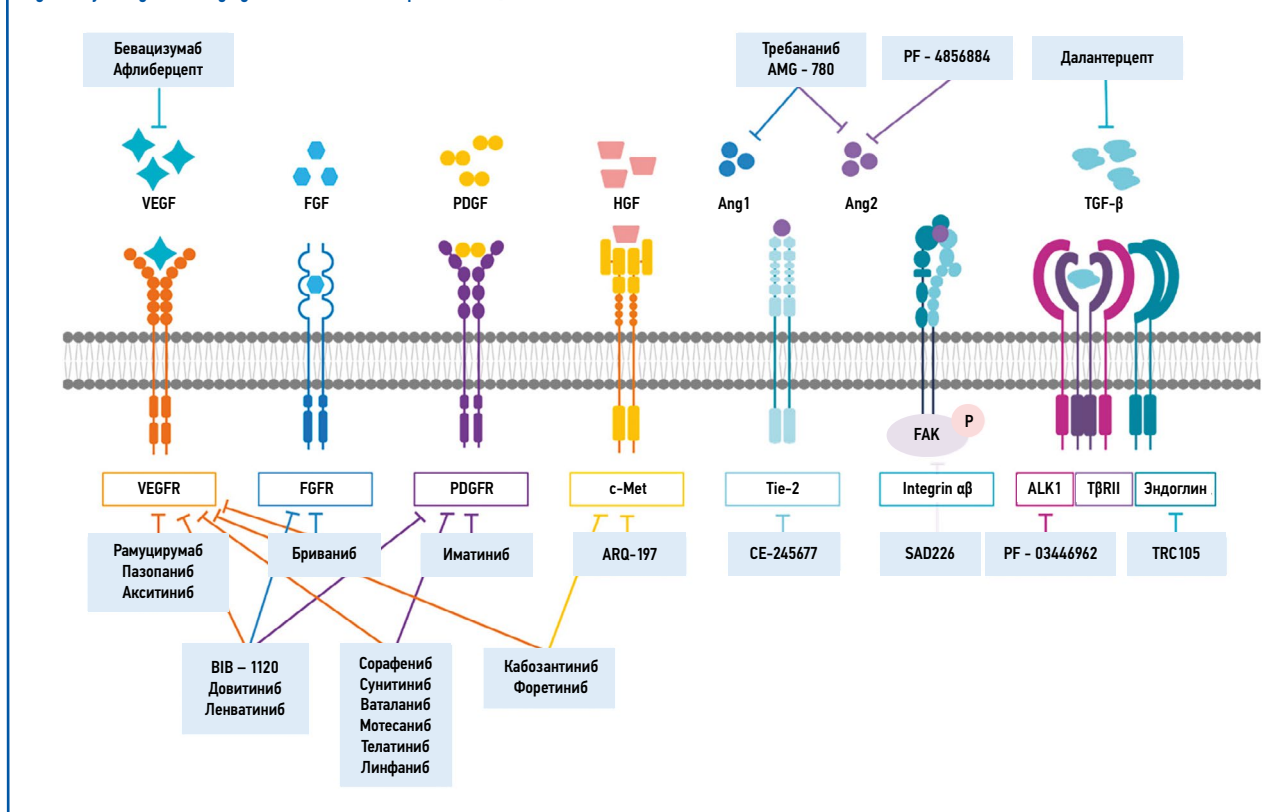
Несмотря на то, что первоначально применение ингибиторов VEGF у пациентов с онкологическими заболеваниями являлось многообещающим, проводимые исследования показали их ограниченную эффективность и способность к усилению других активирующих ангиогенных сигналов, а также ассоциированную токсичность [17, 19]. Предполагалось, что использование комбинации ингибиторов VEGF/VEGFR с препаратами, блокирующими альтернативные пути ангиогенеза, будет способствовать преодолению опухолевой резистентности и улучшению результатов лечения, тем не менее однозначно положительных результатов не получено. Основными мишенями являлись некоторые из ключевых участников ангиогенеза, из них следует отметить PDGF, FGF, HGF, ангиопоэтины и трансформирующий фактор роста β (ТФР- β); см. рис. 1 [17, 18]. С той же целью применялись попытки сочетанного таргетирования VEGF-сигнального пути и других проангиогенных факторов с использованием ингибиторов тирозинкиназ, таких как сунитиниб, пазопаниб, кабозантиниб и некоторых других [15].

Противоречивые данные получены при изучении эффективности мультикиназных ингибиторов в отношении VEGFR и рецептора FGF – FGFR (бриваниб), VEGFR и рецептора PDGF – PDGFR (сорафениб, сунитиниб, ваталаниб, мотесаниб, телатиниб, линфаниб), VEGFR, FGFR и PDGFR (BIB-1120, CHIR-258, ленаватиниб); см. рис. 1 [17]. Еще одной мишенью для лекарственной терапии может являться циркулирующий HGF. Связывание HGF со своим рецептором c-MET приводит к активации путей Src, PI3K/Akt, RAS/MEK, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток и высвобождение проангиогенных факторов [17]. В клинических исследованиях продемонстрированы преимущества использования ингибиторов c-MET (ARQ-197), c-MET и VEGFR (кабозантиниб, форетиниб) [20].

Хорошо изучена роль семейства ангиопоэтинов, а преимущественно Ang1 и Ang2 и их рецептора Tie2, в процессах ангиогенеза, и следует отметить наличие антагонизма в механизмах их действия. В то время как Ang1 способствует стабилизации зрелых сосудов, Ang2 стимулирует сосудистую дестабилизацию и патологическую пролиферацию эндотелиальных клеток [17, 20]. Интересным фактом является нарушение соотношения Ang1/Ang2 при ряде злокачественных новообразований [17, 21, 22], при этом многообещающим является синхронное ингибирование Ang1 и Ang2 с использованием требананиба и AMG-780 [17, 20, 22, 23]. Кроме перечисленных механизмов активации ангиогенеза с участием семейства ангиопоэтинов следует отметить способность Ang2 стимулировать процессы сосудистой пролиферации путем связывания с интегринами $\alpha v\beta 3$, $\alpha v\beta 5$ и $\alpha 5\beta 1$ (см. рис. 1). Это в свою очередь индуцирует процессы фосфорилирования киназы фокальной адгезии (ФАК) и увеличивает скорость миграции эндотелиальных клеток и аберрантный рост. Несмотря на имеющиеся данные о механизмах стимуляции ангиогенеза, в настоящее время убедительных результатов в отношении ингибиторов интегринов и ФАК не получено [17, 24].

Семейство факторов ТФР- β вовлечено в различные физиологические процессы, включая регенерацию ран, иммунный ответ и ангиогенез. В эндотелиальных клетках ТФР- β -рецепторный комплекс формируется с участием T β RI (ALK1 или ALK5), T β RII и эндоглина. Гиперэкспрессия ALK1, отмеченная при ряде солидных опухолей, сопряжена с активацией ангиогенеза [17, 25], при этом использование человеческого моноклонального антитела, а также далантерцепта – белка, препятствующего образованию рецепторного комплекса с ТФР- β , показало обнадеживающие результаты в доклинических и ранних клинических исследованиях [18, 25]. Также повышенная экспрессия эндоглина (CD105), проангиогенной молекулы, ассоциирована с плохим прогнозом при различных онкологических заболеваниях, в том числе способствуя

Рис. 1. Основные мишени для ингибиторов ангиогенеза [адаптировано из 17].
Fig. 1. Major targets for angiogenesis inhibitors [adapted from 17].



формированию метастазов [26]. Применение антител против эндоглина в свою очередь является перспективным направлением антиангиогенной терапии [27].

Еще одним показанием к применению блокаторов ангиогенеза является лечение радиоиндуцированных некрозов при некоторых солидных опухолях [15, 17], а также в качестве многообещающих химиосенсибилизаторов при назначении в комбинации с химио-, иммуно-, таргетной терапией [15].

Следует также отметить, что сигнальный путь PI3K/AKT является одним из ключевых активирующих механизмов опухолевого роста при ряде нозологий (например, при медуллобластоме – МБ), тем самым обосновывая возможность использования ингибиторов PI3K/Akt/mTOR в сочетании с метрономными режимами ХТ [28–30].

МХТ в комбинациях

В настоящее время МХТ рассматривается как «мультитаргетная терапия» с включением как химио- [30–33], так и нехимиотерапевтических препаратов (талидомид и его производные, интерфероны [34], вальпроевая кислота [35], целекоксиб [36]) без специфического таргетного механизма, обладающих противоопухолевым действием, в том числе за счет реализации антиангиогенного эффекта [5]. Интересно отметить, что для ряда перечисленных агентов имеет место изменение непосредственных показаний к назначению [5].

Следует отметить, что понятия «антиангиогенная» и «метрономная» ХТ не являются синонимами, и последнее определяет режим назначения терапии, а не механизм действия используемых препаратов. В настоящее время очевидно, что достижение максимально выраженного антиангиогенного эффекта возможно лишь при использовании лекарственных препаратов в течение длительного периода (месяцы, годы) ежедневно [10]. Важно подчеркнуть, что метрономный режим обосновано применять в отношении назначения не только химиотерапевтических агентов, но и лекарственных средств других групп [37]. Вероятность достижения максимально выраженного эффекта терапии ожидается в случаях минимальной остаточной болезни или при значительной предшествующей циторедукции [31, 32].

Механизмами противоопухолевого действия при использовании МХТ являются прямое и непрямое влияние на опухолевые клетки и их микроокружение (рис. 2) [38, 39], включая: подавление ангиогенеза в эндотелиальных клетках [40, 41], индукцию состояния покоя («сна») опухолевой клетки [42], прямое цитотоксическое действие [43] и активацию противоопухолевого иммунного ответа путем уменьшения числа Т-регуляторных (T_{рег}) лимфоцитов [44]. Основные отличия в механизмах действия метрономных и стандартных/высокодозных режимов ХТ представлены в табл. 1 [3].

В качестве примера можно привести циклофосфамид с вариантами реализации цитотоксического, антиангиогенного и иммуномодулирующего действия (см. рис. 2) при использовании низких доз в пролонгированном режиме [38]. Несмотря на то, что циклофосфамид стал первым химиотерапевтическим агентом, у которого зарегистрирован выраженный иммуномодулирующий потенциал, точный механизм до сегодняшнего дня остается не до конца ясен [38].

В настоящее время наиболее часто используемыми в клинической практике цитостатиками в метрономных режимах являются циклофосфамид, этопозид, метотрексат, винбластин, темозоломид, иринотекан и топотекан, как в качестве монотерапии, так и в комбинациях [3].

Выбор дозы используемых препаратов для метрономной терапии является эмпирическим, что в некоторой степени противоречит концепции прецизионной медицины и остается вопросом, что считать «минимальной биологически эффективной дозой» [5]. Так, D. Liao и соавт. разработали и предложен к применению математический инструмент «Метронормограмма», позволяющий оптимизировать дозу, схему и продолжительность противоопухолевой терапии с учетом динамической опухолевой гетерогенности и лекарственной резистентности [45]. Также примерами могут служить использование компьютерного моделирования эксперимента (in silico) с целью идентификации наиболее эффективной схемы применения монотерапии гемцитабином при химиорезистентной нейробластоме у мышей и сравнение различных режимов ХТ темозоломидом [5].

Таблица 1. Основные отличия стандартных/высокодозных режимов ХТ от метрономных по механизму действия
Table 1. Main differences between standard/high-dose and metronomic chemotherapy regimens by mechanism of action

| Параметры | Стандартная/высокодозная ХТ | МХТ |
|-----------------|--|---|
| Дозы | Высокие/максимально переносимые | Низкие |
| Путь введения | Внутривенно | Чаще – пероральный |
| Длительность | Цикловая ХТ (интервалы 21–49 дней) | Непрерывно, длительно |
| Фармакокинетика | Достижение пиковых концентраций с последующей элиминацией | Поддержание постоянной концентрации препарата в плазме |
| Токсичность | Высокая | Низкая |
| Эффект | Цитотоксический (повреждение ДНК путем нарушения репликации) | Антиангиогенный Иммуномодулирующий Цитотоксический |
| Мишень | Опухолевая клетка | Эндотелиальные клетки, ангиогенез, опухолевая клетка, T _{рег} -лимфоциты |
| Цель | Эрадикация опухоли | Контроль роста опухоли |
| Ограничения | Соматический/неврологический статус; рефрактерные опухоли | Нет |

Большая часть клинических исследований, посвященных методу МХТ, основана на результатах доклинических экспериментальных работ на мышиных моделях, генно-инженерных опухолях и т.д., при этом наиболее частым препаратом в эксперименте выступал циклофосфамид [5, 46]. Однако первичные мышиные модели и ксенографты не способны в точности воспроизвести метастатическую форму заболевания человека, что может объяснять ограниченную эффективность некоторых схем при последующих исследованиях III фазы [5, 46], и это должно учитываться при планировании экспериментов. Принципиальным вопросом является оценка влияния МХТ на первичную опухоль в сравнении с метастатической, а также иммунную систему [46].

Антиангиогенная ХТ и МХТ при опухолях ЦНС у детей

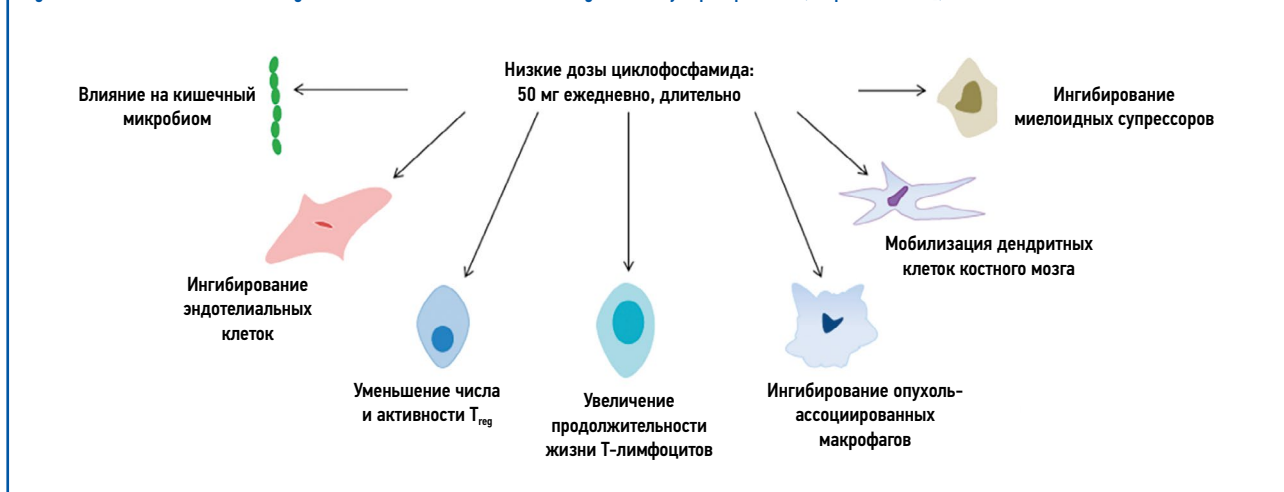
В настоящее время использование антиангиогенной терапии при опухолях ЦНС у пациентов детского возраста отличается удовлетворительной переносимостью, тем не менее неопределенной эффективностью [16]. Принципиальное значение будет иметь гистологический вариант опухоли, а также наличие/отсутствие экспрессии мишеней для применения препаратов таргетного механизма действия. Большая часть исследований, посвященных использованию МХТ в сочетании/без таргетной антиангиогенной в детской онкологии, ограничена небольшими и неоднородными когортами, что препятствует получению достоверных данных об эффективности и определению факторов прогнозирования ее достижения у пациентов с определенной нозологией. Число зарегистрированных клинических исследований по применению антиангиогенной терапии у детей от 0 до 17 лет в 2021 г. составило 38, из них при опухолях ЦНС – 14 [26]. Следует отметить, что наиболее частым исследуемым препаратом оказался бевацизумаб, но также продолжены исследования сунитиниба, сорафениба, пазопаниба и ряда других ингибиторов ангиогенеза в монотерапии и комбинациях [17, 26].

Глиомы низкой степени злокачественности являются наиболее частыми вариантами опухолей ЦНС у пациентов детского возраста, при этом часть из них будут характеризоваться высокой васкуляризацией, как, например, пилоцитарная астроцитома [47]. Применение бевацизумаба является оправданной опцией терапии как в монорежимах, так в сочетании с ХТ, при этом эффект может реализовываться в виде уменьшения объема опухолевой массы, снижения коэффициента диффузии, улучшения полей зрения, разрешения нейропатии, восстановления силы и двигательных нарушений [48]. В исследовании A. Verschuur и соавт. у пациентов показана эффективность комбинированного 4-компонентного режима противоопухолевой терапии (целекоксиб, винбластин, циклофосфамид/метотрексат) у детей с рецидивами глиом низкой степени злокачественности с приемлемым профилем токсичности даже в случаях предшествующей ХТ винбластином [49].

Также удовлетворительная переносимость и обнадеживающая эффективность продемонстрированы у пациентов с неоперабельными/прогрессирующими глиомами низкой степени злокачественности при использовании бевацизумаба с иринотеканом [50], стандартных доз карбоплатина или протонной лучевой терапии [51] и МЕК-ингибиторов (дабрафениб, траметиниб) [52]. Интересно отметить, что у пациентов с прогрессирующей заболеванием после окончания терапии возобновление лечения способствовало достижению контроля над ростом опухоли [50, 53]. Терапия сорафенибом у пациентов с прогрессирующей астроцитомой низкой степени злокачественности продемонстрировала свою неэффективность, при этом сопровождалась токсичностью в виде нарастающего асцита у пациентов с вентрикуло-перитонеальным шунтом [54].

МБ является крайне гетерогенной опухолью и занимает 2-е место по частоте среди опухолевых заболеваний ЦНС у пациентов детского возраста [17]. В настоящее время существующие программы противоопухолевой терапии позволяют достичь 5-летней безрецидивной выживаемости лишь у 65–80% пациентов, при этом значительно варьируя в зависимости от молекулярной подгруппы МБ [55]. Одним из альтернативных подходов к терапии может являться применение метрономных режимов ХТ в комбинациях с препаратами других групп, что в первую очередь обосновано избыточным количеством механизмов, определяющих процессы ангиогенеза, опухолевого роста и ответа на терапию. Несмотря на большое число проводимых исследований, ангиогенез МБ и его прогностическая роль до конца не определены, однако представляется, что наиболее значим этот аспект для МБ 3-й группы, имеющей наиболее неблагоприятное течение заболевания и высокие риски ассоциированной летальности [56]. В исследовании A. Levy и соавт. показано увеличение медианы общей и бессобытийной выживаемости у пациентов с рецидивами медуллобластомы при использовании сочетанного назначения бевацизумаба с иринотеканом и темозоломидом [57], схожие результаты получены и в других исследованиях [58, 59]. Также комбинированная противоопухолевая терапия с применением режимов МЕММАТ/МЕММАТ-like (талидомид, целекоксиб, фенофибрат, альтернирующий прием этопозиды и циклофосфамида, липосомальный цитарабин, бевацизумаб) продемонстрировали свое преимущество в виде увеличения беспрегрессивной выживаемости [33, 55]. Авторы акцентируют внимание, что включение бевацизумаба в 5-компонентный режим терапии МЕММАТ имеет убедительное значение, но также предполагают возможный вклад и интравентрикулярной ХТ в эффективность лечения [55]. Эмбриональные опухоли ЦНС ассоциированы с высокой предрасположенностью к лептоменингеальной диссеминации, а при использовании только системной химио- и таргетной антиангиогенной терапии имеется ограничение для воздействия на опухолевые клетки в ликворе. Причиной этому является неспособность к преодолению гематоэнцефалического

Рис. 2. Основные механизмы реализации противоопухолевого эффекта метронимических режимов циклофосфамида (адаптировано из [38]).
Fig. 2. Basic mechanisms for realizing the antitumor effect of metronomic regimens of cyclophosphamide (adapted from [38]).



и гематоликторного барьеров, и для большинства лекарственных средств их уровень в ликворе составляет лишь 20% от такого в крови, что и является обоснованием для применения интратекальной и интравентрикулярной терапии [60]. Проводимые исследования подтверждают возможную эффективность и невысокую токсичность данного подхода [55, 61, 62] и, кроме этого, позволяют избегать повторного краниоспинального облучения, сопряженного с высокими рисками отдаленной токсичности у пациентов младшего возраста с потенциально курательными формами заболевания [55].

Крайне интересным вопросом является зависимость эффективности терапии от молекулярной подгруппы МБ, что может быть обусловлено биологическими особенностями опухоли. Так, для МБ 4-й группы выявлена более продолжительная выживаемость после рецидива [63–65]. Однако в исследовании I. Slavc и соавт. [55], сопоставимом с результатами SOG [57], таковые закономерности не выявлены.

Большое число схожих про- и ретроспективных исследований зарегистрировано как в отношении МБ, так и других типов опухолей. Важно подчеркнуть, что большая часть из них основана на привычных комбинациях ХТ-агентов с/без препаратов направленного действия, таких как этопозид, циклофосфамид, темозоломид, винкристин, топотекан, цецекоксиб, талидомид, пазопаниб, ниволумаб, вальпроевая кислота и др. [3, 66–68]. В доклинических исследованиях на клеточных линиях продемонстрирована способность сунитиниба и пазопаниба к снижению процессов пролиферации и миграции клеток МБ [69] и пазопаниба к ингибированию внутричерепного роста опухоли и увеличения выживаемости на моделях животных [70].

Лечение глиом высокой степени злокачественности, включая анапластическую астроцитому, мультиформную глиобластому, диффузную срединную глиому и диффузную внутреннюю глиому моста, остается сложной задачей для детских онкологов. Несмотря на то, что эти опухоли характеризуются высокой плотностью сосудистой сети и высокой экспрессией VEGF и PDGFR α , являющихся потенциальными мишенями для таргетной терапии [26], результаты их применения остаются неудовлетворительными. Сочетанное использование бевацизумаба с ХТ (иринотекан, темозоломид) не продемонстрировало ожидаемой эффективности ни в одном из проводимых исследований. В качестве альтернативных терапевтических опций исследовались комбинации сорафениба и вальпроевой кислоты, сунитиниба, кабозантиниба, форетиниба, треманиниба без получения обнадеживающих результатов [26]. Схожие схемы терапии применялись и у пациентов с эпендимомами, тем не менее стабильного противоопухолевого эффекта в виде улучшения показателя беспродвижной выживаемости не зарегистрировано [26].

Данные по применению МХТ у пациентов с эпендимомами ограничены, так как основными опциями терапии остаются хирургическое лечение и локальное облучение, тем не менее J. Adolph и соавт. в исследовании HIT-REZ по лечению рецидивирующих эпендимом выявили преимущества применения сиролимуса при определенных (PF-A/1q-) молекулярных подтипах опухоли [71].

Интересно отметить, что бевацизумаб в монотерапии показал хороший клинический эффект при симптоматических вестибулярных шванномах у пациентов с нейрофиброматозом 2-го типа с хорошей переносимостью, однако авторы акцентируют внимание на непродолжительности достигаемого ответа, что требует увеличения длительности или разработки новых стратегий терапии [72].

Результаты применения антиангиогенной терапии при других, менее частых вариантах опухолей ЦНС у детей имеют противоречивые результаты в отношении как эффективности, так и ассоциированной токсичности, что не позволяет рассматривать ее в качестве лечебной опции [26].

Предикторы эффективности блокаторов ангиогенеза и МХТ

В настоящее время крайне актуальным вопросом остается поиск суррогатных маркеров, выполняющих роль диагностических, предиктивных и прогностических факторов, необходимых для селекции и стратификации пациентов, у которых с наибольшей вероятностью будет получена польза от применения МХТ, а также выбора максимально эффективных режимов лечения, используемых доз и мониторинга ответа [5, 73]. К таковым при изучении блокаторов ангиогенеза относят растворимые белки плазмы (VEGF, bFGF, THBS1, эндостатин, молекулы сосудистой и межклеточной адгезии)/мочи, циркулирующие эндотелиальные клетки и их предшественники, иммунные клетки (T_{reg} , супрессорные клетки миелоидного происхождения), а также неинвазивные методы диагностики [9, 73]. К трудностям идентификации потенциальных биомаркеров для МХТ следует отнести использование различных режимов ее назначения.

Результаты проводимых исследований в педиатрической практике противоречат друг другу, одобряя/опровергая потенциальную роль цитокинов [3, 5], и, вероятно, интеграция других биомаркеров, таких как cfDNA, HIF-1 α , циркулирующих опухолевых клеток, имеет большее преимущество для солидных опухолей. Тем не менее в исследовании K. Vo и соавт. продемонстрировано статистически значимое снижение уровней THBS1 и растворимого VEGFR-2 в плазме через 21 день от начала приема сиролимуса в комбинациях с топотеканом и циклофосфамидом у детей с рецидивирующими/рефрактерными солидными опухолями, тем самым указывая на соответствующую регуляцию пути ангиогенеза [30].

Ассоциированная токсичность антиангиогенной ХТ и МХТ

В настоящее время количество клинических данных по профилю токсичности антиангиогенных препаратов в педиатрической практике ограничено, что в большей степени связано с гетерогенностью исследуемых когорт и в целом их малыми выборками. А. Spini и соавт. опубликовали обзор литературы и метаанализ данных по безопасности использования ингибиторов ангиогенеза в качестве монотерапии и в комбинациях при различных онкологических заболеваниях с включением результатов более 56 клинических исследований различных фаз [15]. Наиболее частым видом токсичности антиангиогенных препаратов в монотерапии стали гематологическая и гастроинтестинальная с низким соотношением серьезных/тяжелых НЯ (0,15). Частота и тяжесть миелосупрессии в случаях применения ингибиторов тирозинкиназ варьировала, при этом для сунитиниба оказалась несколько большей (0,27 [доверительный интервал 95% 0,17–0,40]), что может объясняться прямым токсическим действием мультикиназных ингибиторов на предшественники гемопоэтических клеток [15]. Гипертензия являлась самым частым НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы, что может объясняться непосредственно его механизмом действия. VEGF индуцирует продукцию двух вазодилаторов (простациклина и оксида азота), подавляет продукцию вазоконстриктора эндотелина-1, а также стимулирует пролиферацию и ингибирует апоптоз эндотелиальных клеток, обеспечивая поддержание сосудистого гомеостаза и опухолевого ангиогенеза [15]. Нередким НЯ также является протеинурия [55]. Описаны случаи гипотиреоза при использовании леватиниба, механизм развития которого до конца не изучен, но в качестве возможных причин обсуждаются ишемия тканей или апоптоз фолликулов щитовидной железы [15]. Также следует подчеркнуть риски аномалий роста и развития хрящевой ткани [74], ломкости и укорочения костей [15]. Как и следовало ожидать, сочетанное применение антиангиогенных препаратов с ХТ приводит к увеличению частоты развития НЯ по сравнению с режимами монотерапии. Авторы подчеркивают и высокую гетерогенность регистрируемых НЯ, как серьезных, так и несерьезных, что во многом зависит от режимов и доз используемых препаратов [15]. Данные об отсроченной токсичности применения антиангиогенных препаратов у детей в литературе ограничены, в отношении бевацизумаба опубликованы исследования, подтверждающие обратимость ассоциированных НЯ после отмены [55, 75].

Касательно длительного применения химиотерапевтических агентов в низких дозах (МХТ), помимо дозозависимой гематологической токсичности, инфекционных осложнений различной степени тяжести, геморрагического цистита при использовании циклофосфида [55], следует обратить внимание на риски развития вторичных лейкозов, преимущественно в случаях использования темозоломида и эпозозида, что подчеркивает необходимость пристального наблюдения за суммарными дозами используемых препаратов [5, 39, 55, 76].

Заключение

Скептицизм в отношении применения низкодозных режимов ХТ обусловлен широко распространенным убеждением, что эффект противоопухолевого лечения является сугубо дозозависимым, что определяет парадигму подходов к терапии «чем больше, тем лучше». Несмотря на это, в течение

последних 10 лет метрономные режимы ХТ прочно занимают нишу в детской онкологии при лечении большого числа нозологий, в том числе опухолей ЦНС, как правило, в качестве 2-й и последующих линий терапии, а в ряде исследований показав свое преимущество и в качестве основной опции лечения. В настоящее время большая часть проводимых исследований по применению метрономных режимов ХТ и/или ингибиторов ангиогенеза направленного действия ограничена малой численностью и неоднородностью исследуемых когорт, что препятствует формированию достоверных выводов об эффективности их применения и унификации подходов использования в клинической практике. Кроме этого следует отметить, что в большинстве случаев имеет место комбинация указанных режимов терапии с другими методами, например лучевой или хирургического лечения, что не позволяет оценить вклад в эффективность каждого в отдельности на малых когортах больных. Не вызывает сомнения, что таргетные агенты, соответствующие активированному пути опухолевого роста для каждой конкретной нозологии, должны быть частью МХТ. Кроме этого вероятно, что будущий успех их применения будет зависеть и от перехода к математическому моделированию схем терапии, а не эмпирического назначения. Непременнo следует отметить и преимущества использования МХТ в аспектах снижения токсичности, затрат на сопроводительную терапию, улучшения качества жизни 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. Ю.В. Диникина – разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы; О.Г. Желудкова – разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, научное редактирование статьи; М.В. Рыжова – разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, научное редактирование статьи; Л.В. Ольхова – написание текста статьи, подготовка списка литературы; Д.Ю. Корнеев – написание текста статьи, подготовка списка литературы; М.Б. Белогурова – научное редактирование статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Yu.V. Dinikina – conceptualization of the article, analysis of literature data, writing the text of the article, preparation of a list of references; O.G. Zheludkova, M.V. Ryzhova – conceptualization of the article, analysis of literature data, scientific edition of the article; O.G. Zheludkova – conceptualization of the article, analysis of literature data, scientific edition of the article; L.V. Olhova – writing the text of the article, preparation of a list of references; D.Yu. Korneev – writing the text of the article, preparation of a list of references; M.B. Belogurova – scientific edition of the article.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301).

Funding source. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest*. 2000;105(8):1045-7.
- Kerbel RS. Inhibition of tumor angiogenesis as a strategy to circumvent acquired resistance to anti-cancer therapeutic agents. *Bioessays*. 1991;13(1):31-6.
- Banchi M, Fini E, Crucitta S, Bocci G. Metronomic Chemotherapy in Pediatric Oncology: From Preclinical Evidence to Clinical Studies. *J Clin Med*. 2022;1-34. DOI:10.3390/jcm11216254.
- André N, Banavali S, Snihur Y, Pasquier E. Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries? *Lancet Oncol*. 2013;14:e239-e48.
- Pramanik R, Bakhshi S. Metronomic therapy in pediatric oncology: A snapshot. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:e27811. DOI:10.1002/pbc.27811.
- Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 1996;86:353-64.
- Yu JL, Rak J, Carmeliet P, Coomber BL. Heterogenous vascular dependence of tumour populations. *Am J Pathol*. 2001;158:1325-34.

8. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57-70.
9. Folkman J, Kalluri R. Tumor Angiogenesis. In: Cancer Medicine. Holland et al., eds. 2000; B.C. Decker Inc. Hamilton, Ontario, Canada.
10. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Med*. 1995;1:27-31.
11. Taylor S, Folkman J. Protamine is an inhibitor of angiogenesis. *Nature*. 1982;297:307-12.
12. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, et al. Anti-angiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res*. 2000;60:1878-86.
13. Chamberlain MC. Recurrent supratentorial malignant gliomas in children. Long-term salvage therapy with oral etoposide. *Arch Neurol*. 1997;54:554-8.
14. Beecken WDC, Fernandez S, Jouddrn SM, et al. Effect of anti-angiogenic therapy on slowly growing, poorly vascularized tumours in mice. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:382-7.
15. Spini A, Ciccone V, Rosellini P, et al. Safety of Anti-Angiogenic Drugs in Pediatric Patients with Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2022;14:5315. DOI:10.3390/cancers14215315
16. Sie M, Dunnen WFD, Hoving EW, de Bont ES. Anti-angiogenic therapy in pediatric brain tumors: An effective strategy? *Crit Rev Oncol*. 2014;89:418-32.
17. Ollauri-Ibáñez C, Astigarraga I. Use of Antiangiogenic Therapies in Pediatric Solid Tumors. *Cancers*. 2021;13:253. DOI:10.3390/cancers13020253
18. Zirlik K, Duyster J. Anti-Angiogenics: Current Situation and Future Perspectives. *Oncol Res Treat*. 2018;41:166-71.
19. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev*. 2020;86:102017.
20. Petrillo M, Scambia G, Ferrandina G. Novel targets for VEGF-independent anti-angiogenic drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21:451-72.
21. Nicolini G, Forini F, Kusmic C, et al. Angiopoietin 2 signal complexity in cardiovascular disease and cancer. *Life Sci*. 2019;239:117080.
22. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019;8:471.
23. Dowlati A, Vlahovic G, Natale RB, et al. A Phase I, First-in-Human Study of AMG 780, an Angiopoietin-1 and -2 Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2016;22:4574-84.
24. Lv PC, Jiang AQ, Zhang WM, Zhu HL. FAK inhibitors in cancer, a patent review. *Expert Opin Ther Patents*. 2018;28:139-45.
25. De Vinuesa AG, Bocci M, Pietras K, Dijke P. Ten Targeting tumour vasculature by inhibiting activin receptor-like kinase (ALK)1 function. *Biochem Soc Trans*. 2016;44:1142-9.
26. Ollauri-Ibáñez C, Núñez-Gómez E, Egido-Turrión C, et al. Continuous endoglin (CD105) overexpression disrupts angiogenesis and facilitates tumor cell metastasis. *Angiogenesis*. 2020;23:231-47.
27. Uneda S, Toi H, Tsujie T, et al. Anti-endoglin monoclonal antibodies are effective for suppressing metastasis and the primary tumors by targeting tumor vasculature. *Int J Cancer*. 2009;125:1446-53.
28. Eckerdt F, Clymer J, Bell JB, et al. Pharmacological mTOR targeting enhances the antineoplastic effects of selective PI3Kα inhibition in medulloblastoma. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-11.
29. Chaturvedi NK, Kling MJ, Coulter DW, et al. Improved therapy for medulloblastoma: targeting hedgehog and PI3K-mTOR signaling pathways in combination with chemotherapy. *Oncotarget*. 2018;9(24):16619.
30. Vo KT, Karski EE, Nasholm NM, et al. Phase 1 study of sirolimus in combination with oral cyclophosphamide and topotecan in children and young adults with relapsed and refractory solid tumors. *Oncotarget*. 2017;8(14):23851.
31. Sterba J, Pavelka Z, Andre N, et al. Second complete remission of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(4):616-7.
32. Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW, et al. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(3):511-7.
33. Slavic I, Peyrl A, Gojo J, et al. MBCL-43. Recurrent medulloblastoma – long-term survival with a “MEMMAT” based antiangiogenic approach. *Neuro-Oncol*. 2020;22(Suppl. 3): iii397.
34. Sie M, Dunnen WFD, Hoving EW, de Bont ES. Anti-angiogenic therapy in pediatric brain tumors: An effective strategy? *Crit Rev Oncol*. 2014;89:418-32.
35. Carcamo B, Francia GJ. Cyclic Metronomic Chemotherapy for Pediatric Tumors: Six Case Reports and a Review of the Literature. *J Clin Med*. 2022;11(10):2849.
36. Yoshida S, Amano H, Hayashi I, et al. COX-2/VEGF-dependent facilitation of tumor-associated angiogenesis and tumor growth in vivo. *Lab Invest*. 2003;83(10):1385-94.
37. Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic Chemotherapy: New Rationale for New Directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7:455-65.
38. Highley MS, Landuyt B, Prenen H, et al. Nitrogen Mustards. *Pharmacol Rev*. 2022;74(3):552-99. DOI:10.1124/pharmrev.120.000121.
39. Bahl A, Bakhshi SJ. Metronomic chemotherapy in progressive pediatric malignancies: old drugs in new package. *Indian J Pediatr*. 2012;79(12):1617-22.
40. Bocci G, Francia G, Man S, et al. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:12917-22.
41. Bocci G, Nicolaou KC, Kerbel RS. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs. *Cancer Res*. 2002;62:6938-43.
42. Natale G, Bocci G. Does metronomic chemotherapy induce tumor angiogenic dormancy? A review of available preclinical and clinical data. *Cancer Lett*. 2018;432:28-37.
43. Folkins C, Man S, Xu P, et al. Anticancer therapies combining antiangiogenic and tumor cell cytotoxic effects reduce the tumor stem-like cell fraction in glioma xenograft tumors. *Cancer Res*. 2007;67:3560-4.
44. Banissi C, Ghiringhelli F, Chen L, Carpentier AF. Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58:1627-34.
45. Liao D, Estévez-Salmerón L, Tilsty TD. Conceptualizing a Tool to Optimize Therapy Based on Dynamic Heterogeneity. *Phys Biol*. 2012;9(6):065005.
46. Kerbel RS, Shaked Y. The potential clinical promise of “multimodality” metronomic chemotherapy revealed by preclinical studies of metastatic disease. *Cancer Lett*. 2017;400:293-304.
47. Sie M, de Bont ESJM, Scherpen FJG, et al. Tumour vasculature and angiogenic profile of paediatric pilocytic astrocytoma; is it much different from glioblastoma? *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2010;36:636-47.
48. Gorski HS, Khanna P, Tumbli M, et al. Single-agent bevacizumab in the treatment of recurrent or refractory pediatric low-grade glioma: A single institutional experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e27234.
49. Verschuur A, Heng-Maillard MA, Dory-Lautrec P, et al. Metronomic Four-Drug Regimen Has Anti-tumor Activity in Pediatric Low-Grade Glioma; The Results of a Phase II Clinical Trial. *Front Pharmacol*. 2018;9:00950. DOI:10.3389/fphar.2018.00950
50. Kalra M, Heath JA, Kellie SJ, et al. Confirmation of Bevacizumab Activity, and Maintenance of Efficacy in Retreatment After Subsequent Relapse, in Pediatric Low-grade Glioma. *J Pediatr Hematol*. 2015;37:e341-6.
51. Avery RA, Hwang EI, Jakacki RI, Packer RJ. Marked Recovery of Vision in Children with Optic Pathway Gliomas Treated with Bevacizumab. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:111-4.
52. Thomas AA, Tucker SM, Nelson CJ, et al. Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with leptomeningeal dissemination responsive to BRAF inhibition and bevacizumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:e27465.
53. Metts RD, Bartynski W, Welsh CT, et al. Bevacizumab Therapy for Pilocytic Astrocytoma. *J Pediatr Hematol*. 2017;39:e219-23.
54. Legault G, Kieran MW, Scott RM, et al. Recurrent Ascites in a Patient with Low-grade Astrocytoma and Ventriculo-Peritoneal Shunt Treated with the Multikinase Inhibitor Sorafenib. *J Pediatr Hematol*. 2014;36:e533-5.
55. Slavic I, Mayr L, Stepien N, et al. Improved Long-Term Survival of Patients with Recurrent Medulloblastoma Treated with a “MEMMAT-like” Metronomic Antiangiogenic Approach. *Cancers*. 2022;14:5128. DOI:10.3390/cancers14205128
56. Thompson EM, Keir ST, Venkatraman T, et al. The role of angiogenesis in Group 3 medulloblastoma pathogenesis and survival. *Neuro-Oncology*. 2017;19:1217-27.
57. Levy AS, Krailo M, Chi S, et al. Temozolomide with Irinotecan versus Temozolomide, Irinotecan plus Bevacizumab for Recurrent Medulloblastoma of Childhood: Report of a COG Randomized Phase II Screening Trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68:e29031.
58. Aguilera D, Mazewski C, Fangusaro J, et al. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: A multi-institutional experience. *Child's Nerv Syst*. 2013;29:589-96.
59. Piha-Paul SA, Shin SJ, Vats T, et al. Pediatric patients with refractory central nervous system tumors: Experiences of a clinical trial combining bevacizumab and temsirolimus. *Anticancer Res*. 2014;34:1939-45.
60. Fleischhack G, Jaehde U, Bode U. Pharmacokinetics Following Intraventricular Administration of Chemotherapy in Patients with Neoplastic Meningitis. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:1-31.
61. Korshunov A, Sahn F, Zheludkova O, et al. DNA Methylation Profiling Is a Method of Choice for Molecular Verification of Pediatric WNT-Activated Medulloblastomas. *Neuro-Oncol*. 2019;21:214-21.

62. Slavc I, Schuller E, Falger J, et al. Feasibility of Long-Term Intraventricular Therapy with Mafosfamide (n = 26) and Etoposide (n = 11): Experience in 26 Children with Disseminated Malignant Brain Tumors. *J Neurooncol.* 2003;64:239-47.
63. Gupta T, Maitre M, Sastri GJ, et al. Outcomes of Salvage Re-Irradiation in Recurrent Medulloblastoma Correlate with Age at Initial Diagnosis, Primary Risk-Stratification, and Molecular Subgrouping. *J Neurooncol.* 2019;144:283-91.
64. Tsang DS, Sarhan N, Ramaswamy V, et al. Re-Irradiation for Children with Recurrent Medulloblastoma in Toronto, Canada: A 20-Year Experience. *J Neurooncol.* 2019;145:107-14.
65. Kumar R, Smith KS, Deng M, et al. Clinical Outcomes and Patient-Matched Molecular Composition of Relapsed Medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2021;39:807-21.
66. Šterba J, Pavelka Z, Šlampa P. Concomitant radiotherapy and metronomic temozolomide in pediatric high-risk brain tumors. *Neoplasma.* 2002;49:117-20.
67. Pasqualini C, Rubino J, Brard C, et al. Phase II and biomarker study of programmed cell death protein 1 inhibitor nivolumab and metronomic cyclophosphamide in paediatric relapsed/refractory solid tumours: Arm G of AcSé-ESMART, a trial of the European Innovative Therapies for Children With Cancer. *Eur J Cancer.* 2021;150:53-62.
68. Zapletalova D, Andr N, Deak L, et al. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: A multicenter experience. *Oncology.* 2012;82:249-60.
69. Craveiro RB, Ehrhardt M, Holst M, et al. In comparative analysis of multi-kinase inhibitors for targeted medulloblastoma therapy pazopanib exhibits promising in vitro and in vivo efficacy. *Oncotarget.* 2014;5:7149.
70. Abouantoun TJ, Castellino RC, Macdonald TJ. Sunitinib induces PTEN expression and inhibits PDGFR signaling and migration of medulloblastoma cells. *J Neuro-Oncol.* 2010;101:215-26.
71. Adolph JE, Fleischhack G, Gaab C, et al. Systemic chemotherapy of pediatric recurrent ependymomas: results from the German HIT-REZ studies. *J Neurooncol.* 2021;155(2):193-202. DOI:10.1007/s11060-021-03867-8
72. Renzi S, Michaeli O, Salvador H, et al. Bevacizumab for NF2-associated vestibular schwannomas of childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(5):e28228. DOI:10.1002/pbc.28228
73. DePrimo SE, Bello C. Surrogate biomarkers in evaluating response to anti-angiogenic agents: focus on sunitinib. *Ann Oncol.* 2007;18 (Suppl. 10):x11-9. DOI:10.1093/annonc/mdm409
74. Pilotto C, Beshlawi I, Thomas A, Grundy RG. Vascular stenosis in a child with visual pathway glioma treated with bevacizumab: A case report and review of literature. *Child's Nerv Syst.* 2017;34:781-5.
75. Hwang EI, Jakacki RI, Fisher MJ, et al. Long-term efficacy and toxicity of bevacizumab-based therapy in children with recurrent low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(5):776-82. DOI:10.1002/pbc.24297
76. De Vita S, De Matteis S, Laurenti L, et al. Secondary Ph+ acute lymphoblastic leukemia after temozolomide. *Ann Hematol.* 2005;84(11):760-2.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024

Страница Кокрейновской библиотеки

The Cochrane Library page

Современная
Онкология



Является ли поддерживающая терапия после предыдущего лечения лучшим вариантом, чем наблюдение или плацебо, при лечении хронического лимфоцитарного лейкоза у взрослых? (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 «Поддерживающая терапия при хроническом лимфоцитарном лейкозе». Оригинальная публикация: Lee C-H, Wu Y-Y, Huang T-C, et al. Maintenance therapy for chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024;1:CD013474. DOI: 10.1002/14651858.CD013474.pub2

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, поддерживающая терапия, выживаемость, неблагоприятные события, Кокрейновский систематический обзор

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Is maintenance therapy following previous treatment better than observation or placebo for treating chronic lymphocytic leukaemia in adults? (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: Lee C-H, Wu Y-Y, Huang T-C, Lin C, Zou Y-F, Cheng J-C, Chen P-H, Jhou H-J, Ho C-L. Maintenance therapy for chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 1. Art. No.: CD013474. DOI: 10.1002/14651858.CD013474.pub2

Keywords: chronic lymphocytic leukaemia, maintenance therapy, survival, adverse events, Cochrane Systematic Review

Какова цель этого обзора?

Нашей целью было определить, является ли приемлемым соотношением пользы и вреда при применении текущих вариантов поддерживающей терапии для контроля над заболеванием у взрослых с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) после предыдущего лечения.

Основные положения

Мы обнаружили, что поддерживающая терапия у взрослых с ХЛЛ после предыдущего лечения, вероятно, мало влияет или не влияет совсем на долгосрочную выживаемость. Мы также обнаружили, что поддерживающая терапия, вероятно, увеличивает период контроля над заболеванием, однако связана с увеличением числа серьезных неблагоприятных событий, связанных с приемом лекарств, и общего числа неблагоприятных событий.

Что было изучено в этом обзоре?

ХЛЛ — это гемобластоз, поражающий лимфоциты, группу белых кровяных клеток, которые помогают организму бороться с инфекциями и болезнями. За последние 20 лет показатели контроля над заболеванием и выживаемости пациентов значительно улучшились благодаря применению химиотерапии в сочетании с иммунотерапией и последующему введению новых пероральных таргетных лекарств в качестве основного метода лечения ХЛЛ. Несмотря на эти достижения, у пациентов с ХЛЛ все еще может развиваться болезнь, устойчивая к лечению. Поддерживающая терапия направлена на улучшение ответа на лечение и продление выживаемости, но при этом она может повышать риск развития неблагоприятных событий. Доступные лекарства для поддерживающей терапии включают

моноклональные антитела (мАт) против белка CD20, иммуномодулирующие средства и мАт против белка CD52. Эти лекарства связаны с риском серьезных побочных эффектов, поскольку предполагают длительное применение. Остается неясным, перевешивает ли польза от поддерживающего лечения риски, поскольку оно может не обеспечить удовлетворительного баланса между контролем над заболеванием и продлением выживаемости без увеличения числа смертей или неблагоприятных событий, связанных с лечением. Таким образом, пациенты с ХЛЛ, достигшие ремиссии после первой фазы лечения, должны тщательно взвесить пользу и риски выбора медицинского наблюдения или поддерживающей терапии.

Что мы хотели узнать?

Мы хотели узнать, является ли поддерживающая терапия после предыдущего лечения эффективной в отношении контроля над заболеванием у взрослых пациентов с ХЛЛ и вызывает ли она какие-либо неблагоприятные эффекты.

Что мы сделали?

Мы провели поиск на предмет исследований, в которых поддерживающую терапию сравнивали с плацебо (имитацией лечения) или наблюдением, а также прямые сравнения разных вариантов поддерживающей терапии. Мы сравнили и обобщили их результаты и оценили нашу уверенность в доказательствах на основе таких факторов, как методы и размеры исследований.

Что было выяснено?

Для включения в обзор мы выявили 11 исследований (2393 участника). Все исследования были рандомизированными

контролируемыми испытаниями (РКИ), которые представляют собой наиболее надежные клинические исследования, поскольку в них людей случайным образом распределяют на получающих лечение (группа вмешательства) или не получающих лечение (контрольная группа). Мы обобщили результаты 10 исследований (2341 участник), чтобы оценить пользу и вред поддерживающей терапии при ХЛЛ по сравнению с контрольными группами, находившимися под наблюдением или получавшими плацебо (имитация лечения).

По сравнению с наблюдением мАт против белка CD20, вероятно, мало или совсем не влияют на общую выживаемость (результаты 3 исследований с участием 1152 человек), но, вероятно, увеличивают время, в течение которого болезнь находится под контролем (выживаемость без прогрессирования) (результаты 5 исследований с участием 1255 человек).

По сравнению с плацебо/наблюдением иммуномодулирующие лекарства, вероятно, мало или совсем не влияют на общую выживаемость (результаты 3 исследований с участием 461 человека), но, вероятно, приводят к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования (результаты 3 исследований с участием 461 человека).

По сравнению с наблюдением мАт против белка CD20 могут приводить к увеличению числа серьезных побочных эффектов (результаты 5 исследований с участием 1284 человек), но могут не влиять на вероятность смерти от лечения (результаты 4 исследований с участием 1189 человек). Также мАт против белка CD20 могут несколько сократить число людей, прекративших лечение (результаты 6 исследований с участием 1321 человека), но могут несколько увеличить общее число побочных эффектов (результаты 6 исследований с участием 1321 человека).

По сравнению с плацебо/наблюдением иммуномодулирующие лекарства могут приводить к увеличению числа серьезных побочных эффектов (результаты 2 исследований с участием 400 человек) и могут несколько увеличивать число людей, скончавшихся в результате поддерживающего лечения (результаты 3 исследований с участием 458 человек). Доказательства влияния иммуномодулирующих лекарств на число людей, прекративших лечение, весьма неопределенны (результаты 2 исследований с участием 400 человек), однако

иммуномодулирующие лекарства, вероятно, увеличивают общее число побочных эффектов (результаты 3 исследований с участием 458 человек).

Доказательства влияния поддерживающей терапии мАт против белка CD20 на качество жизни, связанное со здоровьем, недостаточно, и определенность доказательств низкая (результаты 1 исследования с участием 480 человек).

Ни в одном исследовании не оценивали другие новые виды поддерживающей терапии, такие как ингибиторы В-клеточных рецепторов, ингибиторы белка В-клеточного лейкоза 2/лимфомы 2 (Всl-2) или обинутузумаб.

Каковы ограничения этих доказательств?

Общая определенность (достоверность) доказательств в основном была от умеренной до низкой из-за проблем, заключенных в самих испытаниях, таких как возможность смещения (предвзятости), различия в исходных характеристиках и неточные оценки эффектов вмешательства.

Насколько актуален этот обзор?

Эти доказательства актуальны по состоянию на январь 2022 года.

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: Lee C-H, Wu Y-Y, Huang T-C, Lin C, Zou Y-F, Cheng J-C,

Chen P-H, Jhou H-J, Ho C-L. Maintenance therapy for chronic lymphocytic leukaemia.

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024;1:CD013474.

DOI: 10.1002/14651858.CD013474.pub2

Ссылки: https://www.cochrane.org/ru/CD013474/HAEMATOL_yavlyaetsya-li-podderzhivayushchaya-terapiya-posle-predydushchego-lecheniya-luchshim-variantom-chem

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013474.pub2/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



<https://doi.org/10.26442/18151434.2024.2.202806>

Помогают ли противораковые вакцины людям с распространенным немелкоклеточным раком легкого? (Перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейнского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейнского систематического обзора «Терапевтические вакцины при распространенном немелкоклеточном раке легкого». Оригинальная публикация: Cortés-Jofré M, Rueda-Etxebarria M, Orillard E, et al. Therapeutic vaccines for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024;3:CD013377. DOI: 10.1002/14651858.CD013377.pub2

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, противораковые вакцины, выживаемость, нежелательные эффекты, Кокрейнский систематический обзор

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Do cancer vaccines help people with advanced non-small cell lung 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: Cortés-Jofré M, Rueda-Etxebarria M, Orillard E, Jimenez Tejero E, Rueda J-R. Therapeutic vaccines for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 3. Art. No.: CD013377. DOI: 10.1002/14651858.CD013377.pub2

Keywords: non-small cell lung cancer, cancer vaccines, survival time, unwanted effects, Cochrane Systematic Review

Ключевые сообщения

- Вакцины, оцененные в этом обзоре, не улучшают выживаемость людей или выживаемость без прогрессирования или улучшают ее в пренебрежительно малой степени.
- Нежелательные эффекты вакцин встречаются нечасто.

Что такое рак легкого?

Рак легкого – одно из самых распространенных онкологических заболеваний во всем мире. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – наиболее распространенный тип рака легкого, составляющий около 87% всех случаев рака легкого.

Немелкоклеточный рак легкого часто диагностируют на поздних стадиях, что связано с высоким уровнем смертности и малой продолжительностью жизни.

Как лечат немелкоклеточный рак легкого?

Большинство этих видов рака сначала лечат с помощью химиотерапии – лекарств, состоящих из сильнодействующих химических соединений, убивающих быстрорастущие раковые клетки. Новые методы лечения, направленные на повышение выживаемости людей с НМРЛ, сосредоточены на лечении иммунотерапией после химиотерапии. Вакцины против рака — это один из видов иммунотерапии. В отличие от вакцин, защищающих нас от болезней, противораковые вакцины предназначены для людей, уже заболевших раком. Терапевтические противораковые вакцины направлены на то, чтобы стимулировать иммунную систему распознавать и уничтожать раковые клетки.

Что мы хотели выяснить?

Мы хотели выяснить, увеличивают ли вакцины длительность выживаемости людей и время без прогрессирования заболевания, а также связаны ли они с какими-либо нежелательными эффектами.

Что мы сделали?

Мы провели поиск на предмет исследований, в которых изучили терапевтические противораковые вакцины отдельно или в сочетании с химиотерапией по сравнению с поддерживающей терапией, отсутствием лечения или плацебо (неактивным или «фиктивным» препаратом) у людей с распространенным НМРЛ.

Мы сравнили и подвели итоги результатов исследований, а также оценили уверенность в полученных доказательствах, основываясь на таких факторах, как методы и размеры исследований.

Что мы обнаружили?

Мы нашли 10 исследований, в которых приняли участие 2177 человек с распространенным НМРЛ. В самом большом исследовании приняли участие 419 человек, а в самом маленьком – 50. Были оценены семь различных типов вакцин. Три вакцины были оценены в двух исследованиях каждая: вакцина на основе вектора TG4010, вакцина против эпидермального фактора роста и ракотумомаб. Остальные 4 вакцины были оценены в одном исследовании.

Основные результаты

- Ни одна из вакцин не увеличивала время выживания участников, за исключением ракотумомаба, который мог немного

увеличить ее по сравнению с плацебо. Медиана времени выживания в группе лиц, получивших вакцину ракотумомаб, составила 8,2 месяца, по сравнению с 6,8 месяцами в группе лиц, не получивших вакцину. (Медиана — это среднее значение набора чисел.)

- Ни одна из вакцин не увеличивала выживаемость без прогрессирования, за исключением TG4010, которая могла немного увеличить ее. Медиана выживаемости без прогрессирования для людей в группе вакцины TG4010 составила 5,9 месяца, по сравнению с 5,1 месяца в группе без вакцины.

- Семь различных протестированных вакцин в целом оказались безопасными: не было различий между людьми, получившими вакцины, и теми, кто их не получил, с точки зрения серьезных неблагоприятных (нежелательных) явлений. Однако одна вакцина (SLR172), добавленная к химиотерапии, увеличила долю людей, у которых произошло как минимум одно серьезное неблагоприятное событие. Другая вакцина (OSE2101) может привести к незначительному снижению доли людей, у которых произошло хотя бы одно серьезное неблагоприятное событие.

Каковы ограничения этих доказательств?

Наша уверенность в доказательствах варьировала от умеренной до очень низкой для различных вакцин и оцененных исходов, в основном потому, что исследования были небольшими и их было недостаточно, чтобы быть уверенными в этих результатах.

Насколько актуальны эти доказательства?

Доказательства актуальны по состоянию на август 2023 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: Cortés-Jofré M, Rueda-Etxebarria M, Orillard E, Jimenez Tejero E, Rueda J-R. Therapeutic vaccines for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024;3:CD013377. DOI: 10.1002/14651858.CD013377.pub2

Ссылки: https://www.cochrane.org/ru/CD013377/LUNGCA_pomogayut-li-protivorakovyie-vakciny-lyudyam-s-rasprostranyonnyim-nemelkokkoletochnym-rakom-lyogkih
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013377.pub2/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd