

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

CONSILIUM  
MEDICUM

№3

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, №3, 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, ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия

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

## Редакционная коллегия

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

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

**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

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

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

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

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

**Тюлядин 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 Лаккассана, Ницца, Франция

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

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

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

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

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964.

Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 9000 экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: [modernonco.orscience.ru](http://modernonco.orscience.ru)

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

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

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

Все права защищены. 2024 г.

## Издатель:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

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

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

## Коммерческий отдел

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

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

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

## Работа с подписчиками:

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

## РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

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

## Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор: Маргарита Капелович

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Мария Васильева

## Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



# Journal of Modern Oncology

Vol. 26, No. 3, 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, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, 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

**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

**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



## НОВОСТИ

**Новые возможности терапии гормоноположительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы с альтерациями сигнального пути АКТ. Резолюция совета экспертов**

## ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Оригинальная статья

**Сравнение эффективности неoadъювантной химиотерапии в режиме FLOT и адъювантной химиотерапии в режиме XELOX/FOLFOX у больных местно-распространенным раком желудка. Ретроспективное исследование**

Н.Н. Семёнов, Р.Е. Израилов, Н.Е. Семёнов, Л.Г. Жукова, П.С. Феоктистова, Д.А. Матвейчук, И.Е. Хатьков

Оригинальная статья

**Периоперационная химиотерапия и морфологический ответ в лечении рака желудка. Н.М. Киселев, С.А. Климин, Я.И. Колесник, Р.С. Кокорин, Э.А. Ашимов, В.Ю. Елагина, И.С. Шумская, В.Е. Загайнов, С.В. Гамаюнов**

Оригинальная статья

**Неoadъювантная химиотерапия FLOT в хирургии рака желудка: непосредственные и отдаленные результаты**

С.В. Осминин, Ф.П. Ветшев, И.Р. Билялов, А.И. Козлова, А.П. Сутин, М.О. Астаева, Е.В. Евентьева

Оригинальная статья

**Переносимость периоперационной химиотерапии при раке желудка в реальной клинической практике: проспективное исследование**

Д.С. Федоринов, М.А. Лядова, В.К. Лядов

## КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

**Ретроспективный анализ оценки безопасности и эффективности применения препарата Пемброриа® в рамках переключения с оригинального препарата Китруда® по немедицинским показаниям у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций в реальной клинической практике**

Л.Г. Жукова, Д.А. Филоненко, Н.И. Польшина, С.А. Смолин, О.С. Пасечнюк

Оригинальная статья

**Состояние оказания помощи онкологическим пациентам с ВИЧ в России: данные опроса онкологов**

О.В. Левковский, С.А. Иванов, Н.А. Фалалеева, А.Б. Галицына, М.Г. Сядрин

## NEWS

**262 New therapies for hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer with AKT signaling alterations: the Expert Panel Decision**

## CHEMOTHERAPY FOR GASTRIC CANCER

269

Original article

**Comparison of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy with FLOT regimen and adjuvant chemotherapy with XELOX/FOLFOX regimen in patients with locally advanced gastric cancer: A retrospective study**

Nikolai N. Semenov, Roman E. Izrailov, Nikolaj E. Semenov, Liudmila G. Zhukova, Polina S. Feoktistova, Danila A. Matvechuk, Igor E. Khatkov

276

Original article

**Perioperative chemotherapy and morphological response in the treatment of gastric cancer: A retrospective study**

Nikolai M. Kiselev, Sergei A. Klimin, Yan I. Kolesnik, Roman S. Kokorin, Erkin A. Ashimov, Victoria Yu. Elagina, Irina S. Shumskaya, Vladimir E. Zagainov, Sergey V. Gamayunov

284

Original article

**Neoadjuvant chemotherapy with FLOT scheme in surgical treatment of gastric cancer: short- and long-term outcomes. A retrospective cohort study**

Sergey V. Osminin, Fedor P. Vetshev, Ildar R. Bilyalov, Anna I. Kozlova, Anton P. Sutin, Marina O. Astaeva, Evgeniya V. Eventeva

291

Original article

**Tolerability of perioperative chemotherapy for gastric cancer in real clinical practice**

Denis S. Fedorinov, Marina A. Lyadova, Vladimir K. Lyadov

296

## CLINICAL ONCOLOGY

Original article

**Retrospective analysis of the safety and efficacy of Pembrolia® during non-medical switching from the original drug Keytruda® in patients with advanced malignancies of various localizations in real clinical practice**

Liudmila G. Zhukova, Daria A. Filonenko, Natalya I. Polshina, Sergei A. Smolin, Olga S. Pasechnyuk

303

Original article

**Current state of care for cancer patients with HIV in Russia: Data from an oncologist survey**

Oleg V. Levkovskiy, Sergei A. Ivanov, Natalia A. Falaleeva, Anastasia B. Galitsyna, Maksim G. Syadrin

Оригинальная статья

**Промежуточные результаты эффективности и безопасности комбинированного лечения брентуксимабом ведотином и бендамустином рефрактерных и рецидивных форм периферических Т-клеточных лимфом.**

**Ретроспективное исследование**

Е.Д. Пожарский, Н.Г. Чернова, Я.Г. Дарева, Е.А. Никитин, О.Д. Захаров, Е.Н. Мисюрина, Г.А. Дудина, Т.А. Семина, В.В. Птушкин

Оригинальная статья

**Повышение эффективности тотального электронного облучения кожи путем снижения проявлений лучевого дерматита у пациентов с первичными кожными лимфомами**

М.И. Зелянина, Ю.Н. Виноградова, Д.В. Заславский, Э.В. Гильванова, Н.В. Ильин

Оригинальная статья

**Оценка эффективности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови с применением препарата эмпегфилграстим (Экстимия®, Биокад) у больных лимфопролиферативными заболеваниями: опыт нескольких центров на территории Российской Федерации**

Е.С. Нестерова, Я.К. Мангасарова, М.О. Багова, Е.А. Фастова, А.У. Магомедова, О.В. Марголин, Л.Г. Горенкова, Р.Р. Абдурашидова, И.В. Гальцева, И.М. Накастоев, В.С. Галузяк, О.Н. Байтерякова, А.А. Щербакова, М.А. Теляшов, В.К. Спицын, Д.А. Сухоруков, Э.Г. Гемджян, Е.Е. Звонков, Г.Д. Петрова, В.О. Саржевский, Н.С. Шорохов, С.В. Волошин, С.Ю. Линников, М.В. Дрозд, П.И. Симашова, В.П. Поп, О.А. Рукавицын, Н.В. Давыдова, М.Ю. Арушанян

Оригинальная статья

**Экономическая эффективность применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при лечении лейомиосарком тела матки**

В.В. Саевец, Н.К. Кузьмин, А.Ю. Шаманова, А.А. Мухин, А.В. Таратов

Оригинальная статья

**Сравнение эффективности и безопасности терапии регорафенибом и анти-EGFR таргетной терапии при метастатическом колоректальном раке**

Е.С. Кузьмина, М.Ю. Федянин, М.А. Лядова, Д.С. Федоринов, М.А. Полянский, С.А. Партс, И.А. Покатаев, В.Н. Галкин

Обзор

**Современные подходы к оценке ответа рака прямой кишки на неoadъювантное лечение**

А.Е. Орлов, О.И. Каганов, С.А. Фролов, Н.В. Блинов, Н.Б. Окулевич

310

Original article

**Intermediate results of efficacy and safety of combined treatment with brentuximab vedotin and bendamustine for refractory and relapsed forms of peripheral T-cell lymphoma: A retrospective study**

Efim D. Pozharskii, Natalia G. Chernova, Yanzhina G. Dareeva, Eugene A. Nikitin, Oleg D. Zakharov, Elena N. Misyurina, Galina A. Dudina, Tatiana A. Semina, Vadim V. Ptushkin

317

Original article

**Increasing the effectiveness of total-skin electron beam therapy by reducing the manifestations of radiation dermatitis in patients with primary lymphomas. A comparative randomized prospective study**

Maria I. Zelianina, Julia N. Vinogradova, Denis V. Zaslavskiy, Elina V. Gilvanova, Nikolay V. Ilyin

323

Original article

**Evaluation of the effectiveness of hematopoietic blood stem cell mobilization using empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases: the experience of several centers in the Russian Federation. A retrospective study**

Ekaterina S. Nesterova, Jana K. Mangasarova, Madina O. Bagova, Ekaterina A. Fastova, Aminat U. Magomedova, Oleg V. Margolin, Liliya G. Gorenkova, Runiza R. Abdurashidova, Irina V. Galtseva, Islam M. Nakastoev, Vladimir S. Galuzyak, Olga N. Baiteryakova, Alexandra A. Shcherbakova, Maxim A. Telyashov, Vadim K. Spitsyn, David A. Sukhorukov, Eduard G. Gemdzhan, Eugene E. Zvonkov, Galina D. Petrova, Vladislav O. Sarzhevskiy, Nikita S. Shorokhov, Sergey V. Voloshin, Sergey Yu. Linnikov, Maria V. Drozd, Polina I. Simashova, Vasiliy P. Pop, Oleg A. Rukavitsyn, Natalia V. Davydova, Margarita Yu. Arushanyan

335

Original article

**Cost-effectiveness of using granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of uterine body leiomyosarcomas. A retrospective analysis**

Valeriya V. Saevets, Nikita K. Kuzmin, Anna Yu. Shamanova, Arsentiy A. Mukhin, Alexey V. Taratonov

341

Original article

**Comparison of efficacy and safety of regorafenib and anti-EGFR targeted therapy in metastatic colorectal cancer: A retrospective study**

Evgeniya S. Kuzmina, Mikhail Fedyanin, Marina A. Lyadova, Denis S. Fedorinov, Maxim A. Polyanskiy, Sergey A. Parts, Ilya A. Pokataev, Vsevolod N. Galkin

348

Review

**Current technologies of response assessment in rectal cancer after neoadjuvant treatment**

Andrey E. Orlov, Oleg I. Kaganov, Sergey A. Frolov, Nikita V. Blinov, Nikita B. Okulevich

Оригинальная статья

**Сравнительный анализ эффективности и безопасности комбинированной иммунотерапии и иммунотаргетной терапии в 1-й линии лечения распространенного почечно-клеточного рака: исследование реальной клинической практики**И.А. Покатаев, О.А. Стативко, М.И. Волкова, А.Н. Федорова, Е.В. Зуева, М.Р. Ибрагимова, Е.В. Царева, Т.Г. Антонова, О.Р. Сеницына, В.А. Черняев, Я.В. Гриднева, А.В. Оскарёв, В.Н. Галкин 

353

Original article

**Comparative analysis of efficacy and safety of combined immunotherapy and immune targeted therapy in the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: a real-world study**Ilya A. Pokataev, Olesia A. Stativko, Maria I. Volkova, Alina N. Fedorova, Elena V. Zueva, Mulaim R. Ibragimova, Elena V. Tsareva, Tatiana G. Antonova, Ogulshat R. Sinityna, Vitalii A. Cherniaev, Yana V. Gridneva, Albert V. Oskarev, Vsevolod N. Galkin 

Оригинальная статья

**Значение иммуногистохимических факторов прогноза при разных видах иммунотерапии метастатической меланомы. Ретропроспективное исследование**Л.В. Оганесян, Л.Э. Завалишина, Н.А. Огнерубов, Ю.В. Косталанова, О.И. Каганов, И.В. Поддубная 

360

Original article

**Role of immunohistochemical prognostic factors in various types of immunotherapy for metastatic melanoma: A retro-prospective study**Liana V. Oganesyanyan, Larisa E. Zavalishina, Nikolai A. Ognerubov, Iuliia V. Kostalanova, Oleg I. Kaganov, Irina V. Poddubnaya 

Оригинальная статья

**Комбинация леватиниба и пембролизумаба при лечении пациентов с метастатическим раком почки и факторами неблагоприятного прогноза: опыт клиник города Москвы**

И.А. Покатаев, Д.Л. Строяковский, М.Ю. Федянин, Л.Г. Жукова, О.А. Стативко, И.И. Андрояшкина, М.И. Волкова, М.В. Волконский, Н.И. Польшина, Е.В. Котова, Д.А. Кравчук, А.А. Быстров, Т.Г. Антонова, М.А. Лядова, Е.С. Кузьмина, С.А. Партс, М.Х. Салпагаров, В.Н. Галкин, А.В. Климов

367

Original article

**The combination of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of patients with metastatic kidney cancer and factors of poor prognosis: experience of clinics in Moscow: A prospective observational study**

Ilya A. Pokataev, Daniil L. Stroyakovskiy, Mikhail Fedyanin, Liudmila G. Zhukova, Olesia A. Stativko, Irina I. Andreyashkina, Maria I. Volkova, Mikhail V. Volkonskiy, Natalya I. Polshina, Ekaterina V. Kotova, Darya A. Kravchuk, Alexandr A. Bystrov, Tatiana G. Antonova, Marina A. Lyadova, Evgeniya S. Kuzmina, Sergey A. Parts, Magomet Kh. Salpagarov, Vsevolod N. Galkin, Alexey V. Klimov

Оригинальная статья

**Клиническое значение ПЭТ/КТ в диагностике первичных злокачественных опухолей надпочечников**Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова, О.О. Мирсалимова, И.В. Поддубная 

374

Original article

**Clinical significance of PET/CT in the diagnosis of primary adrenal malignancies**Nikolai A. Ognerubov, Tatiana S. Antipova, Olga O. Mirsalimova, Irina V. Poddubnaya 

Обзор

**Место ферментозаместительной терапии при экзокринной и нутритивной недостаточности у пациентов с онкологическими заболеваниями**

И.Е. Хатьков, И.В. Маев, Д.С. Бордин, И.Б. Кононенко, Ю.А. Кучерявый, И.А. Покатаев, А.В. Снеговой, А.А. Трякин, П.С. Феоктистова, Л.Г. Жукова

380

Review

**Role of enzyme replacement therapy for exocrine and nutritional insufficiency in patients with malignancies**

Igor E. Khatkov, Igor V. Maev, Dmitry S. Bordin, Inessa B. Kononenko, Yuri A. Kucheryavy, Ilya A. Pokataev, Anton V. Snegovoy, Alexey A. Tryakin, Polina S. Feoktistova, Liudmila G. Zhukova

Оригинальная статья

**Прогностическое моделирование вероятности развития гинекологических осложнений при приеме тамоксифена**

Е.О. Голубенко, М.И. Савельева, В.В. Коренная, Н.М. Подзолкова, Т.Т. Валиев

390

Original article

**Predictive modeling of the probability of gynecological complications of tamoxifen therapy: A prospective study**

Ekaterina O. Golubenko, Marina I. Savelyeva, Vera V. Korennaya, Natalia M. Podzolkova, Timur T. Valiev

Сотрудничество

**Страница Кокрейновской библиотеки** 

395

Collaboration

**The Cochrane Library page** 

# В России зарегистрирован препарат глофитамаб – первое биспецифическое антитело к CD20хCD3 для лечения пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой

29 июля 2024 г. Минздрав России одобрило препарат глофитамаб (торговое наименование Колумви®) в качестве монотерапии с фиксированной длительностью для пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), получивших две и более линии системной терапии\*.

Рецидивирующая и рефрактерная (р/р) ДВККЛ представляет собой сложную клиническую ситуацию. Зачастую предел возможностей используемой терапии – достижение частичного ответа или стабилизации. В 3-й и последующих линиях терапии ДВККЛ частота достижения полных длительных ответов крайне низка [1].

Глофитамаб – полноразмерное биспецифическое антитело к CD20хCD3, которое бивалентно связывается с CD20 и моновалентно – с CD3 [2, 3]. Удвоенная сила кооперативных аффинных взаимодействий формата 2:1 усиливает потенциал действия по сравнению с антителами формата 1:1 [3]. Биспецифические антитела к CD20хCD3 направлены на использование возможностей иммунной системы пациента за счет вовлечения его собственных Т-лимфоцитов для уничтожения злокачественных В-клеток [3, 4].

Полученное одобрение основано на положительных результатах опорного исследования II фазы NP30179 препарата глофитамаб у пациентов с ДВККЛ, ранее получивших не менее двух линий системной терапии. Результаты исследования продемонстрировали высокую частоту и длительность ответа, а также управляемый профиль безопасности [5, 6]. Объективный

ответ наблюдался у 52% (80/155 [95% доверительный интервал – ДИ 43,5–59,7]) пациентов, получивших глофитамаб, при этом полный ответ достигнут у 40% пациентов (62/155 [95% ДИ 32,2–48,2]). При медиане наблюдения 2,7 года медиана длительности полного ответа достигла 26,9 мес (95% ДИ 19,8–NR), а 80,7% пациентов, достигших полного ответа, оставались живы через 1,5 года [6]. Наиболее частым нежелательным явлением, отмеченным в исследовании, стал синдром высвобождения цитокинов (63%), который в большинстве случаев имел 1–2-ю степень тяжести. Среди прочих часто (≥15%) встречавшихся нежелательных явлений отмечены нейтропения, анемия, тромбоцитопения, пирексия и гипофосфатемия [5].

В настоящее время продолжаются исследования комбинаций глофитамабом в терапии I-й линии и у пациентов с р/р ДВККЛ [7].

«В качестве одной из наиболее перспективных опций терапии р/р ДВККЛ представляется использование биспецифических антител, позволяющих рассчитывать на беспрецедентно высокий уровень достижения глубоких ответов в сочетании с контролируемым профилем безопасности. Наконец-то у нас появилась возможность достижения стойких ответов длительностью более 2 лет в 3-й линии терапии ДВККЛ. В будущем, с учетом агрессивности заболевания, препараты с подобной высокой эффективностью перспективно рассматривать в качестве 1-й линии терапии», – прокомментировала академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, председатель Российского общества онкогематологов Ирина Владимировна Поддубная.

\* Общая характеристика лекарственного препарата глофитамаб ЛП-№ (006350)-(РГ-РУ) от 29.07.2024.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Могут ли биспецифические антитела изменить парадигму и цели терапии пациентов с рецидивами неходжкинских лимфом? Интервью с И.В. Поддубной. *Современная Онкология*. 2023;25(4):417–20 [Can bispecific antibodies change the paradigm and goals of therapy for patients with relapsed non-Hodgkin lymphomas? Interview with Poddubnaya IV. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):417–20 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.4.202515
2. Bacac M, Klein C, Umana P. CEA TCB: A novel head-to-tail 2:1 T cell bispecific antibody for treatment of CEA-positive solid tumors. *Oncoimmunology*. 2016;5(8):e1203498. DOI:10.1080/2162402X.2016.1203498
3. Bacac M, Colombetti S, Herter S, et al. CD20-TCB with Obinituzumab Pretreatment as Next-Generation Treatment of Hematologic Malignancies. *Clin Cancer Res*. 2018;24(19):4785–97. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-0455
4. Ferl GZ, Reyes A, Sun LL, et al. A Preclinical Population Pharmacokinetic Model for Anti-CD20/CD3 T-Cell-Dependent Bispecific Antibodies. *Clin Transl Sci*. 2018;11(3):296–304. DOI:10.1111/cts.12535
5. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220–31. DOI:10.1056/NEJMoa2206913
6. Hutchings M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. P433: Glofitamab Monotherapy in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Extended Follow-Up from a Pivotal Phase II Study and Subgroup Analyses in Patients with Prior Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy and by Baseline Total Metabolic Tumor Volume. ASH2023 abstracts. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper173951.html>. Accessed: 23.09.2024.
7. Bock AM, Nowakowski GS, Wang Y. Bispecific Antibodies for Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(2):155–70. DOI:10.1007/s11864-021-00925-1

# Новые возможности терапии гормоноположительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы с альтерациями сигнального пути АКТ. Резолюция совета экспертов

## Аннотация

20 мая 2024 г. в г. Москве в рамках совета экспертов состоялось обсуждение ключевых вопросов диагностики альтераций сигнального пути АКТ, эффективности и безопасности таргетной терапии гормоноположительного (HR+) HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы (PMЖ) в связи с появлением нового селективного ингибитора АКТ – капивасертиба. Представлены результаты исследования CAPtello-291. Экспертами сделан вывод о том, что в арсенале онкологов появилась новая эффективная линия лечения больных гормонорезистентным распространенным гормоноположительным HER2-отрицательным PMЖ с наличием генетических альтераций в сигнальном пути АКТ, с развитием рецидива на предшествующей адъювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы или в течение первого года после ее окончания либо с прогрессированием во время предшествующей терапии ингибиторами ароматазы по поводу метастатического PMЖ. Современные методы генетического тестирования на наличие альтераций в сигнальном пути АКТ позволят подтвердить наличие в опухоли данной ключевой биологической мишени для назначения эффективной таргетной терапии.

**Ключевые слова:** метастатический рак молочной железы, распространенный рак молочной железы, гормонорезистентный рак молочной железы, селективный ингибитор АКТ, таргетная терапия, капивасертиб

**Для цитирования:** Новые возможности терапии гормоноположительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы с альтерациями сигнального пути АКТ. Резолюция совета экспертов. Современная Онкология. 2024;26(3):262–268. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203012 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## NEWS

## New therapies for hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer with AKT signaling alterations: the Expert Panel Decision

### Abstract

On May 20, 2024, the Expert Panel discussed key issues of the diagnosis of alterations of the AKT signaling pathway, the effectiveness and safety of targeted therapy for hormone-positive (HR+) HER2-negative metastatic breast cancer (BC) concerning the emergence of a new selective AKT inhibitor capivasertib. The results of the CAPtello-291 study are presented. The experts concluded that a new effective treatment line has become available for patients with hormone-resistant advanced hormone-positive HER2-negative BC with genetic alterations in the AKT signaling pathway and relapse on previous adjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors or within the first year after the therapy or with progression during previous therapy with aromatase inhibitors for metastatic BC. Modern genetic testing methods for the alterations in the AKT signaling pathway can confirm the presence of this key biological target in the tumor for tailoring effective targeted therapy.

**Keywords:** metastatic breast cancer, advanced breast cancer, hormone-resistant breast cancer, selective AKT inhibitor, targeted therapy, capivasertib

**For citation:** New therapies for hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer with AKT signaling alterations: the Expert Panel Decision. Journal of Modern Oncology. 2024;26(3):262–268. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203012

20 мая 2024 г. в г. Москве состоялось обсуждение новых возможностей терапии гормоноположительного (HR+) HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы (mPMЖ) в связи с появлением в арсенале онкологов нового селективного ингибитора АКТ – капивасертиба.

### В заседании приняли участие эксперты:

**Колядина Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

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

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

**Строяковский Даниил Львович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ МГОБ №62

**Артамонова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

**Коваленко Елена Игоревна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

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

**Болотина Лариса Владимировна** – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Семиглазова Татьяна Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд., вед. науч. сотр. научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

**Фролова Мона Александровна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., врач-онколог отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

**Кекеева Татьяна Владимировна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., врач – лабораторный генетик ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н. П. Бочкова»

**Хохлова Светлана Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

**Имянитов Евгений Наумович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. науч. отд. биологии опухолевого роста, врач-генетик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», зав. каф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ

**Носов Дмитрий Александрович** – д-р мед. наук, проф., зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой»

В рамках экспертного совета рассмотрены ключевые вопросы диагностики альтераций сигнального пути АКТ, эффективности и безопасности таргетной терапии капивасертибом у пациентов с гормонорезистентным распространенным РМЖ (рРМЖ).

Актуальность поиска эффективного режима лечения гормонорезистентного рРМЖ не вызывает сомнений: в ~70% случаев при распространенных стадиях заболевания опухоль экспрессирует рецепторы эстрогенов (ER) и/или рецепторы прогестерона (PR) [1]. Приоритетной линией лечения распространенного люминального HER2-отрицательного РМЖ является комбинированная эндокринотерапия с ингибиторами CDK4/6, обеспечивающая лучшие долгосрочные результаты выживаемости и высокий уровень клинического ответа [2]. Однако дальнейшее развитие прогрессирования нередко приводит онкологов в тупик в связи с необходимостью выбора оптимального режима терапии 2-й линии, эффективность которой зачастую весьма низка с учетом развившейся гормонорезистентности [3]. Поиск механизмов развития гормонорезистентности привел к осознанию важных генетических изменений в сигнальном каскаде PI3K/AKT/mTOR, которые могут активировать абберантные сигнальные пути в опухоли [4–6].

Капивасертиб – новый мощный селективный ингибитор всех трех изоформ серин/треониновой протеинкиназы – АКТ (AKT1/AKT2/AKT3), которая играет важнейшую роль в передаче активирующего сигнала во внутриклеточном пути PI3K/AKT/mTOR [7]. Приведенный механизм активации пролиферации и клеточного метаболизма очень важен при РМЖ, поскольку не только способствует увеличению деления опухолевого пула, но и регулирует накопление энергетических запасов в клетках, стимулируя их выживаемость и подвижность. Стимуляция данного сигнального каскада при ER+ РМЖ приводит к лиганд-независимой активации деления опухоли и развитию гормонорезистентности [8–11].

Путь PI3K/AKT/mTOR регулируется важнейшим белком-супрессором опухолевого роста PTEN (гомологом фосфатазы и тензина), нормальное функционирование которого блокирует передачу сигнала от PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназы) к АКТ и деление опухолевых клеток. Однако потеря или дезактивация PTEN при наличии его генетических изменений приводит к усилению передачи активирующего сигнала и неконтролируемому росту опухоли (рис. 1) [12, 13].

Селективные ингибиторы PI3K (фосфоинозитид-3-киназы) блокируют передачу сигнала на начальном этапе сигнального пути PI3K/AKT/mTOR [14], при этом молекулярные изменения в других нижестоящих компонентах (PTEN или АКТ), а также наличие ко-мутаций (PIK3CA+PTEN или PIK3CA+AKT) могут реактивировать этот путь и привести к появлению устойчивости к ингибиторам PIK3CA [15, 16]. В противоположность этому ингибирование АКТ может прервать абберантный внутриклеточный путь передачи сигналов PI3K/AKT и нарушить дальнейшие перекрестные взаимодействия между сигнальными путями, что и стало ключевой научной идеей в изучении эффективности нового селективного АКТ-ингибитора капивасертиба при гормонорезистентном рРМЖ [7, 17, 18].

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы CAPItello-291 включены 708 пациентов (мужчины, женщины в пре- и постменопаузе) с HR+ HER2-отрицательным рРМЖ, с рецидивом на предшествующей адъювантной эндокринотерапии ингибиторами

ароматазы или в течение первого года после ее окончания либо с прогрессированием во время предшествующей терапии ингибиторами ароматазы по поводу мРМЖ [7]. Согласно дизайну исследования пациенты должны были ранее получить не более 2 линий предшествующей эндокринотерапии (в том числе с ингибиторами CDK4/6) и не более одной линии химиотерапии (ХТ) по поводу распространенной стадии. Не допускалась предшествующая терапия препаратами класса SERD (включая фулвестрант), ингибиторами mTOR, PI3K или АКТ. Допускалось включение в исследование пациентов с уровнем гликированного гемоглобина <8% (63,9 ммоль/моль) и наличием сахарного диабета (СД), не требующего инсулина [7].

Рандомизация проведена в соотношении 1:1 в основную группу (капивасертиб + фулвестрант) либо контрольную (плацебо + фулвестрант). Прием капивасертиба проводили по схеме 400 мг 2 раза в сутки, 4 дня прием, 3 дня перерыв, фулвестрант вводили в дозе 500 мг 1 раз в 4 недели (в первый месяц в 1 и 15-й дни). Лечение проводили до прогрессирования или непереносимой токсичности (рис. 2).

В исследовании заявлена двойная первичная конечная точка: выживаемость без прогрессирования (ВБП) в общей популяции, а также в популяции с наличием альтераций сигнального пути АКТ. Вторичными конечными точками стали общая выживаемость (ОВ), второе прогрессирование – ВБП-2, частота объективного ответа (ЧОО) и клиническая эффективность, а также безопасность терапии. Основными факторами стратификации в исследовании CAPItello-291 являлись наличие метастазов в печень и предшествующее применение ингибиторов CDK4/6 (см. рис. 2).

Следует отметить, что популяция пациентов в исследовании CAPItello-291 имела весьма неблагоприятные прогностические характеристики: гормонорезистентный РМЖ отмечен у всех больных – у 100%, первичная гормонорезистентность – у 37%, поражение внутренних органов – у 68%, поражение печени – у 43%. Больные получили, как правило, одну линию предшествующей эндокринотерапии по поводу распространенной стадии (76%), включая терапию ингибиторами CDK4/6 в 69% случаев. Следует обратить внимание на достаточно высокую долю пациентов с критериями гормонорезистентного рака (прогрессированием на фоне адъювантной эндокринотерапии или в первый год после ее окончания), которым исследуемое лечение (капивасертиб + фулвестрант или плацебо + фулвестрант) проводили в качестве старта эндокринотерапии распространенной стадии – 13% [7].

Альтерации в сигнальном пути АКТ определяли при секвенировании нового поколения FoundationOne CDx. Биологическим материалом для тестирования стали опухолевые образцы из первичной или рецидивной опухоли, зафиксированные формалином и залитые парафином. При проведении молекулярного анализа генетические изменения (альтерации) имели 40,8% больных, мутации только PIK3CA – 29%, только AKT1 – 4,6%, только PTEN – 5,2%. Кроме того, в 2,4% случаев выявлены ко-мутации PIK3CA и AKT1 или PIK3CA и PTEN. Соответственно, доминирующим, но не единственным вариантом генетических нарушений сигнального пути АКТ стало наличие мутаций PIK3CA у 75% (в группе с капивасертибом) и 77% (в контрольной группе). Следует отметить, что отсутствие изменений в сигнальном пути АКТ генетически подтверждено у 44,2% пациентов. Неизвестный статус альтераций после тестирования остался в 14,9% случаев [7].

Рис. 1. Роль PI3K/AKT/PTEN в развитии aberrантного лиганд-независимого пути передачи сигнала при ER+ РМЖ (рисунок заимствован из презентации компании AstraZeneca [14]).  
 Fig. 1. The role of PI3K/AKT/PTEN in the occurrence of an aberrant ligand-independent signal transmission pathway in ER+ breast cancer (adapted from [14]).

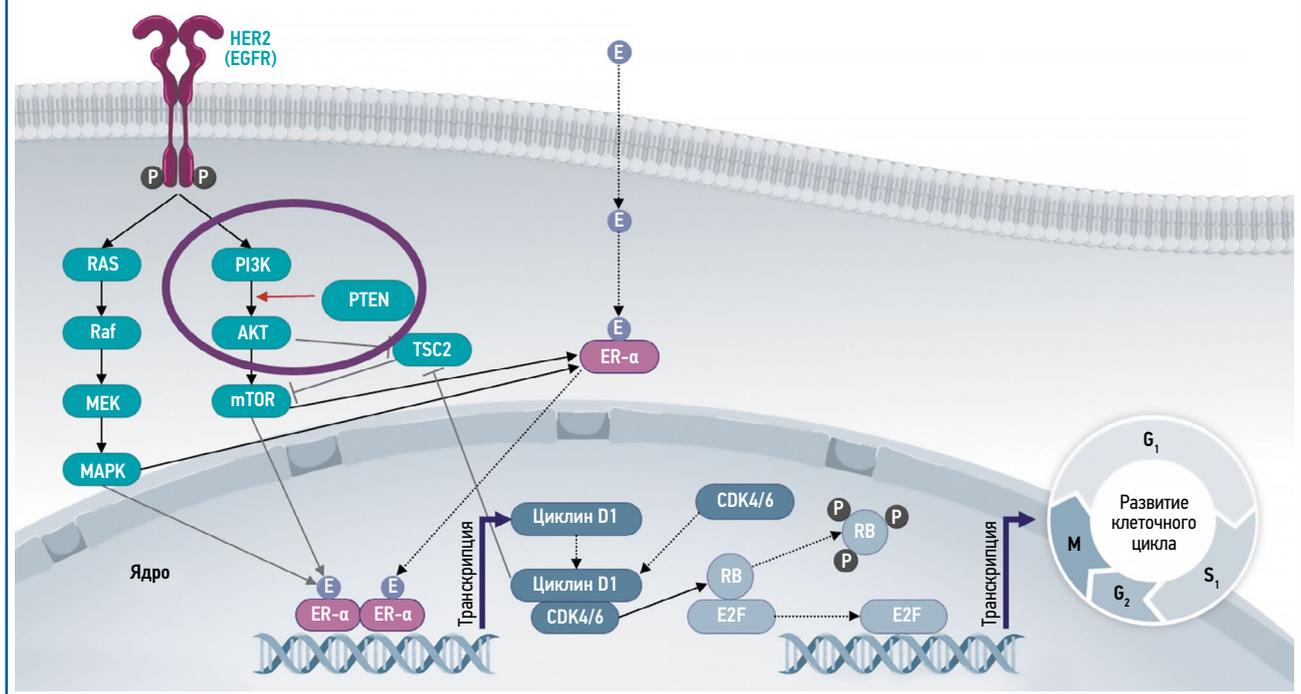
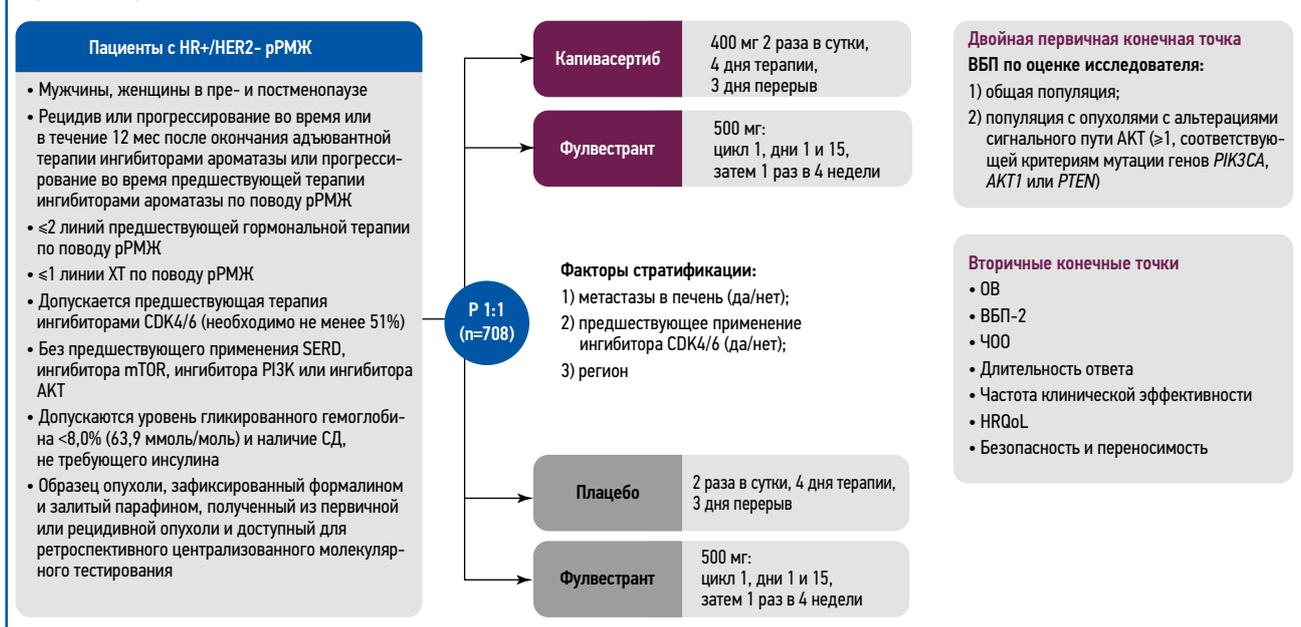


Рис. 2. Дизайн рандомизированного контролируемого исследования CAPitello-291 [7].  
 Fig. 2. The design of the randomized controlled trial CAPitello-291 [7].



Результаты исследования CAPitello-291 показали значимое преимущество комбинированной эндокринотерапии с капивасертибом в увеличении медианы ВВП как в общей группе – 7,2 мес vs 3,6 мес, отношение рисков (ОР) 0,60, так и у пациентов с наличием альтераций сигнального пути AKT – 7,3 мес vs 3,1 мес, ОР 0,50 (рис. 3). При анализе популяции пациентов с подтвержденным отсутствием альтераций показателя ВВП были ниже – 5,3 мес vs 3,7 мес, ОР 0,79, что говорит о максимальном выигрыше от добавления капивасертиба именно у людей с наличием генетических изменений.

Важно отметить, что значимая клиническая польза от применения капивасертиба отмечена как при наличии

предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 (медиана ВВП составила 5,5 мес vs 2,6 мес, ОР 0,59), так и при ее отсутствии – 10,9 мес vs 7,2 мес, ОР 0,64 (рис. 4).

Аналогичные результаты преимущества капивасертиба получены и при оценке в подгруппах с различной продолжительностью предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6. Медиана ВВП составила 4,9 мес vs 2,0 мес (при длительности <12 мес) и 5,5 мес vs 2,8 мес (при длительности ≥12 мес).

Значимая клиническая польза от капивасертиба отмечена у пациентов с наличием метастазов в печень (медиана 3,8 мес vs 1,9 мес, ОР 0,61) или отсутствием таковых (9,2 мес vs 5,5 мес, ОР 0,60); рис. 5. В целом показано значимое

Рис. 3. Показатели ВВП, %: а – общая популяция; б – популяция с альтерациями сигнального пути АКТ [7].  
Fig. 3. PFS rates, %: а – overall population; б – population with alterations of the AKT signaling pathway [7].

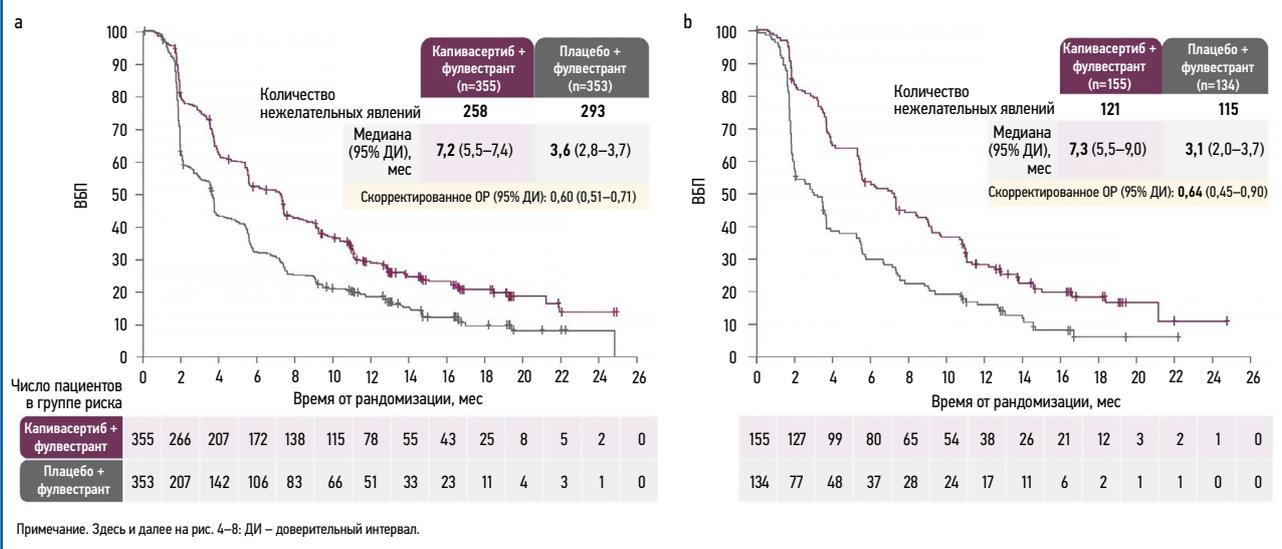
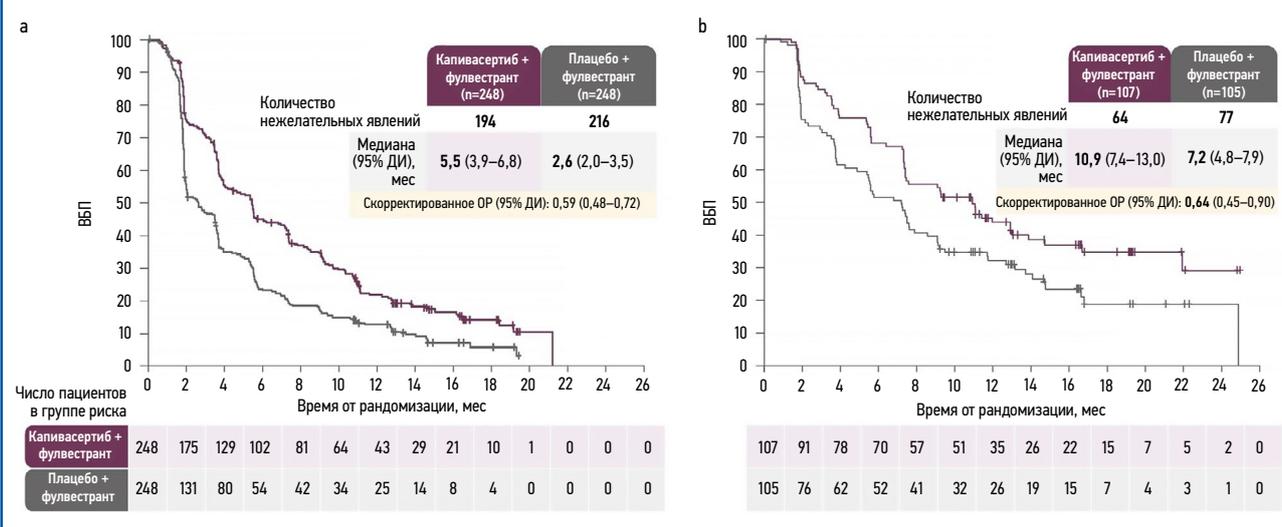


Рис. 4. Показатели ВВП, %: а – предшествующее применение ингибитора CDK4/6; б – без предшествующего применения ингибитора CDK4/6 [7].  
Fig. 4. PFS rates, %: а – previous use of a CDK4/6 inhibitor; б – no previous use of a CDK4/6 inhibitor [7].



преимущество от добавления капивасертиба в снижении риска прогрессирования во всех исследуемых подгруппах пациентов.

Обновленные результаты исследования CAPitello-291, представленные на ESMO BC в 2024 г. в Берлине, подтвердили преимущество терапии капивасертиб + фулвестрант перед монотерапией фулвестрантом в отношении времени от рандомизации до ВВП-2 в общей группе (медиана ВВП-2 составила 14,7 мес vs 12,5 мес, ОР 0,70), и особенно у пациентов с наличием альтераций – 15,5 мес vs 10,8 мес, ОР 0,52; рис. 6 [19].

Терапия капивасертибом позволила существенно удлинить медиану времени до последующей ХТ: в общей группе – 11,0 мес vs 6,8 мес, ОР 0,63, в группе с альтерациями сигнального пути АКТ – 11,0 мес vs 6,0 мес, ОР 0,56 (рис. 7) [19].

При терапии капивасертибом с фулвестрантом ЧОО была существенно выше по сравнению с только фулвестрантом как в общей группе – 22,9% vs 12,2%, отношение шансов 2,19, так и у пациентов с альтерациями АКТ – 28,8% vs 9,7%, отношение шансов 3,93 [7].

Несмотря на небольшую зрелость данных (28%), при анализе ОВ отмечены стойкое снижение событий в группе с капивасертибом и снижение риска смерти на 26% в общей группе и на 31% в группе с наличием альтераций АКТ (рис. 8).

Профиль безопасности терапии был предсказуемым и управляемым: наиболее частые нежелательные явления (диарея, сыпь и гипергликемия) характеризовались преимущественно слабой степенью (табл. 1), частота досрочного прекращения приема препарата была низкой (13% – в группе с капивасертибом, 2,3% – в группе с плацебо) [7].

Эксперты проанализировали современные возможности генетической оценки альтераций сигнального пути АКТ и основные результаты исследования CAPitello-291, отметили их высокую клиническую значимость для лечения гормонорезистентного рРМЖ, а также обсудили возможный профиль пациентов, для которых терапия капивасертибом с фулвестрантом могла бы стать оптимальной лечебной опцией.

Комбинация капивасертиба с фулвестрантом показала значимое преимущество в снижении риска прогрессирования и увеличении медианы ВВП, а максимальный выигрыш отмечен для больных с наличием генетических альтераций в сигнальном пути АКТ. Учитывая спектр генетических изменений, показания к назначению капивасертиба могут быть шире, чем у PI3CA-ингибиторов, и включать не только мутации PI3CA, но и альтерации АКТ1 или PTEN, а также их сочетанные мутации с PI3CA.

Рис. 5. Показатели ВВП, %: а – пациенты с метастазами в печени; б – пациенты без метастазов в печени [7].  
Fig. 5. PFS rates, %: а – patients with liver metastases; б – patients without liver metastases [7].

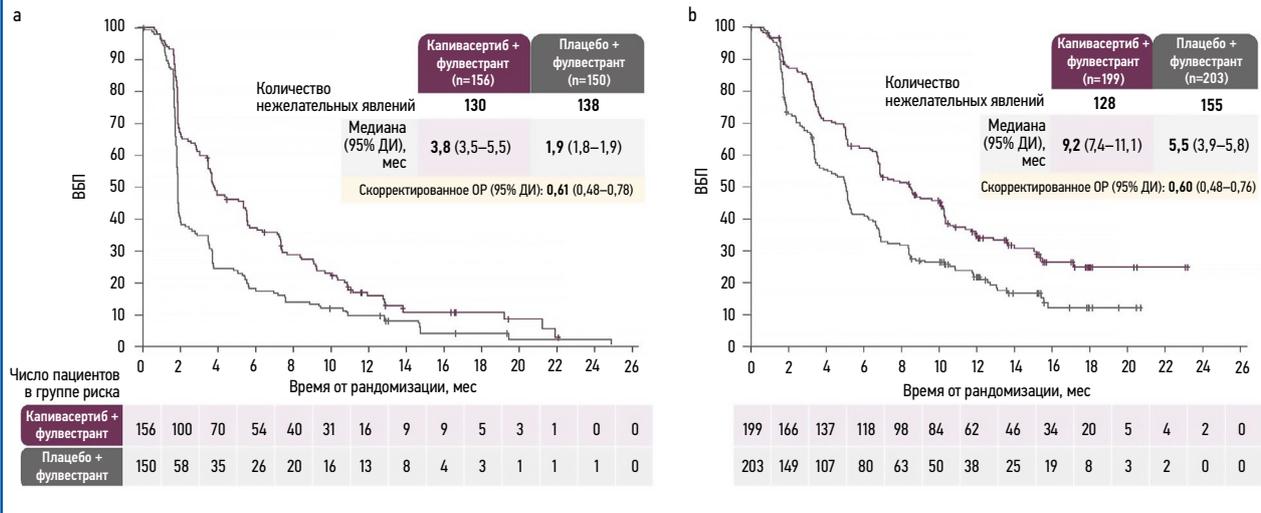


Рис. 6. Показатели ВВП-2, %: а – общая популяция; б – популяция с альтерациями пути PIK3CA/AKT1/PTEN [19].  
Fig. 6. PFS-2 rates, %: а – general population; б – population with PIK3CA/AKT1/PTEN pathway alterations [19].

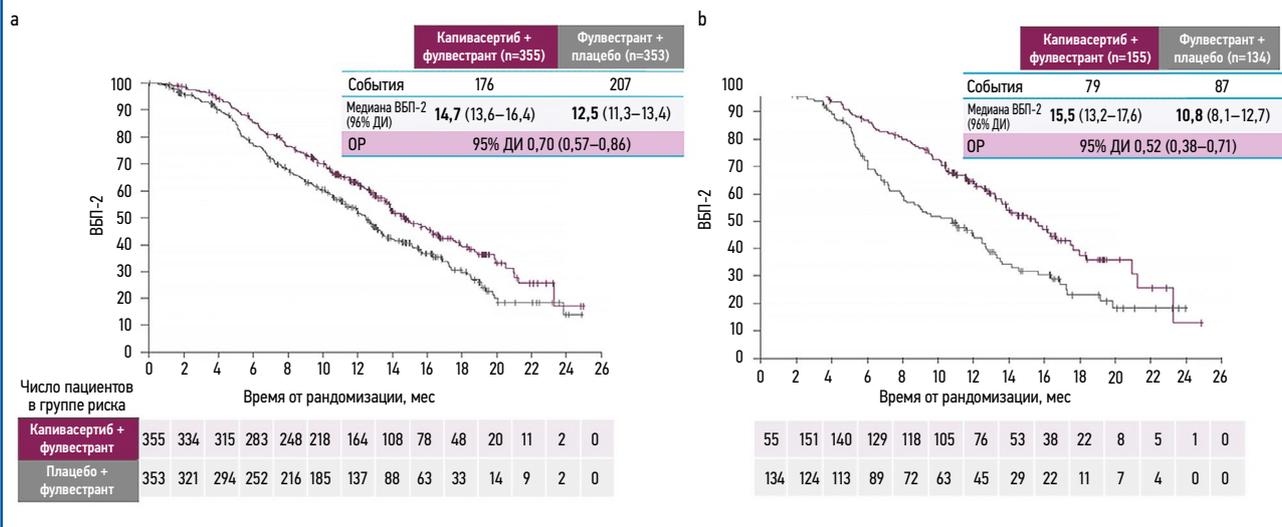


Рис. 7. Выживаемость до последующей ХТ, %: а – общая популяция; б – популяция с альтерациями пути PIK3CA/AKT1/PTEN [19].  
Fig. 7. Survival to subsequent CT, %: а – general population; б – population with PIK3CA/AKT1/PTEN pathway alterations [19].

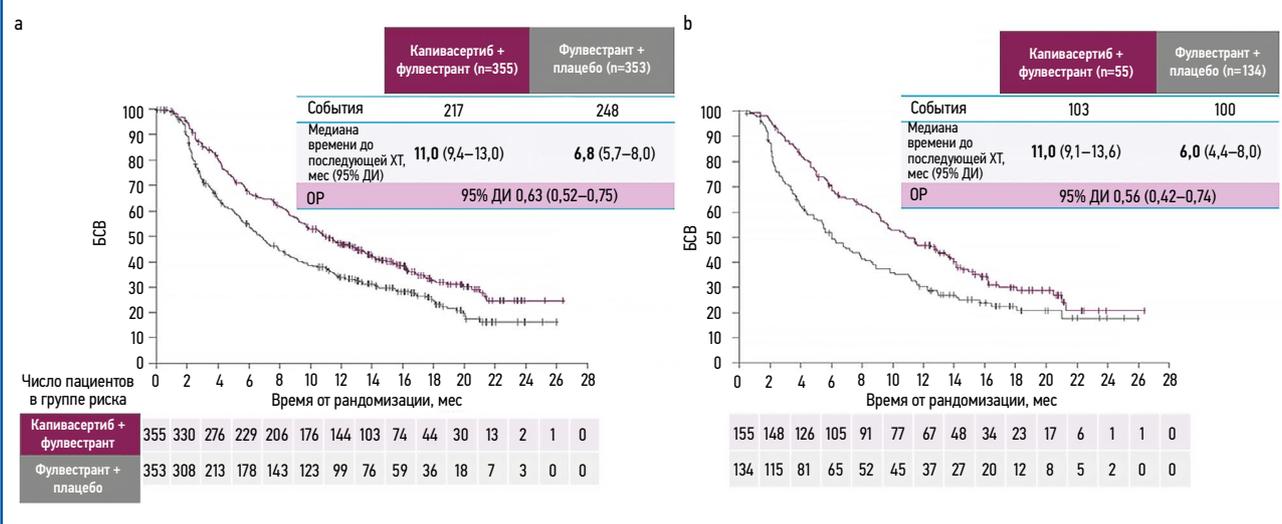


Рис. 8. Показатели ОВ в исследовании CAPitello-291 (зрелость данных – 28%), %: а – общая популяция; б – популяция с альтерациями пути АКТ [7].  
Fig. 8. OS rates in the CAPitello-291 study (data maturity 28%), %: a – overall population; b – population with AKT pathway alterations [7].

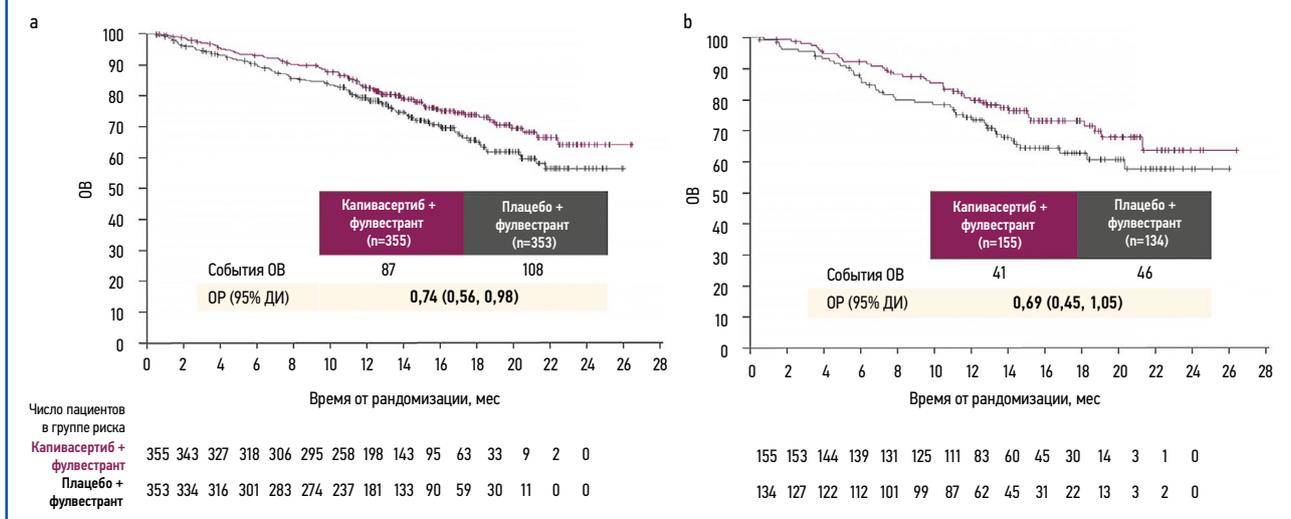


Таблица 1. Наиболее частые нежелательные явления в рандомизированном контролируемом исследовании CAPitello-291, абс. (%) [7]  
Table 1. Most frequent adverse events in the randomized controlled trial of CAPitello-291, abs. (%) [7]

Явления	Капивасертиб + фулвестрант (n=355)					Плацебо + фулвестрант (n=350)				
	любой степени	1-й степени	2-й степени	3-й степени	4-й степени	любой степени	1-й степени	2-й степени	3-й степени	4-й степени
Любые нежелательные явления	343 (96,6)	52 (14,6)	139 (39,2)	139 (39,2)	9 (2,5)	288 (82,3)	115 (32,9)	118 (33,7)	44 (12,6)	10 (2,9)
Диарея	257 (72,4)	164 (46,2)	60 (16,9)	33 (9,3)	0	70 (20,0)	60 (17,1)	9 (2,6)	1 (0,3)	0
Сыпь	135 (38,0)	57 (16,1)	35 (9,9)	43 (12,1)	0	25 (7,1)	19 (5,4)	5 (1,4)	1 (0,3)	0
Тошнота	123 (34,6)	85 (23,9)	35 (9,9)	3 (0,8)	0	54 (15,4)	42 (12,0)	10 (2,9)	2 (0,6)	0
Утомляемость	74 (20,8)	49 (13,8)	23 (6,5)	2 (0,6)	0	45 (12,9)	35 (10,0)	8 (2,3)	2 (0,6)	0
Рвота	73 (20,6)	54 (15,2)	13 (3,7)	6 (1,7)	0	17 (4,9)	10 (2,9)	5 (1,4)	2 (0,6)	0
Головная боль	60 (16,9)	47 (13,2)	12 (3,4)	1 (0,3)	0	43 (12,3)	33 (9,4)	8 (2,3)	2 (0,6)	0
Снижение аппетита	59 (16,6)	37 (10,4)	21 (5,9)	1 (0,3)	0	22 (6,3)	11 (3,1)	9 (2,6)	2 (0,6)	0
Гипергликемия	58 (16,3)	24 (6,8)	26 (7,3)	7 (2,0)	1 (0,3)	13 (3,7)	8 (2,3)	4 (1,1)	1 (0,3)	0
Стоматит	52 (14,6)	24 (6,8)	21 (5,9)	7 (2,0)	0	17 (4,9)	15 (4,3)	2 (0,6)	0	0
Астения	47 (13,2)	29 (8,2)	14 (3,9)	4 (1,1)	0	36 (10,3)	31 (8,9)	3 (0,9)	2 (0,6)	0
Зуд	44 (12,4)	32 (9,0)	10 (2,8)	2 (0,6)	0	23 (6,6)	19 (5,4)	4 (1,1)	0	0
Анемия	37 (10,4)	15 (4,2)	15 (4,2)	7 (2,0)	0	17 (4,9)	4 (1,1)	9 (2,6)	4 (1,1)	0
Инфекции мочевыводящих путей	36 (10,1)	8 (2,3)	23 (6,5)	5 (1,4)	0	23 (6,6)	2 (0,6)	21 (6,0)	0	0

Выигрыш от капивасертиба отмечен во всех подгруппах больных, в том числе с такими факторами стратификации, как ранее проведенная терапия ингибиторами CDK4/6 и наличие метастазов в печень. При этом эффективность капивасертиба не зависела от продолжительности предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6, что делает препарат потенциальной опцией выбора при развитии гормонорезистентности, в том числе и первичной.

Показатели объективного ответа (28,8% в популяции пациентов с наличием альтераций) предполагают целесообразность назначения капивасертиба в комбинации с фулвестрантом в клинических ситуациях при отсутствии агрессивного течения заболевания и необходимости назначения ХТ.

Анализ нежелательных явлений показывает благоприятный и управляемый профиль безопасности терапии с капивасертибом, что в совокупности с критериями включения в исследование CAPitello-291 делает возможным применение препарата даже при наличии стартовой гипергликемии с уровнем гликированного гемоглобина <8% либо СД, контролируемого

без инсулина. Эксперты также отметили потенциал перевода на терапию капивасертибом тех пациентов, кто получал ранее лечение алпелисидом и прекратил его вследствие развития непереносимой токсичности.

Таким образом, в арсенале онкологов появилась новая эффективная линия лечения больных с гормонорезистентным распространенным HR+ HER2-отрицательным РМЖ с наличием генетических альтераций в сигнальном пути АКТ, с развитием рецидива на предшествующей адьювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы или в течение первого года после ее окончания либо с прогрессированием во время предшествующей терапии ингибиторами ароматазы по поводу мРМЖ. Сочетание высокой эффективности и приемлемого и управляемого профиля безопасности делает режим капивасертиб + фулвестрант конкурентоспособным в такой сложной клинической ситуации. Современные методы генетического тестирования на наличие альтераций в сигнальном пути АКТ позволят подтвердить наличие в опухоли данной ключевой биологической мишени для назначения эффективной таргетной терапии.

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

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

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

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

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Howlander N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5). DOI:10.1093/jnci/dju055
- Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, часть 1. *Эффективные опухоли.* 2023;13:157-200 [Tiuliandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2, chast' 1. *Zlokachestvennyye opukholi.* 2023;13:157-200 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
- Huang J, Zheng L, Sun Z, Li J. CDK4/6 inhibitor resistance mechanisms and treatment strategies (Review). *Int J Mol Med.* 2022;50(4). DOI:10.3892/ijmm.2022.5184
- Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, et al. Landscape of Phosphatidylinositol-3-Kinase Pathway Alterations Across 19 784 Diverse Solid Tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1565-53. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.0891
- O'Leary B, Cutts RJ, Liu Y, et al. The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial. *Cancer Discov.* 2018;8(11):1390-403. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-0264
- Wander SA, Cohen O, Gong X, et al. The Genomic Landscape of Intrinsic and Acquired Resistance to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Patients with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Cancer Discov.* 2020;10(8):1174-13. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-1390
- Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058-70. DOI:10.1056/NEJMoa2214131
- Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, Ellis MJ. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(5):261-75. DOI:10.1038/nrc3920
- Pereira B, Chin SF, Rueda OM, et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun.* 2016;7:11479. DOI:10.1038/ncomms11479
- Frogne T, Jepsen JS, Larsen SS, et al. Antiestrogen-resistant human breast cancer cells require activated protein kinase B/Akt for growth. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(3):599-614. DOI:10.1677/erc.1.00946
- Miller TW, Hennessy BT, González-Angulo AM, et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. *J Clin Invest.* 2010;120(7):2406-13. DOI:10.1172/JCI41680
- Wang Q, Chen X, Hay N. Akt as a target for cancer therapy: more is not always better (lessons from studies in mice). *Br J Cancer.* 2017;117(2):159-63. DOI:10.1038/bjc.2017.153
- Andrikopoulou A, Chatzinikolaou S, Panourgias E, et al. The emerging role of capivasertib in breast cancer. *Breast.* 2022;63:157-67. DOI:10.1016/j.breast.2022.03.018
- Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489-98. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00034-6
- Davies BR, Greenwood H, Dudley P, et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(4):873-7. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-11-0824-T
- Ribas R, Pancholi S, Guest SK, et al. AKT Antagonist AZD5363 Influences Estrogen Receptor Function in Endocrine-Resistant Breast Cancer and Synergizes with Fulvestrant (ICI182780) In Vivo. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(9):2035-48. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-15-0143
- Jones RH, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):345-57. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30817-4
- Howell SJ, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):851-64. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00284-4
- Rugo HS. Capivasertib and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Second progression-free survival (PFS2) and time to first subsequent chemotherapy (TFSC) in the CAPITello-291 trial. *Annals of Oncology.* 2024;9(suppl. 4):1-47.

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

## От главного редактора

### Уважаемые коллеги!

Журнал «Современная Онкология» традиционно акцентирует внимание читателей на актуальных вопросах фундаментальной и клинической онкологии. В настоящее время отмечается стремительное развитие концепции неоадьювантной терапии опухолей органов пищеварения. Так, в лечении рака желудка за последние десятилетия произошел масштабный поворот в сторону широкого применения многокомпонентной периоперационной химиотерапии при местно-распространенных формах заболевания. В то же время внедрение в рутинную клиническую практику таких агрессивных комбинаций химиопрепаратов, как FLOT, требует не только анализа результатов рандомизированных многоцентровых исследований, но и скрупулезной оценки отечественного опыта. Представленная ниже серия статей подготовлена рядом ведущих российских специалистов по комбинированному лечению рака желудка и посвящена различным аспектам данной проблемы. Представлены исследования, направленные на сравнительную оценку периоперационного и адьювантного режимов лечения (Н.Е. Семенов и соавт., МКНЦ им. А.С. Логинова; Осминин С.В. и соавт., Сеченовский Университет, Москва), поиск клинических предикторов патоморфологического ответа на лечение (Н.М. Киселев и соавт., Приволжский исследовательский медицинский университет), изучение переносимости режима FLOT в реальной клинической практике (Д.С. Федоринов и соавт., ГКБ имени С.С. Юдина, Москва).

Академик И.В. Поддубная

CC BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# Сравнение эффективности неоадьювантной химиотерапии в режиме FLOT и адьювантной химиотерапии в режиме XELOX/FOLFOX у больных местно-распространенным раком желудка. Ретроспективное исследование

Н.Н. Семёнов<sup>1</sup>, Р.Е. Израйлов<sup>1</sup>, Н.Е. Семёнов<sup>✉1</sup>, Л.Г. Жукова<sup>1</sup>, П.С. Феоктистова<sup>1</sup>, Д.А. Матвейчук<sup>1</sup>, И.Е. Хатьков<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

**Введение.** До настоящего времени нет единого мнения в вопросе предпочтительной этапности комбинированного лечения больных местно-распространенным раком желудка (проведение периоперационной химиотерапии – ПОХТ или первичное выполнение хирургического вмешательства). Прямое сравнение этих подходов ранее не проводилось.

**Цель.** Сравнить в рамках ретроспективного анализа 3-летнюю безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) у больных, получавших ПОХТ в режиме FLOT или адьювантную ХТ режиме XELOX/FOLFOX по поводу местно-распространенного рака желудка.

**Материалы и методы.** В оценку включены 153 больных, которым проводили ПОХТ в режиме FLOT, и 171 больной, у которых I этапом выполнено хирургическое вмешательство. При оценке исходных характеристик показано, что в группе ПОХТ значимо чаще встречались больные со статусом по ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) 1–2, клинической стадией cT4a–b, cN2–3 и 4-м типом по Borjesson. Морфологические характеристики: степень дифференцировки, наличие перстневидных клеток, гиперэкспрессия HER2/неу, микросателлитная нестабильность, чувствительность к иммунотерапии (по Combined Positive Score) не различались.

**Результаты.** При медиане наблюдения 40 мес показано, что отдаленные результаты, оцененные у всех включенных больных, были лучше в группе с первичным хирургическим лечением: 3-летняя БРВ 55 и 40% (отношение рисков – ОР 1,33, 95% доверительный интервал – ДИ 1,08–1,64;  $p=0,007$ ); 3-летняя ОВ – 68 и 56% (ОР 1,36, 95% ДИ 1,02–1,8;  $p=0,04$ ) соответственно. Однако при оценке больных с выполненным хирургическим этапом в группе ПОХТ ( $n=121$ , 79%) результаты не различались: 3-летняя БРВ 55 и 50% (ОР 0,9, 95% ДИ 0,71–1,16;  $p=0,97$ ), 3-летняя ОВ – 68 и 63% (ОР 1,1, 95% ДИ 0,84–1,59;  $p=0,97$ ). Недостаточный объем проведенной адьювантной ХТ (<75% дозы) значимо ухудшал отдаленные результаты (3-летняя ОВ 43 и 71%;  $p=0,002$ ).

**Заключение.** Полученные данные ретроспективного анализа не позволили выявить преимуществ какого-либо из подходов при условии выполнения хирургического этапа у больных, получавших ПОХТ. Для получения более объективных результатов необходимо провести рандомизированные мультицентровые исследования в условиях референсных центров, обеспечивающих необходимую мощность выборки, качество диагностики и лечения. Исходя из этого дизайн будущих исследований должен основываться на гипотезе отсутствия преимущества (non-inferiority), что неминуемо влечет за собой значительное увеличение необходимого числа наблюдений для получения достоверных результатов.

**Ключевые слова:** рак желудка, местно-распространенный рак желудка, сравнение эффективности режимов химиотерапии, неоадьювантная химиотерапия, адьювантная химиотерапия, периоперационная химиотерапия, режим FLOT, режим XELOX/FOLFOX

**Для цитирования:** Семёнов Н.Н., Израйлов Р.Е., Семёнов Н.Е., Жукова Л.Г., Феоктистова П.С., Матвейчук Д.А., Хатьков И.Е. Сравнение эффективности неоадьювантной химиотерапии в режиме FLOT и адьювантной химиотерапии в режиме XELOX/FOLFOX у больных местно-распространенным раком желудка. Ретроспективное исследование. Современная Онкология. 2024;26(3):269–275. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202981

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

# Comparison of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy with FLOT regimen and adjuvant chemotherapy with XELOX/FOLFOX regimen in patients with locally advanced gastric cancer: A retrospective study

Nikolai N. Semenov<sup>1</sup>, Roman E. Izrailov<sup>1</sup>, Nikolaj E. Semenov<sup>✉1</sup>, Liudmila G. Zhukova<sup>1</sup>, Polina S. Feoktistova<sup>1</sup>, Danila A. Matvechuk<sup>1</sup>, Igor E. Khatkov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** To date, there is no consensus on the preferred sequence of combined treatment in patients with locally advanced gastric cancer (perioperative chemotherapy – POCT or primary surgical treatment). No direct comparison of these approaches had been conducted before.

**Aim.** To compare, in retrospective analysis, 3-year relapse-free (RFS) and overall survival (OS) in patients receiving POCT FLOT or adjuvant chemotherapy XELOX/FOLFOX for locally advanced gastric cancer.

**Materials and methods.** The assessment included 153 patients who underwent POCT FLOT and 171 patients who underwent surgical treatment at the first stage. When evaluating the initial characteristics, it was shown that patients with ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) stage 1-2, clinical stage cT4a-b, cN2-3 and Bormann type 4 to were significantly more common in the POCT group. Morphological characteristics: grade, presence of signet cell carcinoma, HER2/neu overexpression, microsatellite instability, sensitivity to immunotherapy (Combined Positive Score) didn't differ.

**Results.** With a median follow-up of 40 months, it was shown that the long-term results assessed in all included patients were better in the group with primary surgical treatment: 3-year RFS was 55 and 40% (risk ratio – RR 1.33, 95% confidence interval – CI 1.08–1.64;  $p=0.007$ ). 3-year OS was 68 and 56% (RR 1.36, 95% CI 1.02–1.8;  $p=0.04$ ), respectively. However, when evaluating patients who received surgical treatment in the POCT group ( $n=121$ , 79%), the results did not differ: 3-year RFS 55 and 50% (RR 0.9, 95% CI 0.71–1.16;  $p=0.97$ ), 3-year OS 68 and 63% (RR 1.1, 95% CI 0.84–1.59;  $p=0.97$ ). Insufficient volume of adjuvant chemotherapy (<75% of the dose) significantly worsened long-term results (3-year OS 43 and 71%;  $p=0.002$ ).

**Conclusion.** The obtained data of a retrospective analysis did not reveal the advantages of any of the approaches provided that the surgical stage was performed in patients receiving POCT. To obtain more objective results, it is necessary to conduct randomized multicenter studies in the high volume centers, providing the necessary sample capacity, quality of diagnosis and treatment. Thus, the design of future studies should be based on the hypothesis of non-inferiority, which inevitably entails a significant increase in the required number of observations to obtain reliable sampling power.

**Keywords:** gastric cancer, locally advanced gastric cancer, comparison of the effectiveness of chemotherapy regimens, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, perioperative chemotherapy, FLOT regimen, XELOX/FOLFOX regimen

**For citation:** Semenov NN, Izrailov RE, Semenov NE, Zhukova LG, Feoktistova PS, Matvechuk DA, Khatkov IE. Comparison of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy with FLOT regimen and adjuvant chemotherapy with XELOX/FOLFOX regimen in patients with locally advanced gastric cancer: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):269–275. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202981

## Введение

Преимущества комбинированного лечения (КЛ) при местно-распространенном раке желудка (МРРЖ и РЖ) в настоящее время не вызывают сомнений. Наибольшее распространение получили 2 подхода: условные «европейский», базирующийся на 2 ключевых исследованиях MAGIC [1] и FLOT-4 [2], который предусматривает I этапом неoadъювантную химиотерапию

(НАХТ и ХТ), и «азиатский», основанный на результатах исследований CLASSIC [3], ACTS-GC [4], JCLASSIC-PII [5], при котором на I этапе выполняется хирургическое вмешательство с адъювантной ХТ (АХТ).

Расширение объема лимфодиссекции до D2 привело к значительному улучшению общей выживаемости (ОВ) в Японии [6–8], но воспроизвести этот результат в Европе не удалось [9–11].

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Семёнов Николай Евгеньевич** – канд. мед. наук, врач-хирург отд-ния высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: n.semenov@mknc.ru

**Семёнов Николай Николаевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии №1 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

**Израилов Роман Евгеньевич** – д-р мед. наук, рук. отд. высокотехнологичной хирургии и эндоскопии 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»

**Феоктистова Полина Сергеевна** – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». SPIN-код: 9638-4788; Author ID: 654495

**Матвейчук Данила Алексеевич** – хирург-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

**Хатков Игорь Евгеньевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. каф. факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

✉ **Nikolaj E. Semenov** – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: n.semenov@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-5543-199X

**Nikolai N. Semenov** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4691-7490

**Roman E. Izrailov** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-1935-869X

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

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

**Danila A. Matvechuk** – surgeon oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-8801-4903

**Igor E. Khatkov** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0002-4088-8118

Таблица 1. Результаты основных исследований эффективности ПОХТ при резектабельном РЖ  
Table 1. The results of the main studies of the effectiveness of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer

Исследование	Начало включения	Число пациентов, абс.	Режим	Длительность	Модалность ХТ	ОВ, %	p
ACTS-GC [4]	Октябрь 2001 г.	529	S-1	12 мес	АХТ	80,1 (3-летняя)	0,01
		530	Наблюдение			70,1 (3-летняя)	
CLASSIC [3]	Июнь 2006 г.	512	XELOX	8 курсов	АХТ	78,0 (5-летняя)	0,0001
		515	Наблюдение			69,0 (5-летняя)	
FNCLCC/FFCD	Ноябрь 1995 г.	113	Цисплатин + 5-фторурацил	3 курса	НАХТ	38,0 (5-летняя)	0,02
		111	Наблюдение			24,0 (5-летняя)	
MAGIC [1]	Июль 1994 г.	250	ECF	3+3 курса	ПОХТ	36,0 (5-летняя)	0,001
		253	Наблюдение			23,0 (5-летняя)	
FLOT [2]	Август 2010 г.	360	ECF/ECX	3+3 курса	ПОХТ	36,0 (5-летняя)	0,012
		356	FLOT	4+4 курса		58,0 (5-летняя)	

Это послужило поводом для изучения эффективности периоперационной ХТ (ПОХТ) в Великобритании (исследование MAGIC), результаты которого убедили в преимуществе ПОХТ по сравнению с только хирургическим лечением (ХЛ), так как 5-летняя ОВ увеличилась в 1,5 раза – с 23 до 36%. К преимуществам подхода с проведением на I этапе ХТ авторы отнесли перспективу уменьшения стадии заболевания, ранней эрадикации отдаленных микрометастазов, раннего уменьшения связанных с опухолью симптомов и оценки чувствительности опухоли к проводимому системному противоопухолевому лечению. В странах Азии добавление ХТ к ХЛ также оказалось эффективным, с той разницей, что приоритет в этапности отдал хирургии. Другой особенностью оказалось то, что использование монотерапии (S-1/тегафур) или двойных (XELOX) комбинаций в Азии демонстрировало не худшие результаты, чем использование тройных (ECF, FLOT) комбинаций в Европе (табл. 1).

Тем не менее, несмотря на проведенные исследования, до настоящего времени нет единого мнения в вопросе предпочтительной последовательности начального и последующих этапов КЛ у больных МРРЖ. Остается также вопрос, какие именно категории больных демонстрируют лучшие результаты при начале лечения с ХТ. В связи с этим нами проведено исследование, цель которого – сравнить в рамках ретроспективного анализа безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) у больных, получавших ПОХТ или АХТ по поводу МРРЖ.

### Цель исследования

Первичная: сравнить в рамках ретроспективного анализа 3-летнюю БРВ и ОВ у больных, получавших ПОХТ или АХТ по поводу МРРЖ.

Вторичная:

- оценить влияние на отдаленные результаты (БРВ и ОВ) интенсивности проведенной ПОХТ и АХТ;
- оценить соответствие клинического и морфологического стадирования у больных с первичным хирургическим лечением.

### Материалы и методы

**Пери(пред-)операционную терапию по схеме FLOT** получили 153 пациента. ПОХТ FLOT (доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup>; оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup>; кальция фолинат 200 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацил 2600 мг/м<sup>2</sup> инфузия 24 ч; интервал между курсами 2 нед) предусматривала проведение 4 курсов до операции и 4 курсов после нее или все 8 курсов до операции.

**Первичное ХЛ (ПХЛ) и затем АХТ в режиме XELOX** или FOLFOX получил 171 пациент. АХТ XELOX (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> и вечером начало приема капецитабина в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день, в 1–14-й дни; курс возобновлялся на 3-ю неделю) заключалась в проведении 6–8 курсов или 8–12 курсов ХТ в режиме FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup>; кальция фолинат 200 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацил 2600 мг/м<sup>2</sup> в день, инфузия 24 ч; интервал между курсами – 2 нед).

ХЛ выполняли в объеме, определенном предоперационной оценкой распространенности первичной опухоли, в соответствии с клиническими рекомендациями Японской ассоциации по лечению РЖ. Выбор хирургического доступа основывался на доступных данных 3 крупных рандомизированных исследований, подтвердивших онкологическую безопасность выполнения радикальных вмешательств лапароскопическим способом, в том числе при МРРЖ, которые по данным исследований KCLASS-02 (Южная Корея), CLASS-01 (Китай), JLSSG0901 (Япония) не увеличивали частоту локорегионарных и перитонеальных рецидивов, а также частоту послеоперационных осложнений [12–14]. Учитывая эти данные, а также наибольший в стране опыт ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» в выполнении радикальных минимально инвазивных операций по поводу РЖ, резекционные вмешательства выполнялись лапароскопическим способом. Лимфаденэктомия в объеме D2 выполнена у всех больных.

Сроки выполнения ХЛ составляли до 4 нед после завершения НАХТ. Начало АХТ – в течение 6 нед после ХЛ.

### Статистический анализ

В оценку включены все пациенты из регистра ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», которым проведено КЛ по поводу МРРЖ в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с 2016 по 2023 г. (324 больных).

В оценку не включали пациентов, получавших другие режимы ПОХТ (n=71), другие схемы, кроме XELOX/FOLFOX, в адьювантном режиме (n=53) и никакого адьювантного лечения по поводу II–III стадии РЖ (n=63).

Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics версии 26.

Непараметрические данные анализировали с использованием теста  $\chi^2$  или критерия Фишера в зависимости от количества наблюдений. Выживаемость рассчитывали методом Каплана–Мейера, различия оценивались log-rank-тестом; для медианы выживаемости указывали 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

БРВ исчислялась как время от начала любого варианта противоопухолевого лечения (для группы пациентов, которым начата НАХТ, – дата ее старта, а для пациентов, которым на I этапе выполнено хирургическое вмешательство, – дата операции) до прогрессирования заболевания, а ОВ – до даты смерти или последнего наблюдения.

Медиана времени наблюдения составила 40 мес.

### Характеристика пациентов

В табл. 2 представлены характеристики всех больных, включенных в исследование.

При оценке характеристик больных до начала лечения стало очевидно, что решение о начале НАХТ значимо чаще принималось у больных со статусом ECOG 1-2, клинической стадией cT4a-b, cN2-3 и, соответственно, III стадией и 4-м типом по Vormann. При принятии решения о начале

Таблица 2. Характеристика больных, включенных в оценку Table 2. Characteristics of patients included in the assessment			
Характеристика	FLOT пери-операционно (n=153)	XELOX/FOLFOX адьювантно (n=171)	p
<b>Клинические данные</b>			
Мужчины, абс. (%)	91 (59,5)	103 (60,2)	0,9
Возраст, лет	59,4 (25,1–78,0)	62,6 (32,8–81,2)	0,85
Статус ECOG, абс. (%)			
0	76 (54,7)	118 (69)	0,004
1	57 (37,3)	21 (12,3)	0,001
2	6 (3,9)	15 (8,8)	0,11
не известно	14 (9,2)	17 (9,9)	0,85
<b>Инструментальная диагностика</b>			
Стадия сТ, абс. (%)			
1	0 (0)	20 (11,7)	<0,001
2	16 (10,5)	37 (21,6)	0,007
3	73 (47,7)	82 (48)	0,82
4a	53 (34,6)	18 (10,5)	<0,001
4b	7 (4,6)	1 (0,6)	0,03
Стадия сN, абс. (%)			
0	12 (7,8)	60 (35,1)	<0,001
1	77 (50,3)	86 (50,3)	1
2	49 (32)	11 (6,4)	<0,001
3	11 (7,2)	1 (0,6)	<0,001
N1-3	141 (89,1)	98 (57,3)	<0,001
Клиническая стадия, абс. (%)			
I	1 (0,7)	41 (25,9)	<0,001
II	24 (16,8)	35 (22,2)	0,24
III	118 (82,5)	82 (53,6)	<0,001
Тип по Vormann, абс. (%)			
1	4 (3,1)	8 (4,6)	0,39
2	14 (9,2)	39 (22,8)	<0,001
3	83 (54,2)	82 (47,9)	0,26
4	16 (10,5)	6 (3,5)	0,01
не известно	36 (23,5)	36 (21)	–
Диагностическая лапароскопия + перитонеальный смыв, абс. (%)	128 (83,7)	98 (57,3)	<0,001
<b>Морфологическая диагностика</b>			
Гистологическая форма, абс. (%)			
аденокарцинома Gr 1-2	40 (26,1)	49 (28,7)	0,6
аденокарцинома Gr 3-4	67 (43,8)	88 (51,5)	0,18
перстневидноклеточный рак	36 (23,5)	28 (16,4)	0,12
не известно	10 (6,5)	6 (3,5)	–
HER2/неу положительный, абс. (%)	7/82 (8,5)	2/53 (3,4)	0,3
MSI, абс. (%)	6/68 (8,8)	4/34 (11,8)	0,7
CPS>10, абс. (%)	11/72 (15,3)	3/37 (8,1)	0,37
<b>Лабораторная диагностика</b>			
Анемия, степень, абс. (%)			
0	85 (55,6)	97 (56,7)	0,91
1	26 (17,2)	40 (23,1)	0,17
2	23 (15,0)	15 (8,8)	0,08
Отношение нейтрофилов/лимфоциты (медиана)	2,3	2,8	0,07
Альбумин >34, абс. (%)	114 (74,5)	123 (71,9)	0,62
РЗА>5 нг/мл, абс. (%)	11/46 (23,9)	2/22 (9,1)	0,2
CA 19-9>30 МЕ/мл, абс. (%)	9/53 (17,0)	1/18 (5,5)	0,28
<b>Примечание.</b> CPS – Комбинированная положительная оценка (Combined Positive Score), РЗА – раково-эмбриональный антиген, CA 19-9 – углеводный антиген CA 19-9.			

НАХТ диагностическая лапароскопия с перитонеальным смывом выполнялась значимо чаще. Интересно, что морфологические характеристики опухоли: степень дифференцировки, наличие перстневидноклеточного рака, наличие гиперэкспрессии HER2/неу, микросателлитной нестабильности, чувствительность к иммунотерапии (по Combined Positive Score) – не учитывались при выборе подхода. Не учитывались также лабораторные показатели, такие как

Таблица 3. Объем и тип хирургического вмешательства Table 3. Extent and type of surgery			
Характеристика	FLOT пери-операционно (n=153), абс. (%)	XELOX/FOLFOX адьювантно (n=171), абс. (%)	p
Оперированы	121 (79)	171 (100)	Не применимо
Тип операции			
гастрэктомия	69 (57)	70 (40,9)	0,008
дистальная резекция	49 (40,5)	94 (55)	0,02
проксимальная резекция	3 (2,5)	5 (2,9)	1
Хирургический способ			
открытый	31 (25,6)	52 (30,4)	0,43
лапароскопический	89 (73,6)	112 (65,5)	0,16
роботассистированный	1 (0,8)	5 (2,9)	0,4

Таблица 4. Морфологическое исследование удаленной опухоли Table 4. Morphological examination of the removed tumor			
Характеристика	FLOT пери-операционно (n=153)	XELOX/FOLFOX адьювантно (n=171)	p
Стадия (yp)T, абс. (%)			
1	14 (11,6)	16 (9,3)	0,56
2	21 (17,4)	34 (19,9)	0,65
3	41 (33,9)	69 (40,4)	0,27
4a	30 (24,8)	47 (27,5)	0,68
4b	5 (4,1)	4 (2,3)	0,5
Стадия (yp)N, абс. (%)			
0	47 (38,8)	53 (31)	0,21
1	21 (17,3)	48 (28,1)	0,04
2	28 (23,1)	33 (19,3)	0,47
3	22 (18,2)	36 (21,1)	0,56
N+	61 (50,4)	117 (68,4)	0,002
Морфологическая стадия, абс. (%)			
pCR	6 (6,5)	Не применимо	–
I	26 (19,4)	25 (14,7)	0,2
II	31 (23,1)	76 (44,7)	<0,001
III	56 (47,8)	69 (40,6)	0,9
Другие критерии			
V0	48 (44,4)	40 (30,3)	0,03
L0	47 (43,9)	39 (27,5)	0,03
Pn0	48 (44,4)	40 (30,3)	0,03
R0	107 (97,3)	141 (97,0)	1
Лимфатические узлы (среднее)			
пораженные	4,7	3,85	0,46
исследованные	35,4	30,5	0,44

уровень альбумина, гемоглобина или уровень опухолевых маркеров.

В целом можно отметить, что решение в пользу НАХТ принималось у заведомо более прогностически неблагоприятной группы по данным предоперационного обследования.

### Хирургическое лечение

Объем и тип хирургического вмешательства представлены в табл. 3.

Гастрэктомия достоверно чаще выполнялась у больных после НАХТ, что в ряде случаев соответствовало более распространенному по стенке желудка опухолевому процессу, более агрессивным морфологическим формам опухоли. В то же время мини-инвазивные вмешательства выполнялись с одинаковой частотой в обеих группах.

Из 153 пациентов, начинавших НАХТ, 32 (20,9%) больным не удалось провести ХЛ. Из них у 24 (66,7%) пациентов причиной послужило прогрессирование опухолевого процесса, у 8 (22%) на фоне лечения сохранились противопоказания к ХЛ ввиду исходной распространенности опухолевого процесса.

### Морфологическая оценка

При проведении морфологической оценки удаленной опухоли получены следующие результаты (табл. 4).

Рис. 1. Оценка БРВ по методу Каплана–Мейера у всех включенных в исследование больных.  
Fig. 1. Kaplan–Meier assessment of disease-free survival in all study patients.

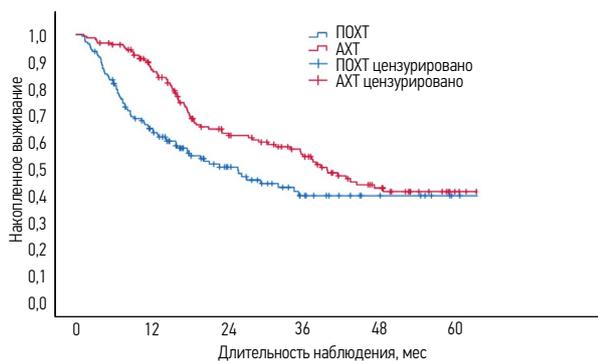


Рис. 2. Оценка ОВ по методу Каплана–Мейера у всех включенных в исследование больных.  
Fig. 2. Kaplan–Meier assessment of overall survival (OS) in all study patients.

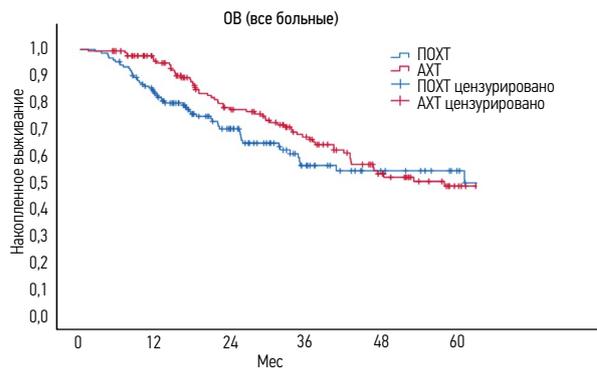


Рис. 3. Оценка БРВ по методу Каплана–Мейера у больных после КЛ.  
Fig. 3. Kaplan–Meier assessment of DFS in patients after combined modality treatment.

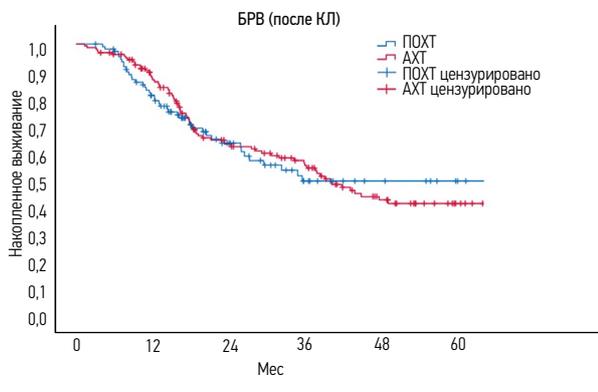
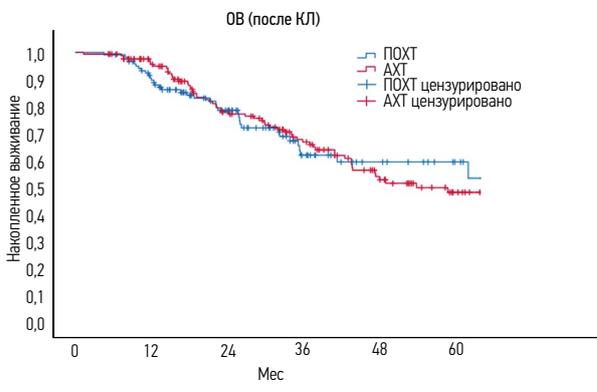


Рис. 4. Оценка ОВ по методу Каплана–Мейера у больных после КЛ.  
Fig. 4. Kaplan–Meier assessment of OS in patients after combined modality treatment.



Если при предоперационном стадировании группа ПОХТ была очевидно более неблагоприятной, то при исследовании удаленной опухоли стадии урТ встречались с равной частотой, а стадии N+ отмечались значительно чаще в группе с ПХЛ, что вновь поднимает вопрос о качестве предоперационного стадирования.

Лимфоваскулярная и периневральная инвазия также значительно чаще отмечалась при ПХЛ. Влияния на частоту R0 выбранная тактика не оказывала.

Лекарственный патоморфоз после проведенной НАХТ оценен у 92 (76%) больных (по Ryan). При оценке степени патоморфоза: 1-я степень (полный морфологический эффект) отмечена у 6 (6,5%) больных, 2-я степень (большая часть опухоли представлена фиброзом) у 40 (43,5%) больных, 3-я степень (слабый или отсутствие патоморфоза) у 46 (50%) больных.

### Результаты

Трехлетняя БРВ у всех включенных больных (intention-to-treat) составила 40% в группе НАХТ/АХТ, 55% в группе с ПХЛ (ОР 1,33, 95% ДИ 1,08–1,64;  $p=0,007$ ). Трехлетняя ОВ составила 56% в группе НАХТ/АХТ и 68% – в группе с ПХЛ (ОР 1,36, 95% ДИ 1,02–1,8;  $p=0,04$ ; рис. 1 и 2).

Таким образом, с учетом 20,1% больных без хирургического этапа, больные с периоперационным сценарием демонстрировали очевидно худшие результаты в сравнении с больными, которым I этапом выполнено ХЛ.

Оценивая группу больных, получивших КЛ (лекарственное – ЛЛ и ХЛ), получили следующие результаты.

В группе ПОХТ 3-летняя БРВ составила 50%, в группе с ПХЛ – 55% (ОР 0,9, 95% ДИ 0,71–1,16;  $p=0,97$ ; рис. 3), а ОВ – 63%, в группе с ПХЛ – 68% (ОР 1,1, 95% ДИ 0,84–1,59;  $p=0,97$ ; рис. 4).

При оценке результатов наглядно показано, что, несмотря на менее благоприятные начальные характеристики, проведение ПОХТ (при условии выполнения хирургического удаления опухоли) эффективно в равной степени подходу с ПХЛ.

Таблица 5. ОВ и БРВ в зависимости от объема ПОХТ  
Table 5. Overall and disease-free survival depending on the perioperative chemotherapy

Группа	Число пациентов, абс.	3-летняя БРВ, %	$p$	3-летняя ОВ, %	$p$
Общая группа					
75–100% дозы	242	55,0	0,44	66,0	0,74
<75% дозы	52	48,0		62,0	
АХТ					
75–100% дозы	134	58,0	0,04	71,0	0,002
<75% дозы	37	38,0		43,0	
ПОХТ					
75–100% дозы	106	47,0	0,18	57,0	0,008
<75% дозы	15	70,0		94,0	

### Влияние выполнения запланированного объема ПОХТ

При оценке объема проведенной ПОХТ у больных с выполненным ХЛ классический вариант (4 курса до и 4 после операции) проведен у 75 (62%) больных, все 8 курсов перед операцией проведены у 31 (25,6%), только 4 курса перед операцией проведено у 15 (12,4%) больных.

Из этих 15 больных послеоперационная ХТ не проводилась в связи с решением об отсутствии необходимости послеоперационного этапа у 7 больных, в связи с непереносимостью или тяжелыми послеоперационными осложнениями – у 4, у 1 больной диагностировано раннее прогрессирование и у 3 причину выяснить не удалось. Таким образом, все больные получили предоперационный этап лечения, и только 4 (5,3%) больным послеоперационный этап не проведен при наличии показаний.

АХТ в режиме XELOX проведена у 161 (94%) больного, у остальных 10 (6%) – в режиме FOLFOX. В достаточном объеме (для режима XELOX – 6–8 курсов, для FOLFOX – 8–12 курсов) АХТ

Таблица 6. Соответствие клинической и морфологической стадии у первично оперированных больных РЖ  
Table 6. Concordance of the clinical and morphological stage in primary operated patients with gastric cancer

Клиническая стадия	Число пациентов, абс.	Морфологическая стадия, абс.			Совпадение, %	Завышена, %	Занижена, %
		pl-a-b	plla-b	pllla-c			
cl	41	15	18	8	35,6	–	64,4
cIIa-b	35	6	17	12	48,6	17	34,4
cIII	81	4	39	38	46,9	53,1	–
cIVa	1	–	–	–	–	–	–

проведена у 134 (78,4%) больных. У остальных 37 (21,6%) причины неполного объема АХТ заключались в следующем: у 20 больных отмечено развитие побочных эффектов (6 – после гастрэктомии, остальные – после резекции желудка), у 6 больных на фоне проведения лечения отмечено прогрессирование заболевания, 1 больной умер от COVID-19 и у 10 причины остались неизвестны.

В рамках анализа отмечена тенденция: таблетированные формы фторпиримидинол после операции на желудке переносились хуже, чем парентеральное введение препаратов.

Мы рассматривали достаточным объемом ПОХТ проведение 6–8 курсов (т.е. 75–100% запланированного объема).

Таким образом, достаточный объем ПОХТ проведен у 106 (86,7%) больных, а АХТ – у 134 (78,4%) больных (ОР 0,57, 95% ДИ 0,33–0,99;  $p=0,044$ ).

Мы оценили влияние неполного объема ПОХТ на отдаленные результаты (из оценки удалены больные с ранним прогрессированием заболевания; табл. 5).

При оценке стало понятно, что в общей группе результаты интенсивности ХТ искажаются за счет больных, получавших ПОХТ. На это могло повлиять и малое число наблюдений в этой группе (большинство получали достаточный объем), и качество предоперационного стадирования.

В то же время в группе больных с ПХЛ и АХТ отчетливо продемонстрировано, что невозможность получить достаточный объем послеоперационной ХТ ведет к значительному ухудшению отдаленных результатов.

### Соответствие клинической и морфологической стадии у первично оперированных больных РЖ

Нами сопоставлены данные предоперационного и морфологического стадирования (табл. 6).

При оценке установлено, что у 64,4% пациентов с предполагаемой I стадией заболевания по результатам предоперационной оценки морфологическое исследование выявило местно-распространенный характер опухоли, что могло быть поводом для проведения предоперационной ХТ. В то же время в 8,6% случаев с клинической II–III стадией при морфологической оценке зарегистрирована I стадия, и поэтому проведение НАХТ могло быть избыточным.

### Обсуждение

Мультидисциплинарное лечение больных МРРЖ является общепринятым стандартом в мировой практике. При этом оптимальным хирургическим объемом считается выполнение одного из видов анатомической резекции желудка, позволяющей достичь чистоты краев резекции в сочетании с D2-лимфаденэктомией. Необходимость проведения предоперационной ХТ остается предметом дискуссий и показанием к новым клиническим исследованиям. Принципиально различия заключаются в применении адьювантной («азиатский» подход) или периоперационной («европейский» подход) схем ХТ.

С целью выяснить, возможна ли деэскалация режима ПОХТ (например, 3-компонентного режима FLOT до 2-компонентного XELOX/FOLFOX), нами ранее проведена ретроспективная оценка 333 больных, получавших 2- и 3-компонентные режимы ПОХТ [15]. Продemonстрировано, что использование 2-компонентных режимов ПОХТ значительно ухудшает отдаленные результаты (медиана ОВ не была достигнута для 3-компонентных

режимов и составила 25,1 мес для группы 2-компонентного режима;  $p=0,003$ ). Именно поэтому привлекательная идея об использовании менее агрессивных режимов в ПОХТ, вероятно, не может быть применена.

Клинические рекомендации Минздрава России не ограничивают врачей в выборе I этапа лечения: «у пациентов с диагнозом РЖ проведение КЛ доступно по одному из вариантов:

- 1) при  $cT \geq 2N$  любое M0 – ПОХТ;
- 2) в случае начала лечения с R0 оперативного вмешательства и pT любое N1–3M0, pT4N0M0 или pT3N0M0 при наличии одного или нескольких негативных факторов прогноза (низкодифференцированная опухоль, лимфоваскулярная, периневральная инвазия, возраст старше 50 лет, лимфодиссекция <D2, исследовано менее 15 лимфоузлов) – рекомендовано проведение АХТ» [16].

В связи с этим мы предприняли попытку оценить результаты обоих подходов у российской популяции больных МРРЖ.

Как и в любом ретроспективном исследовании, трудно ожидать равномерного распределения больных по прогностическим признакам. Так и в нашей оценке, отражающей подходы врачей к тактике лечения, прогностически неблагоприятным больным на I этапе преимущественно проводили химиотерапию.

Не удалось выполнить радикального удаления опухоли желудка после проведения НАХТ у 20,9% больных. Для сравнения: в исследовании MAGIC [1] эта цифра составила 30,7%; в исследовании FLOT-4 [2] в группе, получавшей ECX, – 13%, а в группе, получавшей FLOT, – 7%; в исследовании FNCLCC/FFCD [10] – 7,1%.

Высокая частота невыполнения ХЛ после НАХТ, на наш взгляд, связана с тем, что большинству больных с неблагоприятным прогнозом на I этапе предпочитали проводить ЛЛ. В то же время нельзя не отметить, что результаты предоперационного обследования не в полной мере отражали истинную распространенность заболевания. Так, по нашим данным, у первично оперированных больных клиническая и морфологические II–III стадии совпадали только в 30–40% случаев, а у 8,6% пациентов отмечалась миграция стадии до I, что могло быть причиной избыточного проведения ХТ в группе НАХТ.

Однако, несмотря на условность и субъективность предоперационного обследования и оценки состояния больного, в случае удаления опухоли после предоперационного ЛЛ отдаленные результаты в этой группе пациентов не различались в сравнении с больными, получившими ПХЛ.

Вероятно, недостаточное число наблюдений и отсутствие рандомизации не позволили продемонстрировать преимущество проведения предоперационной ХТ, результаты которой были не хуже вопреки плохому прогнозу с учетом предоперационной оценки. Отмечено также более редкое наличие факторов негативного прогноза (N+ и наличие лимфоваскулярной и периневральной инвазии) при морфологическом исследовании у больных с проведенной НАХТ. Тем не менее с учетом «выравнивания» групп (по патоморфологической стадии) по результатам послеоперационного патоморфологического исследования данная гипотеза требует дальнейшего уточнения.

С учетом полученных данных о равноценности ПОХТ и АХТ имеет смысл рассмотреть потенциальные преимущества и недостатки обоих подходов.

Показано, что при проведении предоперационной ХТ суммарная доза и число курсов достигают 100% от запланированного.

В то же время деэскалация до XELOX/FOLFOX режима FLOT приводит к значительному ухудшению отдаленных результатов [12]. Проведение ПОХТ в режиме FLOT очевидно требует гораздо больших расходов, чем АХТ [необходимость установки внутривенного порта и использования сопутствующих расходных материалов (игл, помп или перфузоров), а также 2 койко-дня в круглосуточном стационаре], в ряде случаев необходимо использование Г-КСФ для профилактики нейтропении, использование доцетаксела). В то же время при первичной операции у нас есть адекватное стадирование по TNM, обоснованные показания для назначения АХТ, возможность использования амбулаторного режима и управляемая токсичность.

Вместе с тем недостаточно определенными остаются адекватное число курсов АХТ (согласно рекомендациям – 8 курсов), необходимость добавления оксалиплатина, влияние на отдаленные результаты вынужденного снижения доз цитостатиков.

Таким образом, при проведении ретроспективной оценки отдаленных результатов предоперационной ХТ или ПХЛ нам не удалось установить преимущества какого-либо подхода, при всех условиях, свойственных ретроспективным исследованиям. Качество дооперационного стадирования очевидно выступает краеугольным камнем как на этапе определения лечебной тактики в каждом конкретном случае, так и в планировании будущих проспективных рандомизированных исследований. Проведенный ретроспективный анализ четко указывает на высокую частоту миграции стадии, что, безусловно, компрометирует результаты лечения и не позволяет делать достоверных выводов о влиянии тех или иных элементов лечения на исход и прогноз заболевания. Необходимо дальнейшее улучшение и стандартизация протоколов дооперационного инструментального обследования больных РЖ, с четкой детализированной фиксацией характеристик опухоли, лимфатических узлов, отдаленных метастазов, с перспективой применения алгоритмов искусственного интеллекта, что позволит проводить многофакторный анализ данных, качественные исследования и в результате также выявить подгруппы пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от применения периоперационного подхода с разработкой персонализированных клинических рекомендаций.

## Заключение

Исходя из полученных результатов, можно сделать следующие выводы:

- данные ретроспективного анализа не позволили выявить преимуществ какого-либо из подходов при условии выполнения хирургического этапа у больных, получавших ПОХТ;
- для получения более объективных результатов необходимо провести рандомизированные многоцентровые исследования в условиях референсных центров, обеспечивающие необходимую мощность выборки, качество диагностики и лечения;

- необходимо улучшать качество предоперационной оценки распространенности заболевания за счет создания и применения детализированных информационных систем для сбора, фиксации и многофакторного анализа данных в едином стандартизированном формате с применением алгоритмов искусственного интеллекта;
- дизайн будущих исследований должен основываться на гипотезе отсутствия преимущества (non-inferiority), что неминуемо влечет за собой значительное увеличение необходимого числа наблюдений для получения достоверной мощности выборки.

**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

- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):11-20. DOI:10.1056/NEJMoa055531
- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
- Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9813):315-21. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61873-4
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810-20. DOI:10.1056/NEJMoa072252
- Fuse N, Bando H, Chin K, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin after D2 gastrectomy in Japanese patients with gastric cancer: A phase II study. *Gastric Cancer*. 2017;20(2):332-40. DOI:10.1007/s10120-016-0606-4
- Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery and its limits for radicality. *World J Surg*. 1987;11(4):418-26. PMID:3630186
- Nakajima T, Nishi M. Surgery and adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 1989;36(2):79-85. PMID:2659483
- Sasako M, Sano T, Katai H, Maruyama K. Radical surgery. In: Sugimura T, Sasako M, eds. *Gastric cancer*. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2069-77. DOI:10.1200/JCO.2004.08.026
- Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J Cancer*. 1999;79(9-10):1522-30. PMID:10188901
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(12):908-14. PMID:10089184
- Son SY, Hur H, Hyung WJ, et al. Korean Laparoendoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: 5-year outcomes of the KLASS-02 randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022;157(10):879-86. DOI:10.1001/jamasurg.2022.2749
- Huang C, Liu H, Hu Y, et al. Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (CLASS) Group. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: Five-year outcomes from the CLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022;157(1):9-17. DOI:10.1001/jamasurg.2021.5104
- Etoh T, Ohyama T, Sakuramoto S, et al. Japanese Laparoscopic Surgery Study Group (JLSSG). Five-year survival outcomes of laparoscopy-assisted vs open distal gastrectomy for advanced gastric cancer: The JLSSG0901 randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2023;158(5):445-54. DOI:10.1001/jamasurg.2023.0096
- Semenov N, Dalgatov K, Izrailov R, Zhukova L. FLOT compared to FOLFOX/XELOX as a neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer. Experience of two clinics. *J Clin Oncol*. 2024;42 (Suppl. 3):361. DOI:10.1200/JCO.2024.42.3\_suppl.361
- Рак желудка. Клинические рекомендации. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1). Ссылка активна на 05.07.2024 [Rak zheludka. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1). Accessed: 05.07.2024 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received: 26.08.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Периоперационная химиотерапия и морфологический ответ в лечении рака желудка

Н.М. Киселев<sup>1,2</sup>, С.А. Климин<sup>1,2</sup>, Я.И. Колесник<sup>1,2</sup>, Р.С. Кокорин<sup>1,2</sup>, Э.А. Ашимов<sup>1,2</sup>, В.Ю. Елагина<sup>1</sup>, И.С. Шумская<sup>1,2</sup>, В.Е. Загайнов<sup>1,2</sup>, С.В. Гамаюнов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

## Аннотация

**Цель.** Проанализировать результаты комбинированного лечения пациентов с целью поиска предикторов лечебного патоморфоза, оценки влияния лекарственной терапии на непосредственные и отдаленные результаты лечения, выявления других факторов, статистически достоверно влияющих на результаты лечения.

**Материалы и методы.** В анализ включены 119 пациентов, которым проведена периоперационная химиотерапия в сочетании с оперативным пособием в 2023 г. на базе ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. Настоящее исследование представляло собой два блока: выявление взаимосвязей между анализируемыми параметрами и патоморфологическим ответом, развитием послеоперационных осложнений; анализ общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ). В анализе номинальных показателей I этапом использовался  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера. Вторым этапом при достижении статистической значимости для переменных с двумя уровнями фактора рассчитывались сила связи – V Крамера по шкале Rea&Parker, отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ДИ), для переменных с более чем двумя факторами выполнялся post-hoc-анализ с поправкой на множественные сравнения Бенджамини–Хохберга. Все количественные показатели в публикуемой выборке имеют распределение, отличное от нормального. Мера центральной тенденции – медиана с 25 и 75-м перцентилем. При сравнении двух групп количественных показателей использовался критерий Манна–Уитни, при сравнении большего числа групп – Краскела–Уоллиса с post-hoc-анализом критерием Данна (при достижении статистически значимых различий на I этапе).

**Результаты.** При анализе связи между неoadъювантной полихимиотерапией (НАПХТ) по схеме FLOT и наличием ответа (TRG I–II) выявлено отсутствие респондентов в подгруппе получивших НАПХТ по отличному от FLOT схемам ( $p=0,019$ ). У пациентов с I стадией заболевания сравнительно больше частота ответов на лечение в сравнении с  $\geq$ III стадией заболевания (post-hoc  $p$ -value 0,006). В группе респондентов отмечено меньшее число пациентов с метастатически пораженными лимфатическими узлами по сравнению с группой, не ответившей на проведенное лечение, – 8,7 и 91%, результат является статистически значимым ( $p$ -value < 0,001). Наличие ответа (TRG I–II) статистически значимо уменьшает шанс позитивных лимфоузлов в 7,30 раза – отношение шансов 0,137 (95% ДИ 0,044–0,421). При проведении подгруппового анализа медиана возраста пациентов с осложнениями I–IIIa типов по Clavien–Dindo статистически значимо меньше в сравнении с осложнениями IIIb–V типов. Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между дифференцировкой опухоли и наличием ответа на проведенное лечение ( $p=0,3$ ). При анализе ОВ отмечалось статистически значимое увеличение рисков наступления летального исхода при увеличении количества послеоперационных дней на 1 в 1,134 раза, или на 13,4% ( $p=0,004$ ). Увеличение количества метастатических лимфатических узлов на 1 повышало риск летального исхода в 1,091 раза, или на 9,1% ( $p=0,017$ ). При анализе БРВ выявлено статистически значимое увеличение рисков наступления прогрессии при увеличении степени лечебного патоморфоза по Mandard на 1-й степени (начиная с I) в 1,423 раза, или на 42,3% ( $p=0,042$ ), увеличение степени рN-статуса на 1 (начиная с N1) в 1,290 раза, или на 29,0% ( $p=0,011$ ), увеличении количества послеоперационных дней на 1 в 1,099 раза, или на 9,9% ( $p=0,025$ ). При анализе ОВ подгруппы, получившей адъювантную полихимиотерапию (АПХТ), отмечалось статистически значимое увеличение рисков наступления летального исхода при увеличении количества метастатических узлов на 1 в 1,087 раза, или на 8,7% (95% ДИ 1,009–1,172;  $p=0,029$ ). При анализе БРВ подгруппы получивших АПХТ отмечалось статистически значимое увеличение рисков наступления прогрессии при увеличении степени рN-статуса на 1 (начиная с N1) в 1,252 раза, или на 25,2% ( $p=0,040$ ). При определении влияния АПХТ на ОВ и БРВ методом регрессии Кокса не получено статистически значимых результатов. Однако, учитывая  $p$ -value, приближенное к 0,05, величину коэффициента регрессии и большую часть 95% ДИ (<1), можно предположить, что проведение АПХТ уменьшает риски наступления летального исхода и прогрессии заболевания, а для достижения статистически значимых результатов требуются большее количество и время наблюдений, количество исходов.

**Заключение.** Проведение периоперационной терапии в режиме FLOT ассоциировано с большим количеством лечебных патоморфозов 1 и 2-й степени у пациентов с ранней стадией заболевания в сравнении с распространенными формами заболевания. Не выявлено влияния дифференцировки опухоли, ее гистологического подтипа на степень патоморфоза. Периоперационная химиотерапия не увеличивает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений. Метастатическое поражение лимфатических узлов достоверно ухудшает ОВ и БРВ, в группе пациентов с 1–2-й степенью патоморфоза частота метастатического поражения лимфоузлов меньше в сравнении с пациентами с 3–5-й степенью патоморфоза. Не получено однозначных данных о необходимости проведения АПХТ при наличии или отсутствии патоморфоза, однако с большей долей вероятности можно предположить, что проведение АПХТ уменьшает риски наступления летального исхода и прогрессии заболевания.

**Ключевые слова:** рак желудка, химиотерапия, патоморфоз, морфологический ответ, периоперационная химиотерапия, неoadъювантная полихимиотерапия, режим FLOT

**Для цитирования:** Киселев Н.М., Климин С.А., Колесник Я.И., Кокорин Р.С., Ашимов Э.А., Елагина В.Ю., Шумская И.С., Загайнов В.Е., Гамаюнов С.В. Периоперационная химиотерапия и морфологический ответ в лечении рака желудка. Современная Онкология. 2024;26(3):276–283. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202978

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Климин Сергей Андреевич** – ассистент каф. онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики им. проф. Н.Е. Яхонтова ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-онколог 2-го онкологического отд-ния абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. E-mail: kliminsergey7@gmail.com; SPIN-код: 5391-1897

**Киселев Николай Михайлович** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПИМУ, зав. 2-м онкологическим отд-нием абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. SPIN-код: 6113-0956

✉ **Sergei A. Klimin** – Assistant, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: kliminsergey7@gmail.com; ORCID: 0009-0009-7832-7728

**Nikolai M. Kiselev** – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0002-9202-1321

# Perioperative chemotherapy and morphological response in the treatment of gastric cancer: A retrospective study

Nikolai M. Kiselev<sup>1,2</sup>, Sergei A. Klimin<sup>1,2</sup>, Yan I. Kolesnik<sup>1,2</sup>, Roman S. Kokorin<sup>1,2</sup>, Erkin A. Ashimov<sup>1,2</sup>, Victoria Yu. Elagina<sup>1</sup>, Irina S. Shumskaya<sup>1,2</sup>, Vladimir E. Zagainov<sup>1,2</sup>, Sergey V. Gamayunov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia

## Abstract

**Aim.** To analyze the treatment (8 cycle FLOT + surgery) to search for predictors of tumor pathomorphosis, assess the impact of chemotherapy on treatment results, and identify other factors that significantly influence treatment results.

**Materials and methods.** Included 119 patients who underwent perioperative chemotherapy (FLOT) in combination with surgery in 2023 on the basis of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. This study consisted of two blocks: Identification of relationships between the analyzed parameters and the pathomorphological response, the development of postoperative complications. Analysis of overall and disease-free survival (DFS). In the analysis of nominal indicators, the first step was to use  $\chi^2$  Pearson and Fisher's exact test. At the second stage, when statistical significance was achieved, the strength of the relationship was calculated for variables with two levels of the factor – Cramer's V on the Rea & Parker scale, odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI), for variables with more than two factors, post-hoc analysis was performed with Benjamini–Hochberg correction for multiple comparisons. All quantitative indicators in the published sample have a distribution other than normal. The measure of central tendency is the median with 25th and 75th percentiles. When comparing two groups of quantitative indicators, the Mann–Whitney test was used; when comparing a larger number of groups, the Kruskal–Wallis test was used with post-hoc analysis using the Dunn test (if statistically significant differences were achieved at the first stage).

**Results.** Analyzing the relationship between neo-adjuvant chemotherapy according to the FLOT regimen and the presence of response (TRG I–II), there was a lack of respondents in the subgroup who received neo-adjuvant chemotherapy according to regimens other than FLOT ( $p=0.019$ ). Patients with stage I disease have a comparatively higher response rate to treatment compared with patients with  $\geq$  stage III disease (post-hoc  $p$ -value=0.006). In the group of respondents there are fewer patients with positive lymph nodes compared to the group that did not respond to treatment (8.7% and 91%), the result is statistically significant ( $p$ -value <0.001). The presence of a response (TRG I–II) statistically significantly reduces the chance of positive tests by 7.30 times – OR 0.137 (95% CI 0.044–0.421). When conducting a subgroup analysis, the median age of patients with complications of types I–IIIa by Clavien–Dindo is statistically significantly lower compared to complications of types IIIb–V. There was no statistically significant relationship between tumor differentiation and response to treatment ( $p=0.3$ ). When analyzing overall survival, there was a statistically significant increase in the risk of death with an increase in the number of postoperative days by 1 by 1.134 times or 13.4% ( $p=0.004$ ). An increase in the number of metastatic lymph nodes by 1 increased the risk of death by 1.091 times or 9.1% ( $p=0.017$ ). When analyzing DFS, a statistically significant increase in the risk of progression was revealed with an increase in the degree of pathomorphosis according to Mandard by 1 degree (starting from I) by 1.423 times or by 42.3% ( $p=0.042$ ), an increase in the degree of pN-status by 1 (starting from N1) by 1.290 times or by 29.0% ( $p=0.011$ ), an increase in the number of postoperative days by 1 by 1.099 times or by 9.9% ( $p=0.025$ ). When analyzing the overall survival of the subgroup who received adjuvant chemo, there was a statistically significant increase in the risk of death in the subgroup of patients with adjuvant chemo with an increase in the number of metastatic nodes by 1 by 1.087 times or by 8.7% (95% CI 1.009–1.172;  $p=0.029$ ). When analyzing DFS of the subgroup who received adjuvant chemo, there was a statistically significant increase in the risk of progression in the subgroup of patients who received adjuvant chemo with an increase in the degree of pN status by 1 (starting from N1) by 1.252 times or 25.2% ( $p=0.040$ ). When determining the effect of adjuvant chemo on overall survival and DFS using the Cox regression method, no statistically significant results were obtained. However, taking into account the  $p$ -value close to 0.05, the regression coefficient and most of the 95% CI (less than 1), it can be assumed that conducting adjuvant chemo reduces the risks of death and disease progression, and to achieve statistically significant results, a larger number of and observation time, number of outcomes.

**Conclusion.** Neo-adjuvant FLOT is associated with a large number of TRG I–II in patients with an early stage of the disease in comparison with advanced forms of the disease. There was no effect of tumor differentiation or its histological subtype on the degree of TRG. Perioperative chemotherapy does not increase the incidence or severity of postoperative complications. Metastatic lesions of the lymph nodes significantly worsen overall survival and DFS; in the group of patients with TRG grade I–II, the frequency of metastatic lymph node lesions is lower compared to patients with TRG III–V. There is no significant data on the need for adjuvant chemo in the presence or absence of pathomorphosis, however, it can be assumed that performing adjuvant chemo reduces the risks of death and disease progression.

**Keywords:** gastric cancer, chemotherapy, pathomorphosis, morphological response, perioperative chemotherapy, neoadjuvant polychemotherapy, FLOT regimen

**For citation:** Kiselev NM, Klimin SA, Kolesnik Yal, Kokorin RS, Ashimov EA, Elagina VYu, Shumskaya IS, Zagainov VE, Gamayunov SV. Perioperative chemotherapy and morphological response in the treatment of gastric cancer: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):276–283. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202978

## Информация об авторах / Information about the authors

**Колесник Ян Игоревич** – ассистент каф. факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-онколог 2-го онкологического отд-ния абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. SPIN-код: 9540-8042

**Кокорин Роман Сергеевич** – аспирант каф. факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-онколог 2-го онкологического отд-ния абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО НОКОД

**Ашимов Эркин Абдиманович** – ассистент каф. факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-онколог 2-го онкологического отделения абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. SPIN-код: 9550-4429

**Yan I. Kolesnik** – Assistant, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0002-7959-1813

**Roman S. Kokorin** – Graduate Student, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0009-0009-6294-3462

**Erkin A. Ashimov** – Assistant, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-3313-0285

## Введение

Рак желудка занимает 5-е место по распространенности среди онкологических заболеваний в мире, ежегодно диагностируется более 1 млн новых случаев, показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) составляют 32% [1, 2]. «Золотым стандартом» лечения остается комбинация оперативного пособия с периоперационной химиотерапией (ХТ). Применение такого комбинированного подхода в сочетании с совершенствованием подходов к хирургическому лечению и его анестезиологическому сопровождению улучшили прогноз и снизили количество осложнений у пациентов [3, 4]. Преимуществами периоперационной ХТ являются системное воздействие, локальный контроль, снижение риска отдаленного метастазирования [5–8]. Безусловно, на прогноз влияют и другие факторы, такие как этническая принадлежность [9], стадия TNM [10–12], обеспечение R0-статуса операции, адекватный объем лимфодиссекции [13–15], локализация опухоли [16, 17], гистологический подтип опухоли и генетические особенности пациентов [18, 19]. Ответ опухоли на предоперационное лечение, проявляющийся лечебным патоморфозом, может влиять на отдаленные результаты лечения [20]. Оценка ответа на лечение проводится как клинически с применением инструментальных методов обследований и шкал, так и патоморфологически. В настоящее время для гистопатологической оценки опухолевого ответа на лечение при раке желудка используются две системы классификации: первая описана А. Mandard [21] и соавт. в 1994 г. [21] и вторая – К. Becker и соавт. в 2003 г. [22].

Согласно шкале оценки регрессии опухоли TRG по Mandard: TRG I означает полную регрессию с отсутствием остаточных опухолевых клеток и фиброза, распространяющегося через различные слои стенки желудка; TRG II характеризуется наличием редких остаточных раковых клеток, рассеянных в полях фиброза, в то время как фиброз является доминирующим; TRG III отличается увеличением количества остаточных раковых клеток; TRG IV показывает остаточные раковые клетки, преобладающие над фиброзом, в то время как TRG V связан с отсутствием гистологического ответа на ХТ и отсутствием регрессивных изменений. Соответственно, пациенты с TRG I–II считаются хорошо отреагировавшими на проведенное лечение, являясь «респондентами», в то время как пациенты с TRG III–V недостаточно отреагировали на ХТ, являясь «нереспондентами».

По данным К. Becker и соавт., TRG I–II ассоциировался с более ранними патоморфологическими стадиями уРТ и урН и лучшими показателями выживаемости без прогрессии по сравнению с пациентами с TRG III–V, без существенного влияния на ОВ. Пациенты с TRG I–II имели схожую частоту рецидивов по сравнению с TRG III–V (20% против 42%;  $p=0,111$ ). В группе TRG I–II локорегионарных рецидивов не наблюдалось. Пациенты в группе TRG III–V имели достоверно более высокий риск метастазирования (46% против 20%;  $p=0,001$ ). Улучшение выживаемости без прогрессии наблюдалось через 36 мес у пациентов с TRG I–II по сравнению с TRG III–V (81% против 47%;  $p=0,041$ ). Достоверной разницы в 3-летней ОВ не наблюдалось (92% против 55%;  $p=0,054$ ). При проведении

многофакторного анализа установлено, что стадия рТ является независимым прогностическим фактором ( $p=0,024$ ) [23].

По различным данным, частота TRG I–II при проведении неoadъювантного этапа лечения составляет 17–28,6% [24–27].

## Материалы и методы

В настоящий анализ включены 119 пациентов, которым проведена периоперационная ХТ в сочетании с оперативным пособием в 2023 г. на базе ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. Исследование направлено на выявление взаимосвязей между анализируемыми параметрами и патоморфологическим ответом, развитием послеоперационных осложнений, а также на анализ ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ).

В связи с недостаточным временем наблюдения и малым количеством исходов не достигнута медиана выживаемости, что делает метод оценки Каплана–Мейера менее информативным. По этой причине в качестве инструмента для оценки выживаемости выбрана регрессия Кокса. С целью увеличения количества наблюдений при анализе параметров с множеством факторов (>3) в ряде случаев выполнен подгрупповой анализ.

## Статистическая обработка

В анализе номинальных показателей I этапом использовался  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера. Вторым этапом при достижении статистической значимости для переменных с двумя уровнями фактора рассчитывались сила связи – V Крамера по шкале Rea&Parker, отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), для переменных с более чем двумя факторами выполнялся post-hoc-анализ с поправкой на множественные сравнения Бенджамини–Хохберга.

Все количественные показатели в публикуемой выборке имеют распределение, отличное от нормального. Мера центральной тенденции – медиана с 25 и 75-м процентилями. При сравнении двух групп количественных показателей использовался критерий Манна–Уитни, при сравнении большего числа групп – Краскела–Уоллиса с post-hoc-анализом критерием Данна (при достижении статистически значимых различий на I этапе).

В анализе ОВ наступлением исхода считалась смерть от любой причины, цензурирование наблюдений – отсутствие исхода до окончания интервала наблюдения. В анализе БРВ наступление исхода расценивалось как возникновение прогрессии или рецидива заболевания, цензурирование наблюдений по тому же принципу, что и в ОВ. В расчетах ОВ и БРВ из выборки исключены пациенты с летальным исходом на госпитальном этапе.

С целью оценки выживаемости использовалась модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса) с расчетом отношения рисков (ОР) и 95% ДИ. Модели со статистически значимыми результатами однофакторного регрессионного анализа рассматривались для включения в многофакторную регрессионную модель. Значение базового риска наступления исхода выбрано для интервала в 12 мес в связи с небольшим периодом наблюдения.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Елагина Виктория Юрьевна** – ординатор каф. госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО ПИМУ

**Шумская Ирина Сергеевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики им. проф. Н.Е. Яхонтова ФГБОУ ВО ПИМУ, нач. химиотерапевтической службы стационара №1 ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. SPIN-код: 4162-6164

**Загайнов Владимир Евгеньевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-онколог ГАУЗ НО НИИКО НОКОД, гл. внештатный трансплантолог Минздрава Нижегородской области. SPIN-код: 6477-0291

**Гамаюнов Сергей Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики им. проф. Н.Е. Яхонтова ФГБОУ ВО ПИМУ, глав. врач ГАУЗ НО НИИКО НОКОД. SPIN-код: 9828-9522

**Victoria Yu. Elagina** – Resident, Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0009-0000-8500-6142

**Irina S. Shumskaya** – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-4295-1843

**Vladimir E. Zagainov** – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0002-5769-0378

**Sergey V. Gamayunov** – D. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0002-0223-0753

Таблица 1. Общая характеристика выборки Table 1. General characteristics of the sample	
Параметр	Абс. (%) / Ме (25; 75%)
Пол	
Мужчины	72 (61)
Женщины	47 (39)
Возраст, лет	66 (60,5; 71,0)
cT	
2	9 (7,6)
3	66 (55)
4a	38 (32)
4b	6 (5,0)
cN	
0	56 (47)
1	48 (40)
2	15 (13)
cM	
0	113 (95)
1	6 (5)
cStage	
I	6 (5)
IIa	3 (2,5)
IIb	48 (40)
III	51 (43)
IVa	5 (4,2)
IVb	6 (5)
Степень дифференцировки	
G1	36 (30)
G2	12 (10)
G3	43 (36)
Перстневидноклеточный	28 (24)
Осложнения основного заболевания (предоперационные)	
Нет	96 (81)
Кровотечение из опухоли	11 (9,2)
Стеноз выходного отдела желудка	11 (9,2)
Кровотечение из опухоли + стеноз выходного отдела желудка	1 (0,8)

Таблица 1 (Продолжение). Общая характеристика выборки Table 1. (Continuance). General characteristics of the sample	
Параметр	Абс. (%) / Ме (25; 75%)
Схема ХТ	
FLOT	106 (89)
FOLFOX	5 (4,2)
XELOX	8 (6,7)
Время между последним курсом ХТ и операцией, нед	
<6	55 (46)
>6	64 (54)
Объем операции	89 (75)
Гастрэктомия	
Дистальная субтотальная резекция желудка	15 (13)
Расширенный объем	15 (13)
Доступ	
Лапароскопический	10 (8,4)
Открытый	109 (92)
Объем лимфодиссекции	
D2	4 (3,4)
D2+	115 (97)
Время операции, мин	220,0 (195,0; 265,0)
Объем кровопотери	150,0 (100,0; 200,0)
Послеоперационные осложнения (Clavien–Dindo)	
0	103 (87)
I	1 (0,8)
II	3 (2,5)
IIIa	1 (0,8)
IIIb	7 (5,9)
V	4 (3,4)
Длительность послеоперационного периода, дни	8,0 (7,0; 9,0)
Границы резекции	
R0	118 (99)
R1	1 (0,8)

Таблица 1 (Окончание). Общая характеристика выборки Table 1. (End). General characteristics of the sample	
Параметр	Абс. (%) / Ме (25; 75%)
Лечебный патоморфоз по Mandard	
I	16 (13)
II	18 (15)
III	33 (28)
IV	34 (29)
V	18 (15)
Ответ на НАПХТ (TRG I–II)	
Да	34 (29)
Нет	85 (71)
Количество исследованных л/у	22,0 (18,0; 29,5)
Количество метастатических л/у	0,0 (0,0; 3,0)
pN	
0	73 (61)
1	6 (5,0)
2	3 (2,5)
3a	2 (1,7)
3b	35 (29)
Адьювантная ХТ	
Да	102 (86)
Нет	17 (14)
Завершенная периоперационная ХТ (8 курсов)	
Да	79 (77)
Нет	23 (23)
Синхронный рак	
Да	2 (1,7)
Нет	117 (98)
Метахронный рак	
Да	7 (5,9)
Нет	117 (98)

Статистически значимым считали результат при показателе  $p < 0,05$ . Анализ проведен при использовании программной среды вычислений с открытым исходным кодом – R в IDE RStudio, версия 2024.04.2+764 (Posit Software, PBC).

Исследованные параметры и общая характеристика выборки представлены в табл. 1.

### Результаты

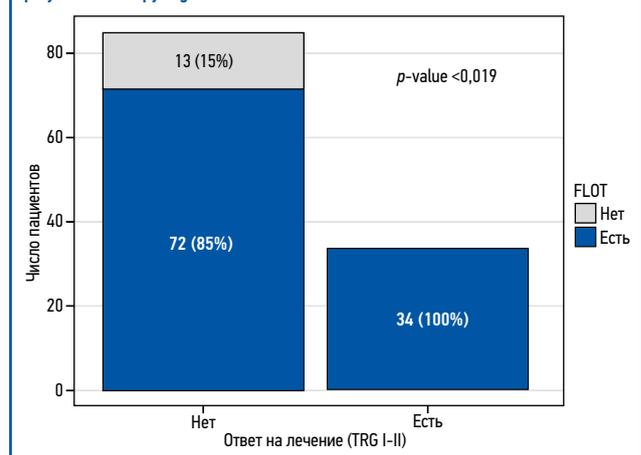
По результатам статистического исследования выявлен ряд следующих различий и зависимостей.

1. При анализе связи между неoadьювантной полихимиотерапией (НАПХТ) и наличием ответа (TRG I–II) выявлено отсутствие респондентов в подгруппе получавших НАПХТ по отличному от FLOT схемам. Различие статистически значимое ( $p = 0,019$ ), имеет среднюю степень связи (V Крамера 0,222), расчет ОШ невозможен в связи с отсутствием респондентов в подгруппе (рис. 1). Вероятно, такой результат обусловлен сравнительно малым числом пациентов, получавших отличные от FLOT схемы (14 пациентов).

2. По результатам проведенного анализа у пациентов с I стадией заболевания отмечена сравнительно большая частота ответов на лечение в сравнении с IV стадией заболевания (post-hoc  $p$ -value 0,006); табл. 2.

3. В ходе проведенного исследования выявлено, что в группе респондентов меньшее число пациентов с метастатически пораженными лимфоузлами (л/у) по сравнению с группой, не ответившей на проведенное лечение: 8,7 и 91% соответственно ( $p < 0,001$ ). Данное различие имеет среднюю степень связи (V Крамера 0,349). В настоящей выборке по результатам исследования наличие ответа (TRG I–II) статистически значимо уменьшает шанс выявления метастатически измененных

Рис. 1. Соотношение между числом респондентов и схемой НАПХТ.  
Fig. 1. Correlation between respondents' response to treatment and neoadjuvant polychemotherapy regimen.



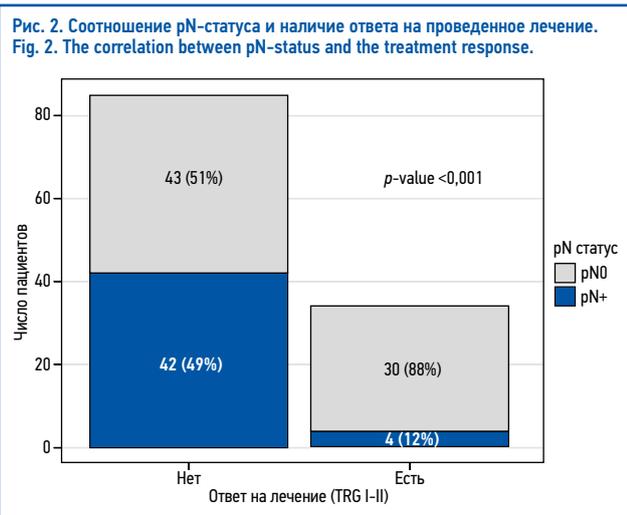
л/у в 7,3 раза – ОШ 0,137 (95% ДИ 0,044–0,421); рис. 2. Описанный результат можно проследить в диаграмме рассеяния, в которой представлена корреляция между общим количеством исследованных л/у и позитивных относительно группы респондентов (рис. 3).

4. При проведении подгруппового анализа медиана возраста пациентов с осложнениями I–IIIa типов по Clavien–Dindo оказалась статистически значимо ниже по сравнению с группой с осложнениями IIIb–V типов и их отсутствием (рис. 4).

**Таблица 2. Частота ответа на проведенное лечение относительно стадии заболевания**  
**Table 2. Treatment response rate relative depending on disease stage**

Стадия	Всего (N=119)	TRG I–II (n=34), абс. (%)	TRG III–V (n=85), абс. (%)	p-value
I	6	4 (67)	2 (33)	0,025 <sup>1</sup> ( $p_I - p_{IV} = 0,006$ ) <sup>2</sup>
II	51	15 (29)	36 (71)	
III	51	15 (29)	36 (71)	
IV	11	0 (0)	11 (100)	

**Примечание.** <sup>1</sup>Точный критерий Фишера, <sup>2</sup>post-hoc-анализ с поправкой на множественные сравнения Бенджамини–Хохберга.



5. В результате проведенного исследования не выявлено статистически значимой взаимосвязи между дифференцировкой опухоли и наличием ответа на проведенное лечение ( $p=0,3$ ); рис. 5.

**Анализ выживаемости**

**1. ОВ всей выборки**

В результате проведения однофакторной регрессии Кокса на ОВ выявлен ряд факторов со статистически значимыми результатами (рис. 6).

При оценке комплексного влияния факторов на риск наступления летального исхода в течение 1 года с помощью регрессии Кокса получена следующая модель пропорциональных рисков (Модель 1):

$$h_i(t) = 3,1 \cdot \exp(0,126 \times X_1 + 0,07 \times X_2),$$

где 3,1 – базовый риск развития летального исхода в течение года (в %),  $h_i(t)$  – прогнозируемый риск летального исхода для i-го пациента за год,  $X_1$  – количество послеоперационных дней,  $X_2$  – количество метастатических л/у.

Модель 1 оказалась статистически значимой ( $p=0,002$ ).

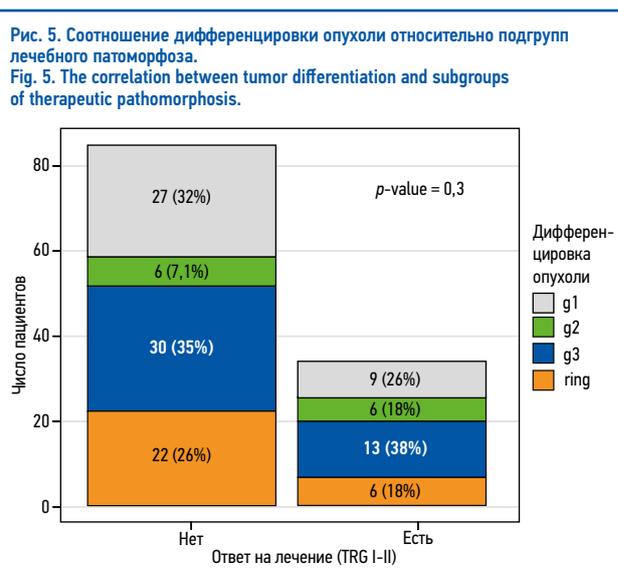
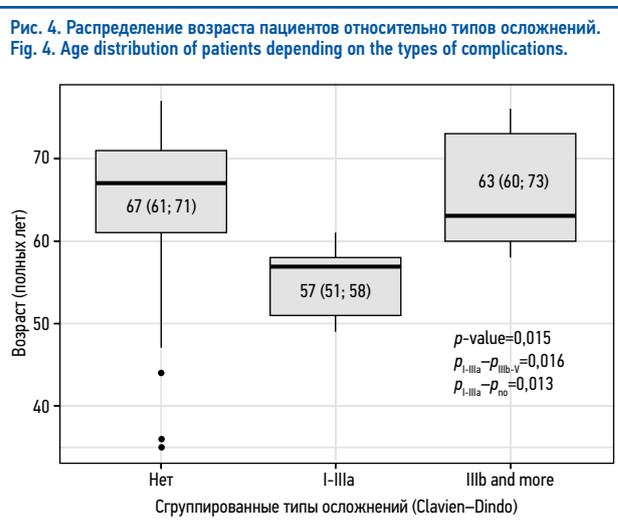
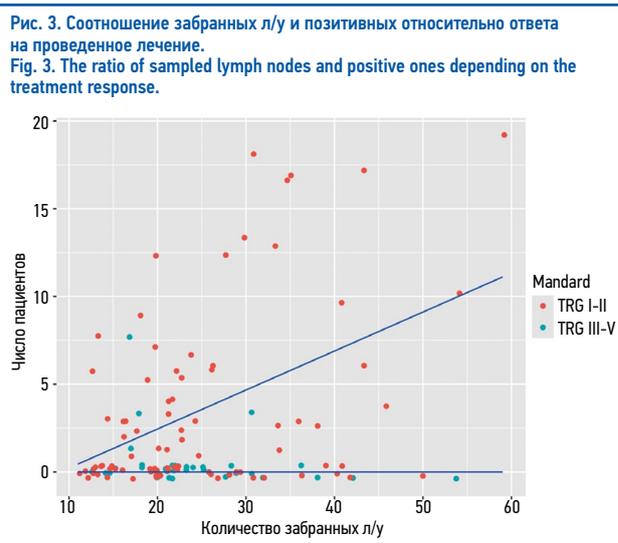
Изменения рисков наступления летального исхода в зависимости от увеличения каждого факторов из модели указаны в табл. 3.

**2. Безрецидивная выживаемость**

В результате проведения однофакторной регрессии Кокса выявлен ряд факторов, статистически значимо влияющих на БРВ (рис. 7).

При оценке комплексного влияния факторов на риск наступления прогрессии в течение 1 года с помощью регрессии Кокса получена следующая модель пропорциональных рисков (Модель 2):

$$h_i(t) = 1,3 \cdot \exp(0,353 \times X_1 + 0,255 \times X_2 + 0,095 \times X_3),$$



где 1,3 – базовый риск развития прогрессии в течение года (в %),  $h_i(t)$  – прогнозируемый риск прогрессии для i-го пациента за год,  $X_1$  – степени патоморфоза по Mandard,  $X_2$  – pN-статус,  $X_3$  – количество послеоперационных дней.

Модель 2 оказалась статистически значимой ( $p<0,001$ ).

Изменения рисков прогрессии в зависимости от увеличения каждого фактора из модели указаны в табл. 4.

Рис. 6. Однофакторный регрессионный анализ ОБ.  
Fig. 6. Univariate regression analysis of overall survival.

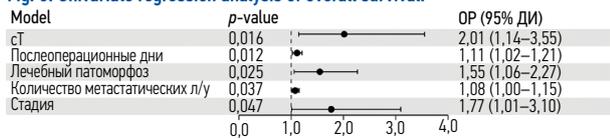


Рис. 7. Однофакторный регрессионный анализ БРВ.  
Fig. 7. Univariate regression analysis of disease-free survival.

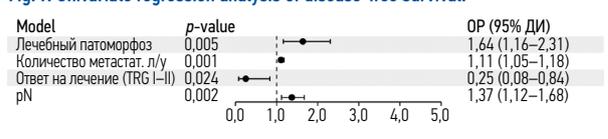


Таблица 3. Изменения рисков наступления летального исхода в зависимости от изменений каждого фактора  
Table 3. Changes in the risk of death depending on the changes in each factor

Фактор риска	Изменения рисков при увеличении фактора на 1		p
	ОР	95% ДИ	
Количество послеоперационных дней	1,134	1,134–1,041	0,004
Количество метастатических л/у	1,091	1,016–1,172	0,017

Таблица 4. Изменения рисков прогрессии в зависимости от изменений каждого фактора  
Table 4. Changes in the risk of progression depending on the changes in each factor

Фактор риска	Изменения рисков при увеличении фактора на 1		p
	ОР	95% ДИ	
Лечебный патоморфоз по Mandard (TRG)	1,423	1,012–2,001	0,042
pN-статус	1,290	1,060–1,570	0,011
Количество послеоперационных дней	1,099	1,012–1,194	0,025

### 3. ОБ подгруппы, получившей АПХТ

При проведении однофакторного регрессионного анализа ОБ в подгруппе пациентов, получивших адъювантный компонент лечения, выявлен единственный фактор со статистически значимым влиянием на ОБ, который вошел в модель пропорциональных рисков (Модель 3).

$$h_i(t) = 7,1 \cdot \exp(0,084 \times X_1),$$

где 7,1 – базовый риск развития летального исхода в течение года (в %),  $h_i(t)$  – прогнозируемый риск прогрессии для i-го пациента за год,  $X_1$  – количество метастатических л/у.

Модель оказалась статистически значимой ( $p=0,025$ ). В соответствии с результатами проведенного исследования отмечалось статистически значимое увеличение рисков наступления летального исхода в подгруппе пациентов с адъювантной полихимиотерапией (АПХТ) при увеличении количества метастатических узлов на 1 в 1,087 раза, или на 8,7% (95% ДИ 1,009–1,172;  $p=0,029$ ).

### 4. БРВ подгруппы, получившей АПХТ

В результате проведения однофакторной регрессии Кокса выявлен ряд факторов со статистически значимым влиянием на БРВ подгруппы пациентов, получивших АПХТ (рис. 8).

При оценке комплексного влияния факторов на риск наступления прогрессии в течение 1 года с помощью регрессии Кокса получена следующая модель пропорциональных рисков (Модель 4):

$$h_i(t) = 3,1 \cdot \exp(0,375 \times X_1 + 0,225 \times X_2),$$

где 3,1 – базовый риск развития прогрессии в течение года (в %),  $h_i(t)$  – прогнозируемый риск прогрессии для i-го пациента за год,  $X_1$  – степени патоморфоза по Mandard,  $X_2$  – pN-статус. Модель 4 оказалась статистически значимой ( $p=0,001$ ).

Изменения рисков прогрессии в зависимости от изменений каждого фактора из модели указаны в табл. 5.

Таким образом, отмечалось статистически значимое увеличение риска наступления прогрессии в подгруппе пациентов, получивших АПХТ, при увеличении степени pN-статуса на 1 (начиная с N1) в 1,252 раза, или на 25,2% ( $p=0,040$ ). Увеличение степени лечебного патоморфоза по шкале оценки регрессии опухоли Mandard на 1 (начиная с I) в 1,455 раза, или на 45,5%, статистически незначимо увеличивало риск наступления прогрессии в данной выборке ( $p=0,052$ ).

Отдельными дискуссионными аспектами остаются необходимость проведения АПХТ в прежнем режиме при отсутствии лечебного патоморфоза у пациентов, а также влияние завершенности всей программы периоперационной ХТ на результаты лечения.

При поиске ответов на данные вопросы мы провели подгрупповой анализ и получили следующие результаты:

Рис. 8. Однофакторный регрессионный анализ БРВ в подгруппе АПХТ.  
Fig. 8. Univariate regression analysis of disease-free survival in the subgroup of adjuvant chemotherapy (APCT).

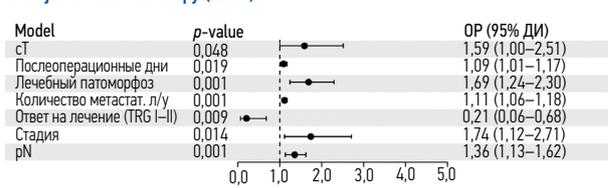


Таблица 5. Изменения рисков прогрессии в зависимости от изменений каждого фактора  
Table 5. Changes in the risk of progression depending on the changes in each factor

Фактор риска	Изменения рисков при увеличении фактора на 1		p
	ОР	95% ДИ	
Лечебный патоморфоз по Mandard (TRG)	1,455	0,996–2,126	0,052
pN-статус	1,252	1,010–1,551	0,040

1. При определении влияния АПХТ на ОБ и БРВ методом регрессии Кокса не получено статистически значимых результатов (рис. 9). Однако, учитывая тенденцию к статистической значимости (показатель  $p$ , приближенный к 0,05, величина коэффициента регрессии и большая часть 95% ДИ<1), можно предположить, что проведение АПХТ уменьшает риски наступления летального исхода и прогрессии заболевания, а для достижения статистически значимых результатов требуется большее количество и время наблюдений, количество исходов.

2. При определении влияния завершенности курсов периоперационной ХТ на ОБ и БРВ методом регрессии Кокса относительно подгруппы респондентов получены следующие результаты (рис. 10).

Статистически значимых результатов не получено, что не позволяет однозначно ответить на вопрос о необходимости АПХТ при наличии или отсутствии ответа на проведенное лечение.

### Обсуждение

Безусловно, «золотым стандартом» лечения рака желудка в настоящее время является комбинированное лечение. Показание к назначению периоперационной ХТ – стадия рака желудка сТ $\geq$ 2NлюбоеM0 [28]. Согласно статистическим данным практически 1/2 пациентов представлены III стадией заболевания [29], при которой важной задачей комбинированного подхода является достижение ответа на лечение, что должно положительно влиять на отдаленные результаты лечения. В нашей выборке доля таких пациентов составила 43%,

Рис. 9. Однофакторный регрессионный анализ подгруппы пациентов, получивших АПХТ.  
Fig. 9. Univariate regression analysis of a subgroup of patients who received APCT.



медиана БРВ и ОВ не достигнута за представленный период наблюдения. При этом доля респондентов среди пациентов с III стадией составила практически 30%. Данный показатель при I стадии заболевания оказался значимо выше в сравнении с более запущенными формами заболевания (67% против 29%), что коррелирует с мировыми данными [23]. В анализируемой группе превалировал режим периоперационной терапии FLOT. Стоит отметить, что при применении других режимов (11% от всей группы) не выявлено пациентов с лечебным патоморфозом 1 и 2-й степени по Mandard. Основными причинами применения иных режимов стали возраст старше 75 лет, выраженная сопутствующая патология, наличие осложнений опухолевого процесса.

Выявление предикторов ответа на предоперационную терапию является одной из ключевых практических клинических задач. Поиск корреляции между гистоморфологическими характеристиками опухоли и ответом ее на лечение представляется быстрым, эффективным и экономически целесообразным методом. В мировых литературных данных присутствуют противоречивые данные. Зависимость между гистологическим подтипом по Lauren и TRG до сих пор не ясна. В некоторых исследованиях [30, 31] обнаружено негативное влияние диффузного типа на регрессию опухоли. В отношении перстневидноклеточного типа рака желудка опубликованы разноречивые данные: согласно одним данным подтип ассоциирован с худшим гистопатологическим ответом на лечение [32], в других исследованиях не обнаружено корреляции между перстневидноклеточным фенотипом рака желудка и плохим гистопатологическим ответом [33]. В исследованной группе мы не нашли статистически значимой взаимосвязи между степенью дифференцировки опухоли, ее гистологическим подтипом и степенью патоморфоза. Не выявлено и влияния степени дифференцировки на ОВ.

Следующим важным аспектом является вопрос влияния ХТ на частоту развития осложнений при проведении хирургического компонента лечения. Согласно проведенному анализу мы не получили статистически значимых данных, за исключением того, что пациенты более молодого возраста имели меньшую степень осложнений. Это представляется логичным, учитывая меньший функциональный резерв у старшей возрастной группы, а следовательно, и более низкую толерантность к возникающим осложнениям.

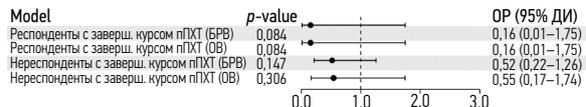
Бесспорным является влияние лимфогенного метастазирования на результаты лечения. При анализе нашего материала получены следующие статистически достоверные результаты:

1. В анализируемой группе у респондентов реже определяются метастатические поражения л/у в сравнении с пациентами с 3–5-й степенью патоморфоза по Mandard (8,7% vs 91%;  $p < 0,001$ ).

2. Количество выявленных метастатических л/у достоверно влияет на ОВ (ОР 1,09, ДИ 1,01–1,17;  $p = 0,017$ ) и БРВ (ОР 1,3, ДИ 1,06–1,57;  $p = 0,011$ ).

Также отмечено влияние степени лечебного патоморфоза на БРВ (ОР 1,455, ДИ 0,996–2,12;  $p = 0,052$ ). Однако в приведенной

Рис. 10. Однофакторный регрессионный анализ влияния ответа на проведенное лечение и завершенность курсов пПХТ.  
Fig. 10. Univariate regression analysis of the effect of treatment response and completion of perioperative PCT courses.



выше модели увеличение степени лечебного патоморфоза по Mandard на 1 степень статистически незначимо увеличивало риск наступления прогрессии в данной выборке ( $p = 0,052$ ), что, по нашему мнению, обусловлено недостаточным количеством наблюдений.

## Заключение

Проведение периоперационной терапии в режиме FLOT ассоциировано с большим количеством лечебных патоморфозов 1 и 2-й степени у пациентов с ранней стадией заболевания в сравнении с распространенными формами заболевания. Не выявлено влияния дифференцировки опухоли, ее гистологического подтипа на степень патоморфоза. Периоперационная ХТ не увеличивает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений. Метастатическое поражение л/у достоверно ухудшает ОВ и БРВ, при этом в группе пациентов с 1–2-й степенью патоморфоза частота метастатического поражения л/у меньше в сравнении с пациентами с 3–5-й степенью патоморфоза. Не получено однозначных данных о необходимости проведения АПХТ при наличии или отсутствии патоморфоза, однако с большей долей вероятности можно предположить, что проведение АПХТ уменьшает риски наступления летального исхода и прогрессии заболевания.

**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

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. DOI:10.3322/caac.21492
- American Cancer Society (2024) Cancer Facts & Fig. 2024. Atlanta: American Cancer Society.
- Kuijper SC, Pape M, Vissers PA, et al. Trends in Best-case, typical and worst-case survival scenarios of patients with non-metastatic esophagogastric cancer between 2006 and 2020: A population-based study. *Int J Cancer*. 2023;153:33–43. DOI:10.1002/ijc.34488

4. van Putten M, Nelen SD, Lemmens VE, et al. Overall survival before and after centralization of Gastric Cancer Surgery in the Netherlands. *Br J Surg*. 2018;105:1807-15. DOI:10.1002/bjs.10931
5. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20. DOI:10.1056/NEJMoa055531
6. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393:1948-57. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
7. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1697-708. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30531-9
8. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative Chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *JCO*. 2011;29:1715-21. DOI:10.1200/JCO.2010.33.0597
9. Yamada T, Yoshikawa T, Taguri M, et al. The survival difference between gastric cancer patients from the UK and Japan remains after weighted propensity score analysis considering all background factors. *Gastric Cancer*. 2016;19(2):479-89. DOI:10.1007/s10120-015-0480-5
10. Graziosi L, Marino E, Donini A. Survival comparison in gastric cancer patients between 7th and 8th edition of the AJCC TNM staging system: the first western single center experience. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(6):1105-8. DOI:10.1016/j.ejso.2018.12.010
11. Lu J, Zheng Z-F, Xie J-W, et al. Is the 8th Edition of the AJCC TNM staging System sufficiently reasonable for all patients with Noncardia Gastric Cancer? A 12,549-Patient International Database Study. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:2002-11. DOI:10.1245/s10434-018-6447-0
12. Lu J, Zheng Z-F, Wang W, et al. A novel TNM staging system for gastric cancer based on the metro-ticket paradigm: a comparative study with the AJCC-TNM staging system. *Gastric Cancer*. 2019;22:759-68. DOI:10.1007/s10120-018-00904-w
13. Bria E, De Manzoni G, Beghelli S, et al. A clinical-biological risk stratification model for resected gastric cancer: prognostic impact of Her2, Fhit, and APC expression status. *Ann Oncol*. 2013;24:693-701. DOI:10.1093/annonc/mds506
14. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual 2017*. Springer Publishing.
15. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:439-49. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70070-X
16. Wang X, Liu F, Li Y, et al. Comparison on clinicopathological features, treatments and prognosis between proximal gastric Cancer and distal gastric Cancer: a National Cancer Data Base Analysis. *J Cancer*. 2019;10:3145-53. DOI:10.7150/jca.30371
17. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993;218:583-92. DOI:10.1097/00000658-199321850-00002
18. Giommoni E, Lavacchi D, Tirino G, et al. Results of the observational prospective RealFLOT study. *BMC Cancer*. 2021;21:1086. DOI:10.1186/s12885-021-08768-7
19. The Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513:202-9. DOI:10.1038/nature13480
20. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, et al. Prognostic significance of Signet Ring gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:3493-8. DOI:10.1200/JCO.2012.42.6635
21. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73(11):2680-6. DOI:10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::AID-CNCR2820731105>3.0.CO;2-C
22. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98:1521-30. DOI:10.1002/cncr.11660
23. Abboretti F, Mantziari S, Didisheim L, et al. Prognostic value of tumor regression grade (TRG) after oncological gastrectomy for gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2024;409(1):199. DOI:10.1007/s00423-024-03388-8
24. Achilli P, Martini PD, Ceresoli M, et al. Tumor response evaluation after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric adenocarcinoma: a prospective, multi-center cohort study. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(6):1018-25. DOI:10.21037/jgo.2017.08.13
25. Blackham AU, Greenleaf E, Yamamoto M, et al. Tumor regression grade in gastric cancer: predictors and impact on outcome. *J Surg Oncol*. 2016;114:434-9. DOI:10.1002/jso.24307
26. Schmidt T, Sicic L, Blank S, et al. Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas. *Br J Cancer*. 2014;110:1712-20. DOI:10.1038/bjc.2014.94
27. Lombardi PM, Mazzola M, Achilli P, et al. Prognostic value of pathological tumor regression grade in locally advanced gastric cancer: new perspectives from a single-center experience. *J Surg Oncol*. 2021;123:923-31. DOI:10.1002/jso.26391
28. Ассоциация онкологов России. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Клинические рекомендации «Рак желудка». М., 2020 [Assotsiatsiia onkologov Rossii. Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia "Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii". Klinicheskie rekomendatsii "Rak zheludka". Moscow, 2020 (in Russian)].
29. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2022 [Sostoiianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2022 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIOM im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
30. Lombardi PM, Mazzola M, Achilli P, et al. Prognostic value of pathological tumor regression grade in locally advanced gastric cancer: new perspectives from a single-center experience. *J Surg Oncol*. 2021;123:923-31. DOI:10.1002/jso.26391
31. Becker K, Langer R, Reim D, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg*. 2011;253:934-9. DOI:10.1097/SLA.0b013e318216f449
32. Drubay V, Nuytens F, Renaud F, et al. Poorly cohesive cells gastric carcinoma including signet-ring cell cancer: updated review of definition, classification and therapeutic management. *World J Gastrointest Oncol*. 2022;14:1406-28. DOI:10.4251/wjgo.v14.i8.1406
33. Xie J-W, Lu J, Xu B, et al. Prognostic value of Tumor Regression Grading in patients treated with neoadjuvant chemotherapy plus surgery for gastric Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:587856. DOI:10.3389/fonc.2021.587856

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Неoadъювантная химиотерапия FLOT в хирургии рака желудка: непосредственные и отдаленные результаты

С.В. Осминин<sup>✉</sup>, Ф.П. Ветшев, И.Р. Билялов, А.И. Козлова, А.П. Сутин, М.О. Астаева, Е.В. Евентьева  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Сравнить результаты хирургического лечения больных аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеальным раком (КЭР), получавших неoadъювантную полихимиотерапию (НПХТ) по схеме FLOT, с первично оперированными пациентами.

**Материалы и методы.** В ретроспективное когортное исследование включили 177 пациентов, которые проходили радикальное хирургическое лечение в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) по поводу рака желудка (РЖ) и/или КЭР Зиверт тип II и III в период с января 2018 по декабрь 2022 г. Основную группу составили больные (n=28), которые на дооперационном этапе получали НПХТ по схеме FLOT. Пациенты в обеих группах статистически значимо не отличались по среднему возрасту ( $p=0,110$ ), соматическому статусу ASA ( $p=0,541$ ), статусу ECOG 0–3 ( $p=0,12$ ), локализации ( $p=0,063$ ), глубине инвазии ( $p=0,099$ ) и гистологическому строению опухоли ( $p=0,787$ ). В основной группе было ожидаемо больше пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов ( $p<0,001$ ). По наиболее значимым показателям (послеоперационные осложнения, наличие «положительного» края резекции R1, рецидив и/или прогрессия РЖ) мы провели квазирандомизацию процедурой сопоставления (matching) с учетом подбора ближайших соседей.

**Результаты.** У 92,9% пациентов основной группы и у 94,9% контрольной были достигнуты «чистые» края резекции R0 ( $p=0,750$ ). Количество удаленных лимфатических узлов статистически значимо больше было в основной группе (среднее 26 против 21;  $p=0,010$ ). Разницы в интраоперационной кровопотере ( $p=0,294$ ) и времени пребывания в стационаре ( $p=0,992$ ) между группами не выявлено. Средняя продолжительность операции в основной группе составила 319 мин против 250 мин в контрольной ( $p<0,001$ ). В раннем послеоперационном периоде общее количество осложнений (CD I–IV) было больше в основной группе ( $p=0,031$ ). Однако по количеству малых (CD I–II;  $p=0,094$ ) и значимых (CD III–V;  $p=0,142$ ) осложнений различия не было. Послеоперационная летальность в первые 30 сут после хирургического лечения составила 3,6 и 2,5% в основной и контрольной группах соответственно ( $p=0,764$ ). Общая 6-месячная выживаемость в контрольной группе была 95,9% против 90,9% в основной группе, 12-месячная – 88,8% против 75,7% соответственно. Безрецидивная 6-месячная выживаемость в контрольной группе составила 96%, в основной группе – 100%; безрецидивная 12-месячная выживаемость в контрольной группе составила 92,1%, в группе НПХТ – 93,3%.

**Заключение.** Проведение НПХТ FLOT больным РЖ и КЭР не увеличивает уровень интраоперационной кровопотери, количество послеоперационных осложнений и продолжительность госпитализации. Полугодовая и годовичная выживаемость не отличались в группах. Учитывая, что большинство пациентов группы НПХТ относились к категории cN+ с исходно менее благоприятным прогнозом, можно предположить, что сопоставимые результаты выживаемости удалось получить благодаря НПХТ.

**Ключевые слова:** аденокарцинома желудка, аденокарцинома кардиоэзофагеального перехода, периоперационная химиотерапия, режим FLOT, гастрэктомия

**Для цитирования:** Осминин С.В., Ветшев Ф.П., Билялов И.Р., Козлова А.И., Сутин А.П., Астаева М.О., Евентьева Е.В. Неoadъювантная химиотерапия FLOT в хирургии рака желудка: непосредственные и отдаленные результаты. Современная Онкология. 2024;26(3):284–290. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202842

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Рак желудка (РЖ) занимает 4-е место по заболеваемости и 5-е место по смертности среди всех онкологических заболеваний в мире [1]. В Российской Федерации в 2021 г. зарегистрировано 28 806 новых случаев этого заболевания [2]. Оптимальным методом лечения местно-распространенного РЖ (МРРЖ) является комбинация периоперационной химиотерапии (ХТ) и радикального хирургического вмешательства [3]. В актуальных исследованиях продемонстрировано, что наибольшей эффективностью в улучшении онкологических результатов обладает протокол лечения FLOT [4–6]. Применение этой схемы лекарственного лечения в качестве адъювантной и неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ) у больных МРРЖ позволило увеличить медиану выживаемости до 50 мес и не

повлияло на уровень нежелательных событий, обусловленных токсичностью препаратов [4].

При изучении влияния НПХТ на опухолевый процесс продемонстрировано несколько механизмов, способных улучшить показатели выживаемости: уменьшение числа жизнеспособных опухолевых клеток в основном опухолевом очаге и в регионарных лимфатических узлах (ЛУ), раннее воздействие на потенциальные отдаленные микрометастазы, снижение риска сосудистой и периневральной инвазии [7, 8].

Вместе с тем существует и противоположная точка зрения относительно целесообразности проведения НПХТ у больных РЖ. Сторонники хирургического лечения сообщают о потенциальном увеличении риска интра- и послеоперационных осложнений в связи с отеком

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **Осминин Сергей Викторович** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской хирургии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: osminin\_s\_v@staff.sechenov.ru

**Ветшев Федор Петрович** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской хирургии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vetshev\_f\_p@staff.sechenov.ru

**Билялов Ильдар Равильевич** – ассистент каф. факультетской хирургии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: bilyalov\_i\_r@staff.sechenov.ru

<sup>✉</sup> **Sergey V. Osminin** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: osminin\_s\_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-9950-6575

**Fedor P. Vetshev** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vetshev\_f\_p@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-6589-092X

**Ildar R. Bilyalov** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: bilyalov\_i\_r@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-8956-1765

# Neoadjuvant chemotherapy with FLOT scheme in surgical treatment of gastric cancer: short- and long-term outcomes. A retrospective cohort study

Sergey V. Osminin<sup>✉</sup>, Fedor P. Vetshev, Ildar R. Bilyalov, Anna I. Kozlova, Anton P. Sutin, Marina O. Astaeva, Evgeniya V. Eventeva  
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To compare the results of surgical treatment of patients with gastric adenocarcinoma and esophagogastric junction cancer (EGJC) who received neoadjuvant chemotherapy (NCT) FLOT with primary operated patients.

**Materials and methods.** A retrospective cohort study included 177 patients who underwent radical surgical treatment at the Burdenko Faculty Surgery Clinic of Sechenov University for gastric cancer (GC) and/or EGJC Sievert Type II–III in the period from January 2018 to December 2022. The main group consisted of patients (n=28) who received NCT FLOT. Patients in both groups did not statistically significantly differ in average age ( $p=0.110$ ), ASA status ( $p=0.541$ ), ECOG status 0–3 ( $p=0.12$ ), localization ( $p=0.063$ ), depth of invasion ( $p=0.099$ ) and histological structure of the tumor ( $p=0.787$ ). In the main group, more patients with lesion of the regional lymph nodes were expected ( $p<0.001$ ). According to the most significant indicators [postoperative complications, the presence of a "positive" edge of resection (R1), recurrence and/or progression of GC], we performed a quasi-randomization by the matching procedure, taking into account the selection of the nearest neighbors.

**Results.** In 92.9% of patients in the main group and in 94.9% of the control group, R0 resection ( $p=0.750$ ) was achieved. The number of removed lymph nodes was statistically significantly higher in the main group (average 26 vs 21;  $p=0.010$ ). There was no difference in intraoperative blood loss ( $p=0.294$ ) and hospital stay ( $p=0.992$ ). The average duration of surgery in the main group was 319 minutes, compared to 250 minutes in the control group ( $p<0.001$ ). In the early postoperative period, the total number of complications (CD I–IV) was higher in the main group ( $p=0.031$ ), however, there was no difference in the number of small (CD I–II;  $p=0.094$ ) and significant (CD III–V;  $p=0.142$ ) complications. Postoperative mortality in the first 30 days after surgical treatment was 3.6 and 2.5% in the main and control groups, respectively ( $p=0.764$ ). The overall 6-month survival rate in the control group was 95.9% vs 90.9% in the main group, and the 12-month survival rate was 88.8% vs 75.7%, respectively. The recurrence-free 6-month survival rate in the control group was 96%, in the main group – 100%; the recurrence-free 12-month survival rate in the control group was 92.1%, in the NCT group – 93.3%.

**Conclusion.** NCT FLOT in the treatment of GC and EGJC Sievert Type II–III does not increase the level of intraoperative blood loss, the number of postoperative complications and the duration of hospitalization. The 6-month and one-year survival rates did not differ in the two groups. Considering that the majority of patients in the NCT group belonged to the cN+ category, with an initially less favorable treatment prognosis, it can be assumed that comparable survival results were achieved thanks to NCT.

**Keywords:** gastric cancer, esophagogastric junction cancer, perioperative chemotherapy, FLOT regimen, gastrectomy

**For citation:** Osminin SV, Vetshev FP, Bilyalov IR, Kozlova AI, Sutin AP, Astaeva MO, Eventeva EV. Neoadjuvant chemotherapy with FLOT scheme in surgical treatment of gastric cancer: short- and long-term outcomes. A retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):284–290. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202842

и повышенной кровоточивостью тканей, выраженным спаечным процессом в области магистральных сосудов, а также снижением репаративных свойств организма после проведения НПХТ.

**Цель работы** – сравнительная оценка уровня интра- и послеоперационных осложнений, общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) при радикальных операциях по поводу аденокарциномы желудка и кардиоэзофагеального рака (КЭР) в зависимости от предшествующего лекарственного лечения.

## Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование включили 177 пациентов, которые проходили радикальное хирургическое лечение в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) по поводу РЖ и/или КЭР Зиверт тип II и III в период с января 2018 по декабрь 2022 г.

Критериями включения стали: возраст 18–85 лет, добровольное информированное согласие на лечение, верифицированный РЖ и/или КЭР Зиверт тип II–III (I–III стадии по TNM 8 – cT<sub>1b-4</sub> cN<sub>0-3</sub>), общий статус онкологического больного ECOG 0–3, отсутствие декомпенсированных осложнений опухолевого процесса.

Критерии невключения: статус M<sub>1</sub> (по TNM 8), КЭР Зиверт тип I, ранний РЖ (T<sub>is</sub>, T<sub>1a</sub>). Первичные конечные точки исследования: количество летальных исходов, общее количество послеоперационных осложнений (классификация Clavien–Dindo – CD), число пациентов с «положительными» краями резекции опухоли (R<sub>1</sub>), ОВ и БРВ.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Козлова Анна Игоревна** – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: aik210@yandex.ru

**Сутин Антон Павлович** – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: antonsutin@yandex.ru

**Астаева Марина Олеговна** – ассистент каф. факультетской хирургии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: astaeva\_m\_o@staff.sechenov.ru

**Евентева Евгения Владиславовна** – аспирант каф. факультетской хирургии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: euentjeva2011@yandex.ru

**Anna I. Kozlova** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: aik210@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-9244-5454

**Anton P. Sutin** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: antonsutin@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-5429-3069

**Marina O. Astaeva** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: astaeva\_m\_o@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-7719-7898

**Evgeniya V. Eventeva** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: euentjeva2011@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7902-1554

Вторичные конечные точки исследования: количество малых (CD I–II) и больших (CD III–V) послеоперационных осложнений, время операции, объем кровопотери, время пребывания в стационаре (койко-дни), повторные хирургические вмешательства в течение 30 сут после операции, лечебный патоморфоз опухоли по A. Mandard, ответ на проведенную ХТ (RECIST), общая и безрецидивная 6- и 12-месячная выживаемость.

Все вмешательства, проведенные больным в этом исследовании, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального исследовательского комитета, проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. (редакция 2008 г.) и более поздними поправками к ней или сопоставимыми этическими стандартами.

Основную группу (база данных велась проспективно) составили пациенты, которые на дооперационном этапе получали НПХТ по схеме FLOT (n=28). До операции проводили 4 курса, перерыв между которыми составлял 2 нед с последующим контрольным обследованием для оценки клинического патоморфоза и исключения прогрессии заболевания. При подозрении на распространение опухоли за пределы стенки желудка, наличие в животе свободной жидкости, перитонеального канцероматоза выполняли диагностическую лапароскопию со взятием перитонеальных смывов для оценки распространенности опухолевого процесса. Глубину инвазии опухоли определяли по результатам эндосонографии и мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Глубина инвазии опухоли соответствовала критериям: cT<sub>1b</sub> – у 1 (3,6%) больного, cT<sub>2</sub> – у 12 (42,9%) пациентов, cT<sub>3</sub> – у 9 (32,1%), cT<sub>4</sub> – у 6 (21,4%) больных. Критерием поражения регионарных ЛУ считали увеличение их размеров до 8 мм и более по короткой оси и/или измененную архитектуру (по данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением и эндосонографии) [9]. В основной группе у 18 (64,3%) пациентов клинически диагностированы пораженные регионарные ЛУ (cN<sub>+</sub>).

Общее состояние пациентов основной группы оценивали по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Для оценки коморбидного фона пациентов основным интегральным показателем считали класс физического статуса пациента по ASA (Американская ассоциация анестезиологов).

Для сравнительного анализа непосредственных результатов хирургического лечения на основании электронной базы данных ретроспективно сформирована контрольная группа, в которую включили пациентов, оперированных без предшествующего противоопухолевого лекарственного лечения (n=149). Пациентов старше 75 лет исключили из статистического анализа, поскольку эта возрастная категория не была представлена в основной группе. Таким образом контрольную группу сократили до 118 пациентов. Распределение участников исследования по возрасту, полу, стадиям заболевания, а также другим клиническим характеристикам представлено в табл. 1.

Хирургический этап лечения в основной группе выполняли через 6–8 нед после завершения ХТ. Анализ эффективности НПХТ проводили по критериям RECIST 1.1. При подозрении на прогрессию заболевания или разнонаправленной динамике ответа на ХТ выполняли диагностическую лапароскопию. Решение об объеме проводимого хирургического вмешательства, способе реконструкции, а также хирургическом доступе принимали на мультимедицинском онкологическом консилиуме, руководствуясь актуальными клиническими рекомендациями по лечению РЖ [3, 9, 10]. Частоту и структуру послеоперационных осложнений оценивали по шкале Clavien–Dindo. Оценку степени лечебного патоморфоза опухоли после НПХТ выполняли при помощи шкалы A. Mandard.

Статистическую обработку осуществляли с использованием STATA (17.1, StataCorp LLC, College Station, TX). В зависимости от типа данных и нормальности распределения применялись различные критерии, необходимые для сравнения двух выборок, – критерий  $\chi^2$  Пирсона (с поправкой на правдоподобие),

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов основной и контрольной групп  
Table 1. Clinical characteristics of patients in the main and control groups

Показатель	Основная группа, n=28	Контрольная группа, n=118	p*
Средний возраст, лет	62±8,68	59±11,85	0,110
Медианный возраст, лет	62	63	
<b>Возраст, n (%)</b>			
<60 лет	13 (29,7)	35 (46,4)	0,103
60–75 лет	15 (70,3)	83 (53,6)	
<b>Классификация ASA, n (%)</b>			
I	9 (32,2)	38 (32,2)	0,541
II	14 (50,0)	48 (40,7)	
III	5 (17,9)	32 (27,1)	
<b>Шкала ECOG, n (%)</b>			
0	5 (17,9)	45 (38,1)	0,120
1	14 (50,0)	48 (40,7)	
2	9 (32,1)	22 (18,6)	
3	0 (0)	3 (2,5)	
<b>Локализация опухоли, n (%)</b>			
КЭР	4 (14,3)	14 (11,9)	0,063
дистальная треть	8 (28,6)	48 (40,7)	
средняя треть	9 (32,1)	48 (40,7)	
проксимальная треть	2 (7,1)	3 (2,5)	
тотальное поражение	5 (17,9)	5 (4,2)	
<b>Глубина инвазии (cT), n (%)</b>			
T1b	1 (3,6)	28 (23,7)	0,099
T2	12 (42,9)	43 (36,4)	
T3	9 (32,1)	32 (27,1)	
T4	6 (21,4)	15 (12,7)	
<b>Регионарные ЛУ (cN), n (%)</b>			
cN0	10 (35,7)	107 (90,7)	<0,001
cN+	18 (64,3)	11 (9,3)	
<b>Гистологическое строение опухоли, n (%)</b>			
G1	1 (3,6)	10 (8,5)	0,787
G2	8 (28,6)	23 (19,5)	
G3	9 (32,1)	43 (36,4)	
G4	1 (3,6)	4 (3,4)	
перстневидные клетки	9 (32,1)	38 (32,2)	

\*Указано наблюдаемое значение вероятности отклонить гипотезу о равенстве распределений по рассмотренным показателям между респондентами основной и контрольной групп.

t-критерий Стьюдента, методы регрессионного анализа и многомерные статистические методы оценивания. Достоверно значимой разницей считали  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пациенты в основной и контрольной группах статистически значимо не различались по тяжести сопутствующих заболеваний (по шкале ASA;  $p=0,541$ ), а также по статусу ECOG ( $p=0,12$ ). У 4 (14,3%) пациентов основной группы диагностирован КЭР, в контрольной группе таких пациентов было 14 (11,9%). В остальных случаях опухоль локализовалась в различных отделах желудка, при этом значимых различий в распределениях по локализации опухолей между пациентами основной и контрольной групп не обнаружено ( $p=0,063$ ).

**Таблица 2. Характеристика операций, выполненных в основной и контрольной группах**  
Table 2. Characteristics of surgery performed in the main and control groups

Показатель	Основная группа, n=28	Контрольная группа, n=118	p*
<b>Доступ, n (%)</b>			
открытый	21 (75,0)	86 (72,9)	0,974
лапароскопический	5 (17,9)	23 (19,5)	
робот-ассистированный	2 (7,1)	9 (7,6)	
<b>Виды операций, n (%)</b>			
гастрэктомия	16 (57,1)	47 (39,8)	0,154
дистальная резекция	10 (35,7)	66 (55,9)	
проксимальная резекция	2 (7,2)	5 (4,3)	
<b>Реконструкции после гастрэктомии, n (%)</b>			
Ру	10 (62,5)	40 (85,1)	0,054
ДТР (double tract)	2 (12,5)	3 (6,4)	0,434
ЕГА по Гиляровичу-Шалимову	3 (18,8)	1 (2,1)	0,019
ЕГП по Е.И. Захарову	1 (6,3)	3 (6,4)	0,985
<b>Реконструкции после дистальной резекции желудка, n (%)</b>			
Бильрот I	1 (10,0)	27 (40,9)	0,059
Бильрот II – Ру	7 (70,0)	27 (40,9)	0,085
Бильрот II в модификации Гофмейстера-Финстерера	2 (20,0)	12 (18,2)	0,890
<b>Лимфаденэктомия, n (%)</b>			
D1	0 (0)	22 (18,6)	0,013
D2	28 (100)	96 (81,4)	
Среднее количество удаленных ЛУ, n±CO	26±8,6	21±8,4	0,010
Медианное количество удаленных ЛУ, n (min-max)	24 (15–47)	20 (3–48)	
<b>Положительный край резекции, n (%)</b>			
R <sub>0</sub>	26 (92,9)	112 (94,9)	0,667
R <sub>1</sub>	2 (7,1)	6 (5,1)	

\*Указано наблюдаемое значение вероятности отклонить гипотезу о равенстве распределений по рассмотренным показателям между респондентами основной и контрольной групп.  
Примечание. ДТР – двойной тракт-реконструкция (double tract reconstruction), ЕГА – еюно-гастроанастомоз, ЕГП – еюно-гастропластика, CO – стандартное отклонение.

В соответствии с критериями RECIST 1.1 у 24 (85,8%) пациентов наблюдали частичный ответ, у 2 (7,1%) – стабилизацию состояния. У 2 (7,1%) больных было прогрессирование заболевания, проявлявшееся увеличением размеров первичной опухоли.

Доля малоинвазивных операций (лапароскопических или робот-ассистированных) в основной группе составила 25,0%, в контрольной – 27,1% (p=0,974). Контрольная и основная группы статистически значимо не отличались по резекционному объему вмешательств (p=0,154). В основной группе во всех наблюдениях выполняли лимфодиссекцию в объеме D2. В контрольной группе 22 (18,6%) пациентам выполнили лимфодиссекцию D1. Однако эта разница не была статистически значима для проведения сравнительного анализа (p=0,013).

**Таблица 3. Непосредственные результаты хирургического лечения**  
Table 3. Immediate outcomes of surgical treatment

Показатель	Основная группа, n=28	Контрольная группа, n=118	p
Осложнения I–V ст. по Clavien–Dindo, n (%)	9 (32,1)	21 (17,8)	0,091
Осложнения I–II ст. (малые) по Clavien–Dindo, n (%)	4 (14,3)	10 (8,5)	0,348
Осложнения III–V ст. (значимые) по Clavien–Dindo, n (%)	5 (17,9)	10 (8,5)	0,142
Летальный исход, n (%)	1 (3,6)	3 (2,5%)	0,764
Повторные хирургические операции, n (%)	3 (10,7)	9 (7,6)	0,593
Длительность операции, мин, среднее [95% ДИ]	319 [286; 352]	250 [237; 264]	<0,001
Кровопотеря, мл, среднее [95% ДИ]	252 [199; 305]	226 [207; 245]	0,294
Длительность госпитализации, дни, среднее [95% ДИ]	17 [13; 20]	17 [16; 18]	0,992
<b>Ответ на НПХТ (RECIST 1.1), n (%)</b>			
Полный ответ	0		
Частичный ответ	24 (85,8)		
Прогрессирование заболевания	2 (7,1)		
Стабилизация состояния	2 (7,1)		
<b>Степень патоморфоза по A. Mandard, n (%)</b>			
TRG1	0		
TRG2	6 (26,1)		
TRG3	9 (39,1)		
TRG4	7 (30,4)		
TRG5	1 (4,4)		

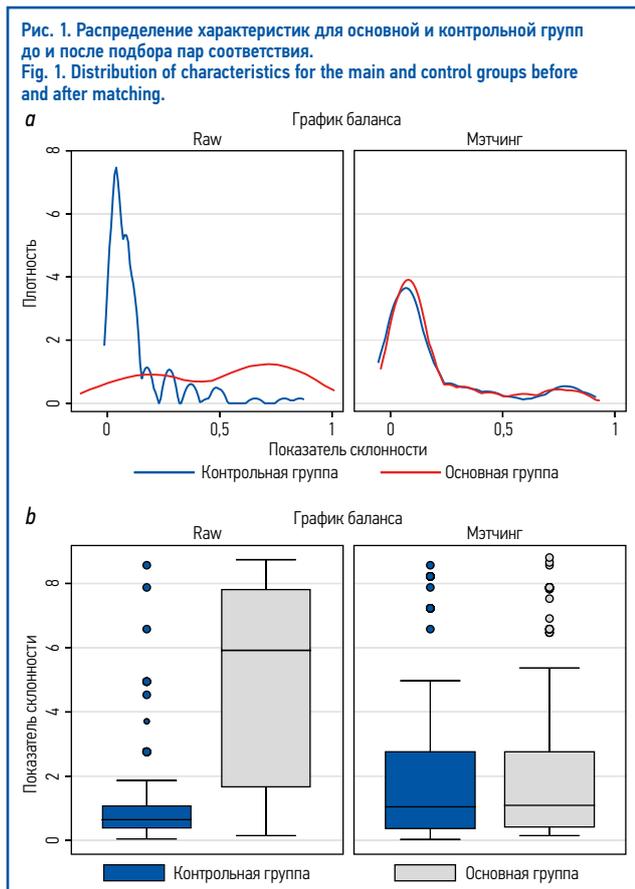
Примечание. Здесь и далее в табл. 4, 5: ДИ – доверительный интервал.

Пациентам из обеих групп, которым провели дистальную резекцию желудка, чаще выполняли реконструкцию по Бильрот II. После гастрэктомии наиболее распространенной была методика восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта по Ру, ее применяли у 62,5% пациентов основной группы и у 85,1% контрольной (p=0,089). Структура объема оперативных вмешательств представлена в табл. 2.

Края резекции R<sub>0</sub> достигнуты у 92,9% пациентов основной группы и у 94,9% контрольной. Количество удаленных ЛУ статистически значимо больше в группе пациентов, получивших НПХТ (среднее составляет 26 в основной группе против 21 в контрольной; p=0,010; медианные значения 24 ЛУ против 20 ЛУ); табл. 3.

Степень лечебного патоморфоза в опухоли и ЛУ при гистологическом исследовании удалось оценить у 23 пациентов основной группы. У 22 больных диагностировали ответ на лечение: у 6 (26,1%) пациентов отмечена II степень регрессии по шкале A. Mandard, у 9 (39,1%) – III степень, у 7 (30,4%) – IV степень.

Разницы в интраоперационной кровопотере (p=0,294) и времени пребывания в стационаре (p=0,992) между двумя группами больных не установлено. Однако средняя продолжительность операции в основной группе составила 319 мин, что значимо дольше, чем в контрольной группе – 250 мин; p<0,001. В раннем послеоперационном периоде осложнения I–V степени по Clavien–Dindo диагностировали у 9 (32,1%) пациентов основной группы и 28 (17,8%) из группы сравнения; p=0,091. При этом у 4 (14,3%) и 10 (8,5%) больных осложнения соответствовали малым (CD I–II), а у 5 (17,9%) и 10 (8,5%) – большим (CD III–V). Послеоперационная летальность первые 30 сут после хирургического лечения составила 3,6 и 2,5% в основной и контрольной группах соответственно; p=0,764.



С целью получения более достоверных результатов сравнения исследуемых групп пациентов по наиболее значимым с клинической и онкологической точек зрения показателям (послеоперационные осложнения, наличие «положительного» края резекции  $R_1$ , рецидив и/или прогрессия РЖ) мы провели квазирандомизацию процедурой мэтчинга с учетом подбора ближайших соседей.

В процедуре мэтчинга использовали следующие характеристики схожести наблюдений: возраст, глубину инвазии, клинические признаки поражения регионарных ЛУ, гистологическое строение опухоли.

Качество мэтчинга можно представить графически с помощью распределений до и после подбора пар соответствия: параметрическая плотность распределения (рис. 1, а), непараметрическое распределение (бок-плот; рис. 1, б). Процедура подбора контрольной группы по «мере схожести» с пациентами основной группы (ближайшие 2 и 3 соседа) позволяет сконструировать выборку максимально близких по перечисленным показателям пациентов.

При оценке средних значений показателей (табл. 4) между группами не отмечено различий по частоте возникновения рецидива или прогрессии заболевания ( $p=0,560$ ) и наличия положительного края резекции  $R_1$  ( $p=0,750$ ).

Общее количество послеоперационных осложнений (CD I–IV) было больше в основной группе больных ( $p=0,031$ ). Однако если рассматривать отдельно малые (CD I–II) и значимые (CD III–V) осложнения, то статистически значимой разницы между их количеством мы не наблюдали (см. табл. 4).

Одними из ключевых показателей эффективности лечения онкологических больных являются ОВ и БРВ. Шестимесячная ОВ в контрольной группе составляет 95,9% против 90,9% в основной группе, 12-месячная – 88,8% против 75,7% соответственно (рис. 2). Непараметрические модели выживаемости для основной и контрольной групп статистически значимо не отличались.

Шестимесячная БРВ в контрольной группе составила 96%, в основной группе – 100%; 12-месячная БРВ в контрольной группе составила 92,1%, в группе с НПХТ – 93,3% (рис. 3).

**Таблица 4. Оценки среднего по отдельным характеристикам для основной и контрольной групп с учетом подбора ближайших соседей процедурой мэтчинга**  
Table 4. Scores of the average of individual characteristics for the main and control groups, considering the selection of the nearest neighbors by the matching procedure

Показатель	Контрольная группа		Основная группа		$p^*$
	среднее	95% ДИ	среднее	95% ДИ	
Осложнения I–V ст. по Clavien–Dindo	0,162	[0,101; 0,223]	0,500	[0,274; 0,726]	0,031
Малые осложнения по Clavien–Dindo (I–II ст.)	0,107	[0,052; 0,162]	0,369	[0,124; 0,615]	0,094
Значимые осложнения по Clavien–Dindo (III–V степени)	0,079	[0,034; 0,124]	0,304	[0,064; 0,545]	0,142
Наличие рецидива или ухудшения (прогрессия)	0,267	[0,158; 0,376]	0,194	[0,013; 0,374]	0,560
Положительный край резекции $R_1$	0,083	[0,017; 0,149]	0,116	[-0,074; 0,307]	0,750

\*Указан уровень значимости тестируемой гипотезы о равенстве средних значений соответствующего показателя.

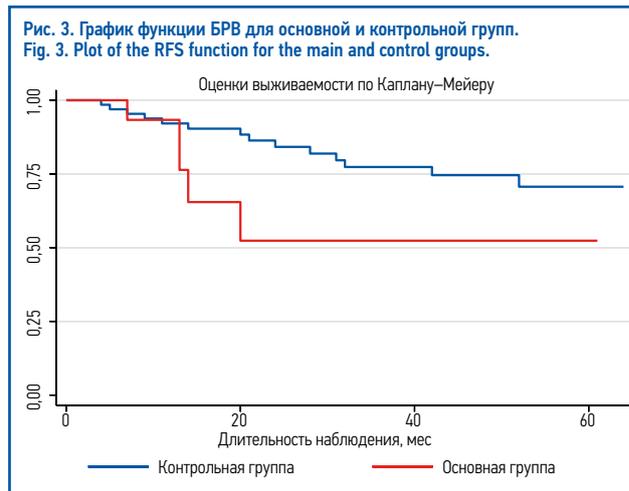
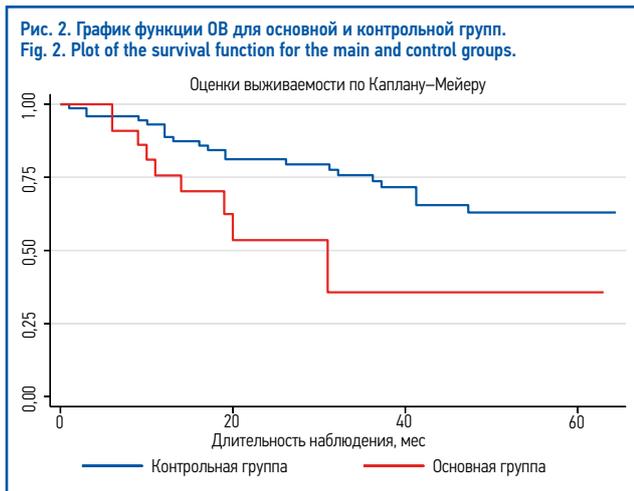
**Таблица 5. Оценки моделей ОВ и БРВ по месяцам и соответствующие им 95% ДИ для основной и контрольной групп пациентов**  
Table 5. Estimates of survival and recurrence-free survival models by months and corresponding 95% confidence intervals for the main and control groups of patients

Мес с момента операции	ОВ		БРВ	
	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа
6	0,959 [0,88; 0,99]	0,909 [0,68; 0,98]	0,969 [0,88; 0,99]	1,000
12	0,888 [0,79; 0,94]	0,757 [0,51; 0,89]	0,921 [0,82; 0,97]	0,933 [0,61; 0,99]
24	0,812 [0,70; 0,89]	0,535 [0,26; 0,75]	0,842 [0,72; 0,92]	0,524 [0,19; 0,78]
36	0,737 [0,61; 0,83]	0,357 [0,08; 0,66]	0,774 [0,63; 0,87]	0,524 [0,19; 0,78]
48	0,630 [0,49; 0,74]	0,357 [0,08; 0,66]	0,746 [0,60; 0,85]	0,524 [0,19; 0,78]
60	0,630 [0,49; 0,74]	0,357 [0,08; 0,66]	0,707 [0,54; 0,82]	0,524 [0,19; 0,78]

Непараметрические модели БРВ для основной и контрольной групп статистически значимо отличаются на 10% уровне. В последующем периоде наблюдалось значительное снижение как общей, так и БРВ больных основной группы по сравнению с контрольной. С нашей точки зрения, отсутствие статистически значимой разницы в 6- и 12-месячной как ОВ, так и БРВ между двумя группами больных обусловлено тем, что у пациентов, которых мы направляли на проведение НПХТ, априори клиническая стадия опухолевого процесса, а соответственно и прогноз выживаемости, были хуже относительно больных из группы сравнения. И мы осторожно позволяем себе сделать предположение, что без проведения НПХТ показатели выживаемости больных, включенных в основную группу, могли бы быть еще ниже.

## Обсуждение

Преимущества проведения НПХТ FLOT при РЖ и КЭР доказаны рядом международных исследований. Более того, данная схема лечения прописана в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях [3, 9, 10]. Тем не менее в хирургическом онкологическом сообществе до сих пор ведется дискуссия



по поводу повышенных рисков развития интра- и послеоперационных осложнений среди больных, прошедших НПХТ.

Полученные нами результаты указывают на то, что применение НПХТ по схеме FLOT не увеличивает уровень интраоперационной кровопотери ( $p=0,294$ ) и время пребывания в стационаре ( $p=0,992$ ). При этом данные, зафиксированные R. Tu и соавт. [11], говорят о снижении риска развития интраоперационных кровотечений ( $p<0,001$ ) и более коротком времени проведения операции ( $p<0,001$ ), что не противоречит нашему тезису о безопасности НПХТ. Однако, в отличие от работы R. Tu и соавт., нами зафиксировано, что средняя продолжительность операции была значимо выше в группе НПХТ (319 мин против 250 мин;  $p<0,001$ ). С нашей точки зрения, это отчасти может быть обусловлено развитием воспалительных и рубцовых изменений тканей в результате воздействия НПХТ.

Влияние НПХТ на уровень интерстициального фиброза является дискуссионным вопросом. Существуют исследования, описывающие изменения в тканях после НПХТ. Например, Y. Gao и соавт. демонстрируют спайки и фиброз, отек и микрокрововизлияния в грудной клетке после неoadъювантной химиотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [12]. В работе H. Yang и соавт. описываются изменения в окружающих тканях, наблюдаемые интраоперационно у пациентов с аденокарциномой желудка. Авторы выделяют несколько степеней фиброза, отека и выпота в области парагастральной клетчатки, метастатически пораженных ЛУ и первичной опухоли [13]. По опыту L. Magano и соавт., фиброз, вызванный неoadъювантной ХТ, особенно выражен в перипанкреатической и забрюшинной областях. В их обзоре говорится, что в условиях склероза и фиброза тканей, вызванных ХТ, хирурги вынуждены выполнять лимфаденэктомию более тщательно. Поскольку периферические метастатические узлы может быть трудно пальпировать во время операции, количество удаленных ЛУ сильно варьируется в зависимости от навыков техника [14]. Полученные нами результаты подкрепляют данные метаанализа, проведенного J. Yu и соавт., которые выявили, что неoadъювантная ХТ с последующим оперативным вмешательством ассоциируется с более продолжительным временем операции ( $p<0,0001$ ) по сравнению с хирургическим методом лечения на I этапе [15].

В нашем исследовании процент послеоперационной летальности первые 30 сут после операции составил 3,6% у основной и 2,5% у контрольной группы;  $p=0,764$ . Немецкие коллеги S. Al-Batran и соавт. получили в своем исследовании схожие результаты, зарегистрировав 2 и 4% 30-дневной летальности соответственно [4]. В дополнение исследование И.Г. Авдюхина и соавт. показало 0% 30-дневную летальность, что подтверждает безопасность и надежность НПХТ [16].

В нашей работе мы не получили статистически значимой разницы между количеством малых (CD I–II) и значимых (CD III–V) осложнений в исследуемых группах больных. Полученные H. Vozkurt и соавт. данные, где наличие осложнений выявлено в 53,8% случаев в основной группе и 39,4% в контрольной;

$p=0,186$  [17], согласуются с нашими результатами. Оценки, приводимые в статье В.Ю. Скоропада и соавт. [18], также подтверждают незначительную разницу в количестве осложнений, 38% ( $n=13$ ) в основной группе и 32% ( $n=11$ ) в контрольной группе. Кроме того, в исследовании, проведенном А.В. Августинович и соавт., осложнений у пациентов не наблюдалось [5].

Несмотря на положительные результаты, полученные нами и подтвержденные другими исследованиями, все еще возникают разногласия в целесообразности применения схемы FLOT. Так, коллеги из Кореи под руководством Y. Kang указывают на высокий процент нейтропений 3 и 4-й степени, что вызывает опасения по поводу существенной гематотоксичности [19]. Вместе с тем меньше 1/2 (46%) пациентов, участвовавших в данном исследовании, полностью получили назначенные циклы [19]. Для сравнения можно предоставить данные, полученные в исследовании И.Г. Авдюхина и соавт., свидетельствующие о контролируемой токсичности, а также низкой степени и числе нежелательных явлений (56%) [16]. Результаты коллег дают основание полагать, что немаловажную роль играет медикаментозная и нутритивная поддержка пациентов, проходящих НПХТ. Стоит отметить, что соматический статус пациентов перед началом хирургического этапа лечения во многом зависит от компетентности и внимательности врачей-химиотерапевтов, проводивших предоперационное лекарственное противоопухолевое лечение.

## Закключение

НПХТ FLOT в лечении РЖ и КЭР не увеличивает уровень интраоперационной кровопотери, количество послеоперационных осложнений и продолжительность госпитализации. Статистически значимое увеличение продолжительности операции в основной группе больных, вероятнее всего, связано с интраоперационными техническими трудностями, обусловленными рубцовыми и воспалительными изменениями тканей на фоне НПХТ. Полугодовая и годовая выживаемость в основной и контрольной группах не имеет статистически значимых различий. Учитывая, что большинство пациентов группы НПХТ относились к категории  $cN_+$ , а следовательно, обладали менее благоприятным прогнозом продолжительности жизни, можно предположить, что сопоставимые показатели выживаемости удалось получить именно благодаря применению НПХТ. В то же время, согласно множеству рандомизированных исследований и метаанализов, посвященных вопросу применения НПХТ FLOT при РЖ, данный метод достоверно увеличивает медиану БРВ и общую продолжительность жизни [4, 12]. Результаты проведения НПХТ FLOT пациентам отечественной популяции требуют дальнейшего изучения и взвешенной оценки.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. С.В. Осминин, Ф.П. Ветшев, И.Р. Билыалов – концепция и дизайн исследования; С.В. Осминин, Е.В. Евентьева, М.О. Астаева – сбор и обработка материала; А.И. Козлова, А.П. Сутин, С.В. Осминин – статистическая обработка, написание текста; С.В. Осминин, Ф.П. Ветшев – редактирование.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. S.V. Osminin, F.P. Vetshev, I.R. Bilyalov – study concept and design; S.V. Osminin, E.V. Eventeva, M.O. Astaeva – data collection and processing; A.I. Kozlova, A.P. Sutin, S.V. Osminin – statistical processing, text writing; S.V. Osminin, F.P. Vetshev – 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.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2021 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMI Ts radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. *Экспертные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO.* 2022;12(3s2-1):382-400 [Besova NS, Bolotina LV, Gamaiunov SV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka zheludka. *Malignant Tumors: Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO.* 2022;12(3s2-1):382-400 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-382-400
- Al-Batran SE, Homann N, Paulig C, et al.; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948-57. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
- Августиневич А.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., и др. Непосредственная эффективность и токсичность тотальной неоадьювантной химиотерапии резектабельного рака желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2022;21(1):11-9 [Avgustinovich AV, Afanasyev SG, Dobrodeev AY, et al. Short-term efficacy and toxicity of total neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2022;21(1):11-9 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2022-21-1-11-9
- Gockel I, Lordick F. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Frequent overtreatment or meaningful concept? *Chirurg.* 2020;91(5):384-90 (in German). DOI:10.1007/s00104-020-01141-7
- Riva F, Bidard FC, Houy A, et al. Patient-Specific Circulating Tumor DNA Detection during Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Chem.* 2017;63(3):691-9. DOI:10.1373/clinchem.2016.262337
- Yang L, Wang Y, Shen L, et al. Predicting treatment outcome of rectal cancer patients underwent neoadjuvant chemoradiotherapy by ctDNA: the potential use of ctDNA monitoring as organ-sparing approach. *J Clin Oncol.* 2018;36(Suppl. 15):3608. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.3608
- Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1005-20. DOI:10.1016/j.annonc.2022.07.004
- Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(2):167-92. DOI:10.6004/jnccn.2022.0008
- Tu RH, Lin JX, Xie JW, et al. Assessment of the short-term outcomes of laparoscopic gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: A prospective single-armed clinical trial. *Surgery.* 2022;172(1):160-8. DOI:10.1016/j.surg.2022.01.015
- Gao Y, Jiang J, Xiao D, et al. Robotic-assisted thoracic surgery following neoadjuvant chemoimmunotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer: A real-world prospective cohort study. *Front Oncol.* 2022;12:969545. DOI:10.3389/fonc.2022.969545
- Yang H, Zhang WH, Ge R, et al. Application of Gross Tissue Response System in Gastric Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy: A Primary Report of a Prospective Cohort Study. *Front Oncol.* 2021;11:585006. DOI:10.3389/fonc.2021.585006
- Marano L, Carbone L, Poto GE, et al. Extended Lymphadenectomy for Gastric Cancer in the Neoadjuvant Era: Current Status, Clinical Implications and Contentious Issues. *Curr Oncol.* 2023;30(1):875-96. DOI:10.3390/curroncol30010067
- Yu JH, Wang ZZ, Fan YC, et al. Comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery vs. surgery alone for locally advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(14):1669-80. DOI:10.1097/CM9.0000000000001603
- Авдюхин И.Г., Перегородиев И.Н., Калинин А.Е., и др. Периоперационная химиотерапия в режиме FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеальным раком (I–III тип по классификации SIEWERT). Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. *Экспертные опухоли.* 2022;12(4):5-13 [Avdyukhin IG, Peregorodiev IN, Kalinin AE, et al. Perioperative chemotherapy with FLOT regimen in patients with resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (SIEWERT type I–III). Experience of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. *Malignant Tumors.* 2022;12(4):5-13 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-4-5-13
- Bozkurt H, Sert OZ, Uzun O, et al. Effect of preoperative neoadjuvant chemotherapy on postoperative complications in patients with gastric cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2020;13(10):7903-9. Режим доступа: <https://e-century.us/files/ijcem/13/10/ijcem0113726.pdf>. Ссылка активна на 30.03.2024.
- Скоропад В.Ю., Кудрявцев Д.Д., Соколов П.В., др. Особенности хирургического лечения рака желудка и пищеводно-желудочного перехода после неоадьювантной терапии: опыт МРНЦ и обзор литературы. *Сибирский онкологический журнал.* 2023;22(1):101-9 [Skoropad VYu, Kudryavtsev DD, Sokolov PV, et al. Surgical management of cancer of the stomach and gastroesophageal junction after neoadjuvant therapy: the experience of the MRRC and literature review. *Siberian Journal of Oncology.* 2023;22(1):101-9 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2023-22-1-101-109
- Kang YK, Cho H. Perioperative FLOT: new standard for gastric cancer? *Lancet.* 2019;393(10184):1914-6. DOI:10.1016/S0140-6736(18)33189-1

Статья поступила в редакцию /

The article received: 30.03.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Переносимость периоперационной химиотерапии при раке желудка в реальной клинической практике: проспективное исследование

Д.С. Федоринов<sup>✉1,2</sup>, М.А. Лядова<sup>1,3</sup>, В.К. Лядов<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

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

## Аннотация

**Обсуждение.** Выбор оптимальной схемы периоперационной химиотерапии местно-распространенного рака желудка является актуальной проблемой в реальной клинической практике.

**Цель.** Проанализировать переносимость терапии в этой когорте пациентов.

**Материалы и методы.** В отделении химиотерапии №1 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» с января 2021 по февраль 2024 г. периоперационная терапия рака желудка проведена 90 пациентам.

**Результаты.** Частота развития тяжелых осложнений на дооперационном этапе составила 41,9% для схемы FOLFOX и 40,7% – для схемы FLOT, на адъювантном этапе – 17,4 и 43,2% соответственно. Оперативное лечение успешно выполнено у 79 (87,8%) пациентов, а полный объем комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка завершили 59 (65%) пациентов; 80,8% патоморфологических ответов в группе FOLFOX и 67,9% в группе FLOT приходились на TRG3-4, полный ответ отмечен только у 1 пациента.

**Заключение.** Высокие показатели токсичности у пожилых и коморбидных пациентов на схеме FOLFOX требуют разработки индивидуального подхода к лечению данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** рак желудка, периоперационная химиотерапия, токсичность

**Для цитирования:** Федоринов Д.С., Лядова М.А., Лядов В.К. Переносимость периоперационной химиотерапии при раке желудка в реальной клинической практике: проспективное исследование. Современная Онкология. 2024;26(3):291–295. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202954

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

В России в 2022 г. выявлено более 33 тыс. заболевших раком желудка, при этом более 20 тыс. пациентов погибли от этого заболевания [1]. У 57,5% пациентов заболевание диагностируют в III или IV стадии, что приводит к показателю одногодичной летальности 41,9% [1]. Недостаточная эффективность хирургического лечения при местно-распространенном раке желудка привела к активному изучению и развитию комбинированных подходов к лечению. В настоящее время Ассоциация онкологов России рекомендует проведение периоперационной химиотерапии (ХТ) при клинической стадии T<sub>≥2</sub>/Nлюбое/M0, при этом оптимальной комбинацией препаратов с точки зрения отдаленной выживаемости пациентов указана таксан-содержащая схема FLOT. При наличии противопоказаний к применению режима FLOT (возраст, ослабленное состояние) возможно применение режимов mFOLFOX6 или XELOX (CAPOX) [2].

Комбинация FLOT стремительно вошла в клиническую практику после публикации выдающихся результатов

крупного многоцентрового исследования II/III фазы S. Al-Batran и соавт. [3, 4]. В рамках II фазы данного исследования 300 пациентов рандомизированы на группы, получавшие в качестве периоперационной ХТ FLOT либо ECF/ECX. Первичной конечной точкой стало число пациентов с полным патоморфологическим ответом опухоли на лечение по результатам операции. Все запланированные дооперационные циклы ХТ получили 119 (93%) из 128 пациентов в группе FLOT и 126 (92%) из 137 группы ECF/ECX. Серьезные нежелательные явления, включая хирургические осложнения, отмечены у 40% пациентов в контрольной группе и 25% – в группе FLOT. Полный патоморфологический ответ опухоли на лечение диагностирован у 16% пациентов в группе FLOT и 6% пациентов в контрольной группе. В рамках III фазы исследования рандомизированы 714 пациентов, при этом медиана общей выживаемости (ОВ) составила 50 мес в группе FLOT против 35 мес в группе ECF/ECX, медиана выживаемости без прогрессирования – 30 мес против 18 мес соответственно, различия значимы.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Федоринов Денис Сергеевич** – врач-онколог отд-ния химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ст. лаборант каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: deni\_fe@mail.ru; SPIN-код: 1079-8460

**Лядова Марина Александровна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ассистент каф. онкологии Новокузнецкого ГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 8220-2854

**Лядов Владимир Константинович** – д-р мед. наук, проф., зав. 4-м онкологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. каф. онкологии Новокузнецкого ГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 5385-7889

<sup>✉</sup>**Denis S. Fedorin** – Oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: deni\_fe@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5516-7367

**Marina A. Lyadova** – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education». ORCID: 0000-0002-9558-5579

**Vladimir K. Lyadov** – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education». ORCID: 0000-0002-7281-3591

# Tolerability of perioperative chemotherapy for gastric cancer in real clinical practice

Denis S. Fedorinov<sup>✉1,2</sup>, Marina A. Lyadova<sup>1,3</sup>, Vladimir K. Lyadov<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

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

<sup>3</sup>Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russia

## Abstract

**Background.** The choice of the optimal scheme of perioperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer is an urgent problem in real clinical practice.

**Aim.** To analyze therapy tolerability in this cohort of patients.

**Materials and methods.** Perioperative chemotherapy of gastric cancer was performed in 90 patients in the Chemotherapy Department of the Oncology Center №1 of the Yudin City Clinical Hospital from January 2021 to February 2024.

**Results.** The incidence of severe complications at the preoperative stage was 41.9% for the FOLFOX regimen and 40.7% for the FLOT regimen, at the adjuvant stage – 17.4 and 43.2%, respectively. Operative treatment was successfully performed in 79 (87.8%) patients, and the full scope of combined treatment of locally advanced gastric cancer was completed in 59 (65%) patients. 80.8% of pathomorphologic responses in the FOLFOX group and 67.9% in the FLOT group were TRG3–4, with complete response noted in only one patient.

**Conclusion.** High toxicity rates in elderly and comorbid patients on the FOLFOX regimen require the development of an individualized approach to the treatment of this group of patients.

**Keywords:** gastric cancer, perioperative chemotherapy, toxicity

**For citation:** Fedorinov DS, Lyadova MA, Lyadov VK. Tolerability of perioperative chemotherapy for gastric cancer in real clinical practice. Journal of Modern Oncology. 2024;26(3):291–295. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202954

Несмотря на блестящие результаты приведенного исследования, в отечественной клинической практике остаются недостаточно изученными как клиническая эффективность, так и прежде всего переносимость комбинации FLOT. В рамках реализации гранта Российского научного фонда №20-75-10158 «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела» нами в 2021–2024 гг. накоплен проспективный опыт проведения периоперационной ХТ у 90 пациентов с местно-распространенным раком желудка. Анализ переносимости терапии в этой когорте пациентов является целью настоящего исследования.

## Материалы и методы

В отделении ХТ №1 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» с января 2021 по февраль 2024 г. периоперационная терапия рака желудка проведена 90 пациентам. Проведение исследования одобрено независимым локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №9 от 07.07.2020). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

Основные клинико-эпидемиологические характеристики указанной группы пациентов представлены в табл. 1.

Лечение пациентов проводилось в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по лечению рака желудка Минздрава России. Всем пациентам на I этапе после выполнения диагностической лапароскопии и исключения отдаленных метастазов планировалось проведение 4 курсов периоперационной ХТ 1 раз в 14 дней по схеме FLOT [доцетаксел – 50 мг/м<sup>2</sup>, оксалиплатин – 85 мг/м<sup>2</sup>, кальция фолинат – 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил (5-ФУ) – 2600 мг/м<sup>2</sup> инфузия 24 ч] или FOLFOX (оксалиплатин – 85 мг/м<sup>2</sup>, кальция фолинат – 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-ФУ – 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно, 5-ФУ – 2400 мг/м<sup>2</sup> инфузия 46 ч).

При оценке изученной группы пациентов обращает на себя внимание, что периоперационное лечение проводилось у 17 пациентов старческого возраста (75 лет и старше), при этом у 5 пациентов применяли схему FLOT, у остальных – FOLFOX.

## Результаты

### Периоперационная ХТ

При анализе выбора схемы периоперационной ХТ установлены статистически значимые различия. Схема FLOT в 2,7 раза

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы пациентов Table 1. Characteristics of the studied group of patients	
Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины), абс. (%)	52 (58)/38 (42)
Средний возраст, лет ± степень отклонения (мин – макс)	67,5±10 (36–82)
Клиническая стадия, абс. (%)	
I	5 (5,6)
II	32 (35,6)
III	51 (56,6)
IVA	2 (2,2)
Дифференцировка опухоли, абс. (%)	
высокая/умеренная	29 (32,2)
низкодифференцированная	56 (62,2)
неизвестно	5 (5,6)
Статус ECOG (0/1/2), абс. (%)	29 (32,2)/57 (63,3)/4 (4,5)
Кахексия (потеря ≥5% массы тела за последние 3 мес), абс. (%)	55 (61)
Вероятная саркопения (динамометрия), абс. (%)	10 (14,7)
Курение на момент лечения, абс. (%)	38 (42)
Сопутствующие заболевания, абс. (%)	73 (81,1)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	63 (70)
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	19 (21,1)
Нарушение ритма сердца, абс. (%)	9 (10)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	19 (21,1)
Схема лечения (FLOT/FOLFOX), абс. (%)	59 (65,6)/31 (34,4)

реже назначалась женщинам (отношение шансов – ОШ 0,370; 95% доверительный интервал – ДИ 0,151–0,906;  $p=0,027$ ). Кроме того, медиана возраста пациентов в группе FLOT составила 65 лет, в группе FOLFOX – 73 года ( $p<0,001$ ). Всем 4 (12,9%) пациентам в статусе ECOG-2 назначалась схема FOLFOX ( $p=0,017$ ). Клинически значимая сопутствующая патология выявлена у 29 (93,5%) пациентов в группе FOLFOX и у 44 (74,6%) – в группе FLOT. Шансы назначения схемы FLOT у таких пациентов оказались ниже в 4,943 раза (ОШ 0,202; 95% ДИ 0,043–0,951;  $p=0,029$ ). Не отмечено статистически значимых различий по показателям: дефицит мышечной силы, кахексия, дифференцировка опухоли и стадия заболевания.

Таким образом, трехкомпонентная схема ХТ FLOT статистически значимо чаще использовалась у более молодых пациентов в удовлетворительном общем состоянии с неотягощенной сопутствующей патологией, что соответствует клиническим рекомендациям и общепринятым стандартам лечения данной группы пациентов.

### Дозоинтенсивность периоперационной ХТ

При анализе дозоинтенсивности предоперационного этапа установлено, что у пациентов на схеме FOLFOX статистически значимо чаще требовалась исходная редукция дозы – 9 (29,0%) по сравнению с пациентами на схеме FLOT – 4 (6,8%). Шансы снижения дозоинтенсивности в группе FLOT оказались ниже в 5,625 раза по сравнению с группой FOLFOX (ОШ 0,178; 95% ДИ 0,050–0,638;  $p=0,009$ ). Результаты представлены в табл. 2. При этом следует отметить, что задержка лечения чаще всего развивалась после 2-го курса ХТ, а медиана длительности задержки лечения являлась одинаковой для обеих схем лечения и составила 7 дней.

### Токсичность периоперационной ХТ

При анализе токсичности периоперационной ХТ в зависимости от схемы лечения не получено статистически значимых различий. Результаты представлены в табл. 3.

При поиске факторов, ассоциированных с развитием токсичности, статистическую значимость продемонстрировал ECOG-статус пациента. Среди 37 пациентов, у которых отмечено развитие тяжелой токсичности, 6 (16,2%) имели статус ECOG-0, 30 (81,1%) – ECOG-1, 1 (2,7%) – ECOG-2;  $p=0,014$ . Кроме того, 86% случаев тяжелой нейтропении приходилось на пациентов со статусом ECOG-1.

### Оперативное лечение

Среди 90 пациентов, начавших периоперационную ХТ, оперативное лечение успешно выполнено у 79 (87,8%). Операция не выполнена у 5 (16,1%) на схеме FOLFOX и у 6 (10,2%) – на схеме FLOT ( $p=0,502$ ). При анализе причин незавершенности лечения установлено, что 1 пациент погиб после 1 курса ХТ по схеме FOLFOX в связи кровотечением из опухоли, 1 пациенту после 4 курсов ХТ по схеме FOLFOX не выполнена операция в связи с декомпенсацией сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, остальные 9 пациентов отказались от выполнения оперативного этапа лечения по причинам, не связанным с токсичностью проведенной ХТ.

У 8 (15,1%) пациентов отмечен осложненный послеоперационный период, при этом все пациенты получили периоперационную ХТ по схеме FLOT ( $p=0,048$ ).

При анализе эффективности проведенного предоперационного лечения отмечен 1 полный ответ на лечение у пациента после 4 курсов ХТ по схеме FLOT. Статистически значимых различий по уровню TRG в зависимости от используемой схемы ХТ не получено ( $p=0,423$ ). Результаты представлены в табл. 4.

По результатам дополнительного анализа не удалось выделить отдельные факторы, оказавшие статистически значимое влияние на регрессию опухоли.

### Адьювантная ХТ

Среди 79 пациентов, прошедших оперативное лечение, адьювантная ХТ проведена 67 (84,8%). Среди причин незавершенности адьювантного этапа можно выделить отказ пациента от проведения ХТ и несвоевременную явку для продолжения лечения с упущением оптимального срока начала послеоперационного этапа лечения. У 8 (11,9%) пациентов запланированные 4 курса ХТ не завершены в связи с развитием непереносимой токсичности в виде ладонно-подошвенного синдрома 3-й степени (1 пациент) и стойкой астенизации с потерей массы тела (7 пациентов). Отмечен 1 случай летального исхода у пациентки в связи развитием инфаркта миокарда 2-го типа на фоне 46-часовой инфузии 5-ФУ при проведении 3-го курса послеоперационной ХТ по схеме FOLFOX. Таким образом, только 59 (65%) пациентов завершили полный объем комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка.

**Таблица 2. Дозоинтенсивность периоперационной ХТ**  
**Table 2. Dose-intensity of perioperative chemotherapy**

Категории	Схема ХТ, абс. (%)		p
	FOLFOX	FLOT	
Задержка лечения	9 (29,0)	13 (22,0)	0,463
Исходная редукция дозы	9 (29,0)	4 (6,8)	0,009*
Последующая редукция дозы	6 (19,4)	4 (6,8)	0,087

Примечание. Здесь и далее в табл. 5  $p<0,05$

**Таблица 3. Токсичность периоперационной ХТ в зависимости от схемы лечения**  
**Table 3. Toxicity of perioperative chemotherapy depending on the treatment regimen**

Показатели	Категории	Схема ХТ, абс. (%)		p
		FOLFOX	FLOT	
НАПХТ – тяжелая токсичность	Развитие тяжелой токсичности	13 (41,9)	24 (40,7)	0,908
НАПХТ – тромбоцитопения	Отсутствие тромбоцитопении	26 (83,9)	54 (91,5)	0,420
	Тромбоцитопения 1-й степени	3 (9,7)	4 (6,8)	
	Тромбоцитопения 2-й степени	2 (6,5)	1 (1,7)	
НАПХТ – нейтропения	Отсутствие нейтропении	19 (61,3)	29 (49,2)	0,770
	Нейтропения 1-й степени	2 (6,5)	6 (10,2)	
	Нейтропения 2-й степени	2 (6,5)	8 (13,6)	
	Нейтропения 3-й степени	4 (12,9)	8 (13,6)	
НАПХТ – тяжелая нейтропения	Отсутствие тяжелой нейтропении	23 (74,2)	43 (72,9)	0,894
	Развитие тяжелой нейтропении	8 (25,8)	16 (27,1)	
НАПХТ – гепатотоксичность	Отсутствие гепатотоксичности	21 (67,7)	38 (64,4)	0,750
	Гепатотоксичность 1-й степени	10 (32,3)	20 (33,9)	
	Гепатотоксичность 3-й степени	0 (0,0)	1 (1,7)	
НАПХТ – эметогенная токсичность	Отсутствие эметогенной токсичности	13 (41,9)	28 (47,5)	0,295
	Эметогенная токсичность 1-й степени	12 (38,7)	16 (27,1)	
	Эметогенная токсичность 2-й степени	5 (16,1)	15 (25,4)	
	Эметогенная токсичность 3-й степени	1 (3,2)	0 (0,0)	
НАПХТ – мукозиты	Отсутствие мукозитов	21 (67,7)	30 (50,8)	0,096
	Мукозиты 1-й степени	8 (25,8)	19 (32,2)	
	Мукозиты 2-й степени	1 (3,2)	10 (16,9)	
	Мукозиты 3-й степени	1 (3,2)	0 (0,0)	
НАПХТ – астения	Отсутствие астении	7 (22,6)	8 (13,6)	0,150
	Астения 1-й степени	11 (35,5)	36 (61,0)	
	Астения 2-й степени	12 (38,7)	14 (23,7)	
	Астения 3-й степени	1 (3,2)	1 (1,7)	

Примечание. НАПХТ – неадьювантная полихимиотерапия.

Таблица 4. Оценка регрессии опухоли по Мандарду в зависимости от схемы ХТ  
Table 4. Mandard evaluation of tumor regression according to chemotherapy regimen

Категории	Схема ХТ, абс. (%)		p
	FOLFOX	FLOT	
TRG0	0 (0,0)	1 (1,9)	0,423
TRG1	4 (15,4)	5 (9,4)	
TRG2	1 (3,8)	9 (17,0)	
TRG3	10 (38,5)	19 (35,8)	
TRG4	11 (42,3)	17 (32,1)	
TRG5	0 (0,0)	2 (3,8)	

Таблица 5. Токсичность адъювантной ХТ в зависимости от схемы лечения  
Table 5. Toxicity of adjuvant chemotherapy depending on the treatment regimen

Показатели	Категории	Схема ХТ, абс. (%)		p
		FOLFOX	FLOT	
АПХТ – тяжелая токсичность	Развитие тяжелой токсичности	4 (17,4)	19 (43,2)	0,035*
АПХТ – тромбоцитопения	Отсутствие тромбоцитопении	19 (82,6)	41 (93,2)	0,393
	Тромбоцитопения 1-й степени	3 (13,0)	2 (4,5)	
	Тромбоцитопения 2-й степени	1 (4,3)	1 (2,3)	
АПХТ – нейтропения	Отсутствие нейтропении	14 (60,9)	18 (40,9)	0,349
	Нейтропения 1-й степени	5 (21,7)	8 (18,2)	
	Нейтропения 2-й степени	2 (8,7)	6 (13,6)	
	Нейтропения 3-й степени	1 (4,3)	9 (20,5)	
	Нейтропения 4-й степени	1 (4,3)	3 (6,8)	
АПХТ – тяжелая нейтропения	Отсутствие тяжелой нейтропении	21 (91,3)	32 (72,7)	0,114
	Развитие тяжелой нейтропении	2 (8,7)	12 (27,3)	
АПХТ – гепатотоксичность	Отсутствие гепатотоксичности	15 (65,2)	33 (75,0)	0,399
	Гепатотоксичность 1-й степени	8 (34,8)	11 (25,0)	
АПХТ – эметогенная токсичность	Отсутствие эметогенной токсичности	13 (56,5)	26 (59,1)	0,739
	Эметогенная токсичность 1-й степени	5 (21,7)	8 (18,2)	
	Эметогенная токсичность 2-й степени	5 (21,7)	8 (18,2)	
	Эметогенная токсичность 3-й степени	0 (0,0)	2 (4,5)	
АПХТ – мукозиты	Отсутствие мукозитов	13 (56,5)	23 (52,3)	0,428
	Мукозиты 1-й степени	4 (17,4)	11 (25,0)	
	Мукозиты 2-й степени	6 (26,1)	6 (13,6)	
	Мукозиты 3-й степени	0 (0,0)	3 (6,8)	
	Мукозиты 4-й степени	0 (0,0)	1 (2,3)	
АПХТ – астения	Отсутствие астении	4 (17,4)	5 (11,4)	0,740
	Астения 1-й степени	11 (47,8)	21 (47,7)	
	Астения 2-й степени	8 (34,8)	15 (34,1)	
	Астения 3-й степени	0 (0,0)	2 (4,5)	
	Астения 4-й степени	0 (0,0)	1 (2,3)	

Примечание. АПХТ – адъювантная полихимиотерапия.

При анализе токсичности адъювантной ХТ в зависимости от схемы лечения получены статистически значимые различия. Результаты представлены в табл. 5.

В отличие от периоперационного этапа ХТ адъювантная ХТ по схеме FOLFOX характеризовалась меньшей токсичностью. Шансы развития тяжелой токсичности в группе FLOT оказались выше в 3,610 раза, различия шансов являлись статистически значимыми (95% ДИ 1,053–12,378;  $p=0,035$ ). При этом остальные факторы, включая ECOG-статус пациента, не оказали статистически значимого влияния на развитие токсичности.

## Обсуждение

Выбор оптимальной схемы периоперационной ХТ местно-распространенного рака желудка является актуальной проблемой в реальной клинической практике. Сами по себе возраст и сопутствующая патология пациента не всегда отражают функциональный резерв организма пациента. Предиктивные шкалы по оценке токсичности, такие как CARG и G8, не являются достаточным основанием для выбора схемы ХТ [5]. Часть отклонений клиничко-лабораторных параметров в этих шкалах являются следствием течения опухолевого процесса и могут нормализоваться уже после 1-го курса лечения.

Интенсификация режима ХТ с целью улучшения результатов лечения пациента сопровождается повышением токсичности. Согласно полученным нами данным тяжелая токсичность на дооперационном этапе оказалась одинаковой: 41,9% для схемы FOLFOX и 40,7% – для схемы FLOT. Учитывая изначально более тяжелую группу пациентов, получавших двухкомпонентный режим, следует принять во внимание довольно высокий показатель тяжелой токсичности, сопоставимый с трехкомпонентной ХТ.

Согласно данным исследования операция не выполнена у 5 (16,1%) на схеме FOLFOX и у 6 (10,2%) – на схеме FLOT ( $p=0,502$ ). У 8 (15,1%) пациентов отмечен осложненный послеоперационный период, при этом все больные получили периоперационную ХТ по схеме FLOT ( $p=0,048$ ).

Для сравнения в исследовании S. Al-Batran и соавт. все запланированные дооперационные циклы ХТ получили 119 (93%) из 128 пациентов в группе FLOT и 126 (92%) из 137 – группы ECF/ECX. Серьезные нежелательные явления, в том числе хирургические осложнения, отмечены у 40% пациентов в контрольной группе и 25% – в группе FLOT [4]. В исследовании R. Viffl и соавт. по сравнению переносимости и эффективности режима TCF (доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> + 5-ФУ 300 мг/м<sup>2</sup> суточная инфузия) в группе неoadъювантного лечения (34 пациента) ХТ в полном объеме получили 74% пациентов против 34% при проведении адъювантного лечения (35 пациентов) [6]. Статистически значимых различий по частоте серьезных побочных эффектов, а также послеоперационных осложнений и летальности не выявлено.

Обращает на себя внимание, что в нашем исследовании 80,8% патоморфологических ответов в группе FOLFOX и 67,9% в группе FLOT приходились на TRG3-4, полный ответ отмечен только у одного пациента. При этом в исследовании L. Ferrg и соавт. 2011 г., где пациенты получили 3 дооперационных и 3 послеоперационных цикла по схеме DCF (доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> + 5-ФУ 750 мг/м<sup>2</sup> в течение 120 ч), полностью предоперационный этап лекарственного лечения смогли получить 37 (87%) пациентов, все 6 циклов завершили 56% пациентов, а полный патоморфологический ответ достигнут у 10% пациентов, выраженный частичный ответ – у 39% [7].

Среди 79 пациентов в нашем исследовании, прошедших оперативное лечение, адъювантная ХТ проведена 67 (84,8%) пациентам, и только 59 (65%) пациентов завершили полный объем комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка. Низкий процент тяжелой токсичности на адъювантном этапе лечения (17,4% в группе FOLFOX против 43,2% в группе FLOT) может объясняться тем, что данный этап лечения смогли получить именно сохранные пациенты из 1-й группы. При этом процент токсичности в группе FLOT аналогичен проценту на дооперационном этапе (40,7%).

Для сравнения в исследовании S. Lorenzen и соавт. у пациентов старше 65 лет с аденокарциномой желудка или

гастроэзофагеального перехода 20 (90%) из 22 в группе FLO (без доцетаксела) и 18 (85%) из 21 в группе FLOT завершили все 4 цикла ХТ [8]. Из 43 пациентов начать адъювантный этап лечения смогли 20 (FLO, 11; FLOT, 9) и 11 закончили все 4 цикла. Редукция доз цитостатиков в связи с токсичностью чаще встречалась в группе FLOT (47,6% против 13,6%;  $p=0,023$ ). Однако в группе FLOT отмечено большее количество полных и частичных ответов опухоли на лечение: 59% по сравнению с 18% при использовании режима FLO;  $p=0,012$ . Послеоперационные осложнения чаще встречались в группе FLOT (60% против 35%).

Эффективность и токсичность периоперационной ХТ по схеме FOLFOX оценена в исследовании, опубликованном в 2022 г. J. Yu и соавт. [9]. В многоцентровое рандомизированное исследование III фазы включены 583 пациента с местно-распространенным раком желудка, рандомизированных на получение ХТ по схеме FOLFOX или комбинации оксалиплатина 130 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и от 80 до 120 мг/сут S-1 перорально ежедневно в течение 2 нед (SOX); 283 пациента в группе FOLFOX получили предоперационную ХТ. Медиана возраста пациентов составила 62 года [от 24 до 80 лет], 73,9% – мужчины. После предоперационной ХТ 251 (88,7%) из 283 пациентов в группе FOLFOX приступил к операции. После операции 207 (73,1%) из 283 пациентов в группе FOLFOX получили послеоперационную ХТ. Наконец 168 (59,4%) из 283 пациентов в группе FOLFOX завершили все 6 циклов периоперационной ХТ. Наиболее распространенным гематологическим осложнением 3 или 4-й степени стала нейтропения – 69 (24,3%) из 283 пациентов в группе FOLFOX. Наиболее распространенным негематологическим осложнением 3 или 4-й степени в группе FOLFOX оказалась рвота – 28 (9,9%) из 283 пациентов, за которой следовала тошнота – 18 (6,4%) из 283 пациентов.

К ограничениям данного исследования можно отнести малый объем выборки и незрелые данные по ОВ и выживаемости без прогрессирования, не позволившие провести комплексный многофакторный анализ эффективности и безопасности периоперационной ХТ местно-распространенного рака желудка.

## Заключение

По результатам проведенного проспективного одноцентрового исследования частота развития тяжелых осложнений на дооперационном этапе составила 41,9% для схемы FOLFOX и 40,7% для схемы FLOT, на адъювантном этапе – 17,4 и 43,2% соответственно. Высокие показатели токсичности у пожилых и коморбидных пациентов на схеме FOLFOX сопровождаются большим процентом незавершенности всех этапов

комплексного лечения местно-распространенного рака желудка и требуют разработки индивидуального подхода к лечению данной группы 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.

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №9 от 07.07.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol №9 dated 07.07.2020). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Источник финансирования.** Работа проводилась при поддержке гранта Российского научного фонда №20-75-10158 «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела».

**Funding source.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant №20-75-10158 “Pharmacogenetic and pharmacokinetic approaches to chemotherapy of gastrointestinal tumors based on body composition analysis”.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России», 2022 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2022 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNI OI im. P. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii Minzdrava Rossii", 2022 (in Russian)].
2. Рак желудка. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1). Ссылка активна на 12.06.2024 [Gastric cancer. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation: approved at a meeting of the scientific and practical council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1). Accessed: 12.06.2024 (in Russian)].
3. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1697-708. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30531-9
4. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948-57. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
5. Mariano C, Brennenstuhl S, Alibhai S, et al. Predictors and effects of toxicity experienced by older adults with cancer receiving systemic therapy in a randomized clinical trial of geriatric assessment. *J Geriatr Oncol.* 2023;14(7):101584. DOI:10.1016/j.jgo.2023.101584
6. Biffi R, Fazio N, Luca F, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2010;16(7):868-74. DOI:10.3748/wjg.v16.i7.868
7. Ferri LE, Ades S, Alcindoe T, et al. Perioperative docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) for locally advanced esophageal and gastric adenocarcinoma: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1512-7. DOI:10.1093/annonc/mdr465
8. Lorenzen S, Pauligk C, Homann N, et al. Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(3):519-26. DOI:10.1038/bjc.2012.588
9. Yu J, Gao J, Chen L, et al. Effect of S-1 Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil, Leucovorin Plus Oxaliplatin as Perioperative Chemotherapy for Locally Advanced, Resectable Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5(2):e220426. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.0426

Статья поступила в редакцию /

The article received: 28.08.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Ретроспективный анализ оценки безопасности и эффективности применения препарата Пемброриа® в рамках переключения с оригинального препарата Китруда® по немедицинским показаниям у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций в реальной клинической практике

Л.Г. Жукова<sup>✉</sup>, Д.А. Филоненко, Н.И. Польшина, С.А. Смолин, О.С. Пасечнюк

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

## Аннотация

**Введение.** Появление генно-инженерных биологических препаратов по праву считается революционным событием в медицине. В 2022 г. зарегистрирован первый биоаналог пембролизумаба – российский препарат Пемброриа®. Одним из вариантов исследований, способных убедительно продемонстрировать безопасность и эффективность биосимиляра, является его применение в рамках переключения с оригинального препарата по немедицинским показаниям (НП, или немедицинское переключение) согласно стандартным подходам реальной клинической практики и инструкции по медицинскому применению препарата.

**Цель.** Оценить безопасность переключения по НП пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций с оригинального препарата Китруда® на биоаналогичный препарат Пемброриа® и оценить его эффективность в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 114 пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций, последней линией лечения у которых являлся препарат Китруда® в монотерапии или в комбинации с другими агентами в рамках зарегистрированных показаний, переведенных на препарат Пемброриа® по НП. После переключения на препарат Пемброриа® большие не меняли лечение препаратом на другой ингибитор контрольных точек в рамках данной линии терапии.

**Результаты.** Частота возникновения иммуноопосредованных нежелательных реакций (иоНР) любой степени выраженности на фоне лечения препаратами сравнения различалась незначительно: 57% – при приеме Китруда® и 54% – Пемброриа®. Большинство иоНР как при приеме Китруда®, так и Пемброриа® относились к 1-й степени тяжести (69 и 86% соответственно). Все серьезные НР купированы и не приводили к отмене терапии. При анализе наилучшего объективного ответа на терапию препаратом Китруда® полный, частичный ответы или стабилизация наблюдались в 9 (7,9%), 28 (24,6%), 61 (53,5%) случаях соответственно; в период лечения препаратом Пемброриа® – в 8 (7%), 24 (21%), 52 (45,6%) случаях соответственно.

**Заключение.** Профиль безопасности препаратов Китруда® и Пемброриа® приемлем и сопоставим: частота случаев иоНР при приеме препарата Пемброриа® при переключении с Китруда® не превышала таковую при применении оригинального препарата Китруда®, у большинства пациентов перевод с Китруда® на Пемброриа® не сопровождался повышением частоты и степени тяжести иоНР. Большинство пациентов сохранили контроль над заболеванием при переводе на Пемброриа®.

**Ключевые слова:** биоаналог, биосимиляр, PD-1-ингибитор, иммуноопосредованные нежелательные реакции, ингибиторы иммунных контрольных точек, иммунотерапия, клинические исследования, переключение с оригинального препарата, Пемброриа, пембролизумаб

**Для цитирования:** Жукова Л.Г., Филоненко Д.А., Польшина Н.И., Смолин С.А., Пасечнюк О.С. Ретроспективный анализ оценки безопасности и эффективности применения препарата Пемброриа® в рамках переключения с оригинального препарата Китруда® по немедицинским показаниям у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций в реальной клинической практике. Современная Онкология. 2024;26(3):296–302. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203013

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Появление генно-инженерных биологических препаратов (БП) по праву считается революционным событием в медицине. Современные биотехнологии позволили разработать

эффективные виды терапии, изменившие судьбу многих пациентов. Однако производство БП является высокотехнологичным и, следовательно, требует значимых затрат, прежде всего финансовых, что делает обеспечение данными

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Жукова Людмила Григорьевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: l.zhukova@mknc.ru

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

Польшина Наталья Ивановна – врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Смолин Сергей Алексеевич – врач-онколог отд-ния противоопухолевой терапии №1 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Пасечнюк Ольга Сергеевна – врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

<sup>✉</sup>Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: l.zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

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

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

Sergei A. Smolin – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0001-8887-2660

Olga S. Pasechnyuk – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0009-0002-8509-5944

# Retrospective analysis of the safety and efficacy of Pembrolia® during non-medical switching from the original drug Keytruda® in patients with advanced malignancies of various localizations in real clinical practice

Liudmila G. Zhukova<sup>✉</sup>, Daria A. Filonenko, Natalya I. Polshina, Sergei A. Smolin, Olga S. Pasechnyuk  
Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** The emergence of genetically engineered biological drugs is rightly considered a revolutionary event in medicine. In 2022, the first biosimilar of pembrolizumab, the Russian drug Pembrolia®, was approved. One of the study types that can convincingly demonstrate the safety and efficacy of biosimilar is its use for switching from the original drug for non-medical indications (NMS, or non-medical switching) according to standard approaches of real clinical practice and the drug label.

**Aim.** To assess the safety of NMS switching in patients with advanced malignancies of various localizations from the original drug Keytruda® to the biosimilar Pembrolia® and to evaluate its effectiveness in real clinical practice.

**Materials and methods.** We analyzed the data of 114 patients with advanced malignancies of various localizations and the last line of treatment with Keytruda® as monotherapy or in combination with other agents within the approved indications and switched to Pembrolia® for NMS. After switching to Pembrolia®, patients did not change treatment for another checkpoint inhibitor within this line of therapy.

**Results.** The incidence of immune-mediated adverse reactions (imARs) of any severity during treatment with comparators differed slightly: 57% with Keytruda® and 54% with Pembrolia®. The majority of imARs with both Keytruda® and Pembrolia® were Grade 1 in severity (69% and 86%, respectively). All serious ARs were resolved and did not result in drug discontinuation. When analyzing the best objective response to treatment with Keytruda®, complete response, partial response, and stabilization were observed in 9 (7.9%), 28 (24.6%), and 61 (53.5%) cases, respectively, during treatment with Pembrolia® – in 8 (7%), 24 (21%), 52 (45.6%) cases, respectively.

**Conclusion.** The safety profile of Keytruda® and Pembrolia® is acceptable and comparable: the imAR rate with Pembrolia® when switching from Keytruda® did not exceed that with the original drug Keytruda®, in most patients, switching from Keytruda® to Pembrolia® was not associated with an increase in the imAR rate or severity. The majority of patients maintained disease control when switched to Pembrolia®.

**Keywords:** biosimilar, PD-1 inhibitor, immune-mediated adverse reactions, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, clinical studies, switching from the original drug, Pembrolia, pembrolizumab

**For citation:** Zhukova LG, Filonenko DA, Polshina NI, Smolin SA, Pasechnyuk OS. Retrospective analysis of the safety and efficacy of Pembrolia® during non-medical switching from the original drug Keytruda® in patients with advanced malignancies of various localizations in real clinical practice. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):296–302. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203013

лекарственными препаратами (ЛП) всех нуждающихся проблематичным. Воспроизведенные оригинальные препараты (ОП) с относительно простыми химическими формулами в виде генериков прочно вошли в повседневную клиническую практику во всех областях медицины. Между тем к воспроизведенным сложным БП по-прежнему сохраняется недоверие и настороженность как в отношении равноэффективности оригинальной молекулы, так и их безопасности. Биоаналоговый ЛП (биоаналог – БА, биосимиляр, биоидентичный препарат) – БП, схожий по параметрам безопасности, качества и эффективности с оригинальным биологическим лекарственным средством (ЛС) в эквивалентной лекарственной форме.

Первые одобренные БА представлены в основном относительно небольшими терапевтическими белками, такими как гормоны (например, соматотропин и инсулин гларгин) и факторы роста (например, филграстин и эпоэтин). За последние годы одобрены и поступили на рынок более сложные БА, такие как моноклональные антитела, используемые в ревматологии, гастроэнтерологии и онкологии [1]. Внедрение БА приводит к расширению доступа пациентов к биологическим методам лечения. Гарантия стабильно высокого качества, безопасности и эффективности этих препаратов является трудной задачей как для производителей, так и для регуляторных органов.

Существуют определенные особенности регистрации данных препаратов, которые обусловлены рядом причин. Международный подход к исследованию БА по сравнению с исследованиями оригинальных молекул включает следующие этапы:

- детальное сравнительное исследование физико-химических и биологических свойств;
- сравнительные доклинические исследования на релевантных животных;
- сравнительное исследование фармакокинетики и фармакодинамики;
- сравнительное исследование эффективности и безопасности;
- возможность экстраполяции данных на другие показания к применению;
- возможность уменьшения объема клинических исследований (КИ) БА в сравнении с ОП при доказанной эквивалентности свойств [2].

Только при условии демонстрации сходства БА и оригинального БП в отношении качества, функциональных характеристик, эквивалентности фармакокинетики и по возможности фармакодинамики, а также неотличающегося профиля токсичности допустимо переходить к этапу КИ. По сути КИ венчают разработку БА и, в отличие от исследований этого этапа при разработке оригинального ЛС, проводятся в ограниченном объеме [3]. Поскольку к моменту инициации КИ БА уже накоплена большая часть доказательной базы по его сходству с ОП, следует понимать, что КИ БА направлены только на доказательство его терапевтической эквивалентности ОП. С этой целью исследования должны проводиться в популяции пациентов, наиболее чувствительной с точки зрения эффектов исследуемого препарата, по возможности – максимально гомогенной (однородной по своим исходным клинико-демографическим характеристикам) [4]. Для БА не требуется проведения исследований по подбору дозы или исследований

оптимального режима применения, поскольку все эти данные уже известны для ОП. Для доказательства отсутствия различий в эффективности и безопасности БА и оригинального ЛС используются первичные конечные точки, отражающие непосредственную «активность» препарата, наименее подверженные влиянию внешних факторов. Так, при исследовании БА, применяемого в онкологии, предпочтительно сравнение эффективности с ОП по общей частоте ответа, а не по привычным для противоопухолевых препаратов показателям выживаемости (общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и др.). Это обусловлено тем, что на показатели выживаемости могут влиять различные факторы (распространенность опухоли при включении в исследование, предшествующее лечение, сопутствующая общесоматическая отягощенность, выбор последующего лечения и многое другое) [5]. Главным отличием сравнительного исследования эффективности БА и ОП от КИ III фазы для оригинального ЛС состоит в том, что его целью является не доказательство преимуществ БА по отношению к плацебо или стандартной терапии, а доказательство отсутствия различий по эффективности при сравнении с ОП, поскольку ранее его превосходство над стандартной терапией уже доказано [6].

Отдельной сложной проблемой в клинической разработке БА является доказательство отсутствия различий в их иммуногенности и безопасности с ОП. Оба параметра должны исследоваться не только в рамках регистрационных исследований, чувствительность которых в отношении, например, иммуногенности могла быть ограничена (например, в случае онкобольных на фоне сопутствующей химиотерапии), но и на этапе пострегистрационного исследования, поскольку КИ все же являются упрощенной экспериментальной моделью, далеко не всегда соответствующей реальной клинической картине [7].

Утвержденный биосимиляр аналогичен референтному (оригинальному) препарату по эффективности, безопасности и качеству, и любые наблюдаемые различия считаются клинически незначимыми [8]. Следовательно, биологическое лечение бионаивного пациента (т.е. пациента, ранее не лечившегося определенным БП) может быть начато соответствующим БА без каких-либо проблем с эффективностью или безопасностью, кроме тех, которые заявлены для референтного препарата. Однако вопрос о переводе пациентов, получающих лечение ОП, на его БА ставится под сомнение [9, 10]. Высказывались опасения, что переключение между очень похожими, но не идентичными версиями БП может привести к увеличению иммуногенности из-за последующего воздействия потенциально разных наборов эпитопов (например, из-за различий в гликозилировании между продуктами), хотя в КИ этого никогда не наблюдалось. Еще одним опасением являлась вероятность образования антител к используемому биологическому агенту, способных привести к проблемам с безопасностью или потере эффективности лечения [11, 12].

Чтобы свести к минимуму связанные с этим риски, необходимы доклинические исследования, сравнивающие биосимиляры и референтные препараты, а также постмаркетинговые наблюдательные исследования, позволяющие оценить эффективность и профиль безопасности биосимиляра в реальных условиях, и мониторинг долгосрочной иммуногенности. Более того, постмаркетинговые данные фармаконадзора важны для обеспечения безопасности и эффективности в долгосрочной перспективе [13].

Одним из вариантов исследований, способных убедительно продемонстрировать безопасность и эффективность биосимиляра, является его применение в рамках переключения с ОП по немедицинским показаниям (немедицинское переключение – НП) согласно стандартным подходам реальной клинической практики и инструкции по медицинскому применению препарата.

НП обычно считают изменение назначенного стабильному пациенту ЛС на другое ЛС по причинам, отличным от отсутствия клинического ответа, побочных эффектов или плохой приверженности. НП происходит, когда клинически

стабильный пациент, чья текущая терапия эффективна и хорошо переносится, переводится решением врача на другую терапевтическую альтернативу. Данный тип переключения не связан с повышением эффективности, безопасности и/или удобства, а, как правило, инициирован организационно-техническими причинами и проводится с целью снижения затрат или обеспечения бесперебойного/постоянного доступа к тому же классу препаратов.

В мировой литературе уже имеются публикации по исследованию переключения (с ОП на БА, а также между различными БА), но только для некоторых отдельных препаратов. Так, в 5 исследованиях изучали переход с филграстима (референтного препарата) на БА филграстима: А. Engert и соавт. (2009 г.) – Filgrastim – XM02 [14], U. Gatzemeier и соавт. (2009 г.) – Filgrastim – XM02 [15], K. Verpoort и соавт. (2012 г.) – Filgrastim – Zarzio®/Filgrastim Hexal® [16], K. Blackwell и соавт. (2015 г.) – Filgrastim – EP2006 [17], T. Kobayashi и соавт. (2017 г.) – Filgrastim – Filgrastim BS [18]. Три из них представляли собой рандомизированные исследования III фазы, из которых одно исследование включало множественный переход. Два других исследования представляли собой ретроспективный анализ доступных баз данных. В целом ни одно из этих исследований не выявило проблем с безопасностью или эффективностью, связанных с переходом с одного варианта БП на другой биосимиляр [14–18].

Для одного БА трастузумаба – Канджинти – переключение осуществлялось во время исследования III фазы при раннем раке молочной железы. При анализе данных выявили, что иммуногенность сопоставима между группой терапии референтным ЛП и группой, у которой осуществлен переход на биосимиляр. Дополнительных нежелательных явлений (НЯ) не обнаружено [1].

В 2023 г. также опубликован метаанализ исследований по оценке безопасности НП для различных препаратов [19]. Всего включены 5252 пациента (31 исследование для 21 биосимиляра), которые переведены на БА или с такового и его референтного БП. Включались исследования по одобренным Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США биосимилярам таких препаратов, как адалимумаб (11 исследований), эпоэтин альфа (2 исследования), этанерцепт (3 исследования), филграстим (1 исследование), инфликсимаб (7 исследований), инсулин гларгин (1 исследование), ритуксимаб (5 исследований) и трастузумаб (1 исследование).

На основании данных КИ в этом систематическом обзоре не наблюдалось никаких различий с точки зрения основных параметров безопасности, таких как смертность, серьезные нежелательные реакции (СНР) и прекращение лечения, при переводе пациентов (на БА или с такового и его референтного БП). Результат был одинаков для всех вариантов переключения и не зависел от группы ЛП, направления переключения или количества эпизодов переключения. Данные по иммуногенности показали одинаковую частоту появления антилекарственных антител и нейтрализующих антител у пациентов в рамках переключения, которые были переведены на БА или с такового и его референтного БП, и у пациентов, которые не были переведены. НЯ, такие как анафилаксия, реакции гиперчувствительности и реакции в месте инъекции, были сходными у пациентов во всех группах [19].

В текущей общественно-политической ситуации аспект бесперебойного доступа к терапии становится все более актуальным: в этом случае НП осуществляется ввиду дефектуры оригинального ЛП иностранного производства, не позволяющей продолжить проведение лечения. В данной ситуации оптимальным решением является НП на БА отечественного производства, для которого отсутствуют проблемы, связанные с его доступностью. Широкое внедрение в клиническую практику онколога БА ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа, таких как, например, Пемброриа®, позволило значительно увеличить доступность для пациентов данного вида терапии онкологических заболеваний.

В ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с декабря 2022 г. большое количество пациентов по немедицинским показаниям

переключены с ОП Китруда® на БА Пемброриа®, в связи с чем принято решение провести ретроспективный анализ оценки безопасности и эффективности БП у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций в реальной клинической практике.

**Цель исследования** – оценить безопасность переключения по немедицинским показаниям пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций с ОП Китруда® на БА Пемброриа® в реальной клинической практике; оценить эффективность препарата Пемброриа® (назначенного в рамках переключения с ОП Китруда® по немедицинским показаниям) у получавших БА Пемброриа® в течение 6 мес и более.

## Материалы и методы

Проанализированы данные 114 пациентов (36 женщин и 78 мужчин) с распространенными формами ЗНО различных локализаций (рис. 1), получавших любые предшествующие схемы цитотоксической терапии (в том числе таргетные и иммуноонкологические препараты), последней линией лечения у которых являлся препарат Китруда® в монотерапии или в комбинации с другими агентами в рамках зарегистрированных показаний (получили не менее 1 введения), и переведенных на препарат Пемброриа® (получили не менее 1 введения) по немедицинским показаниям. После НП на препарат Пемброриа® пациенты не меняли терапию БП на другой ИКТ в рамках данной линии терапии.

Средний возраст пациентов составил 65 лет (от 36 до 88).

Другие ИКТ в предшествующих линиях лечения получал 21 (18,4%) пациент; 90 (79%) больных продолжали лечение на момент сбора данных. Пациенты получили в среднем 8 введений Пемброриа® (минимум 3 введения, максимум – 11 введений).

Формат сбора данных – систематический сбор данных по каждому пациенту. Метод сбора данных – опрос.

Сроки наблюдения за пациентами: декабрь 2022 – сентябрь 2023 г.

## Результаты

### Оценка безопасности

Важно отметить, что суммарное число введений препаратов отличалось: при применении ОП Китруда® оно составило 1507 введений (в среднем 13), при использовании БА Пемброриа® – 871 введение препарата (в среднем 8).

Инфузионная реакция (ИР) зафиксирована у 1 пациента (0,9%), находившегося на терапии препаратом Китруда® (максимальная степень тяжести 1, возникла на 6-м введении). ИР при применении препарата Пемброриа® не отмечено.

Частота возникновения иммуноопосредованных НР (иоНР) любой степени выраженности на фоне лечения препаратами сравнения различалась незначительно: 57% при приеме препарата Китруда® и 54% – при приеме препарата Пемброриа®.

У 25 (25,4%) пациентов не зафиксировано никаких иоНР в течение всего периода лечения. Наиболее частыми из развившихся на фоне терапии препаратами Китруда® и Пемброриа® иоНР являлись повышение уровня печеночных ферментов, повышение уровня креатинина, астения и гипотиреоз (рис. 2).

При переходе с препарата Китруда® на препарат Пемброриа® у 51 (44,7%) пациента не отмечено повышения частоты и степени тяжести иоНР, у 3 (2,6%) зафиксировано повышение степени тяжести иоНР, а у 31 (27,3%) больного – появление дополнительного/дополнительных иоНР (табл. 1).

Большинство иоНР как при приеме ОП Китруда®, так и приеме БА Пемброриа® относились к 1-й степени тяжести (69 и 86% соответственно). У 4 пациентов при приеме препарата Китруда® зарегистрированы иоНР 3-й степени тяжести: у 1 пациента – гипертиреоз и у 3 больных – повышение уровня печеночных ферментов. При лечении препаратом Пемброриа® зафиксирована 1 НР 3-й степени тяжести – повышение уровня печеночных ферментов.

Все СНР купированы и не приводили к отмене терапии.

Рис. 1. Распределение пациентов, включенных в исследование, по нозологиям.

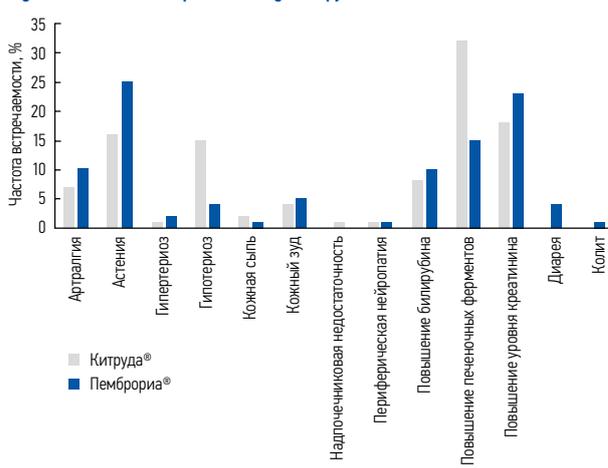
Fig. 1. Distribution of patients included in the study by nosology entities.



Примечание. CPS (Combined Positive Score) – комбинированный положительный показатель, PD-L1 (programmed death ligand 1) – лиганд запрограммированной клеточной гибели-1.

Рис. 2. Частота зафиксированных на фоне терапии иоНР.

Fig. 2. The imAR rate reported during therapy.



Ни у одного из 114 пациентов при переводе с Китруда® на Пемброриа® не зарегистрировано иоНР, не указанных в инструкции по медицинскому применению препаратов, а также не отмечено ни одного случая последующей отмены препарата Пемброриа® по разным причинам, в том числе из-за иоНР.

В рамках данного анализа зафиксировано 4 летальных исхода (3,5%). Причины летальных исходов: инфаркт головного мозга, прогрессирование процесса в головном мозге с последующим отеком мозга, причины 2 летальных случаев остались неизвестны. Летальных исходов, связанных с развитием иоНР и ИОСНР, не зарегистрировано.

Таким образом, на основании представленных данных можно заключить, что профиль безопасности препаратов Китруда® и Пемброриа® является приемлемым и сопоставимым. Переход с терапии препаратом Китруда® на препарат Пемброриа® у большинства пациентов не сопровождался увеличением частоты или степени тяжести иоНР.

### Оценка эффективности

В период лечения препаратами Китруда® и Пемброриа® оценку эффективности терапии проводили у 98 (86%) и 108 (94%) пациентов соответственно.

Оценку ответа не проводили у 15 пациентов, принимающих препарат Китруда®, по причине малого числа введений, у 1 больного – по другим причинам; 6 пациентов,

Таблица 1. Динамика частоты и степени тяжести иоНР при переключении с препарата Китруда® на препарат Пемброриа® Table 1. Time course of the imAR rate and severity during switching from Keytruda® to Pembrolorria®		
Изменение числа и степени тяжести иоНР	Число пациентов	
	абс.	%
иоНР не зафиксированы	29	25,4
Без изменений	51	44,7
Повышение максимальной степени тяжести иоНР	3	2,6
Появление дополнительного/дополнительных иоНР	31	27,3
Всего	114	100

принимающих препарат Пемброриа®, также не подлежали оценке по причине потери контакта с ними.

При анализе наилучшего объективного ответа (ОО) на терапию препаратом Китруда® полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО) или стабилизацию течения заболевания (СЗ) наблюдали в 9 (7,9%), 28 (24,6%), 61 (53,5 %) случаях соответственно; в период лечения препаратом Пемброриа® – в 8 (7%), 24 (21%), 52 (45,6%) случаях соответственно.

Из 16 пациентов, не подлежащих оценке при приеме препарата Китруда®, при переводе и последующей оценке ответа при приеме препарата Пемброриа® у 7 (43%) зарегистрировано СЗ, у 4 (25%) – ЧО, у 4 (25%) – прогрессирование заболевания (ПЗ), у 1 пациента ОО не оценен.

Из 9 пациентов, достигших ПО при приеме препарата Китруда®, 7 (77,8%) больных сохранили его при переводе на терапию препаратом Пемброриа®, у 1 (11,1%) пациента зафиксировано ПЗ и у 1 (11,1%) пациента не произведена оценка ответа.

Среди 28 пациентов с ЧО на Китруда® 20 (71,4%) сохранили ЧО, у 1 (3,5%) пациента ЧО перешел в ПО, и у 7 (25%) пациентов зафиксировано ПЗ.

Отмечено, что 45 (73,7%) пациентов с СЗ, достигнутой на Китруда®, сохранили ее при переводе на Пемброриа®, у 12 (19,7%) пациентов с СЗ наступило последующее ПЗ, у 4 (6,5%) ОО не оценен (рис. 3).

Большинство (74%) пациентов на момент сбора данных продолжают лечение препаратом Пемброриа®, ПЗ зафиксировано у 24 из 114 (21%) пациентов.

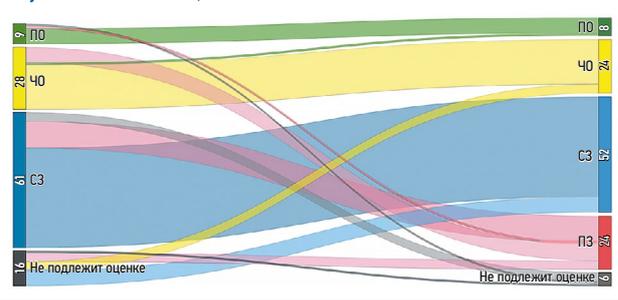
Таким образом, при переводе пациентов Китруда® и Пемброриа® большинство пациентов сохранили контроль над заболеванием.

## Заключение

Проведенный анализ не выявил никаких данных, указывающих на небезопасность переключения с ОП на его БА. Результаты показали, что ни у одного пациента не развилось серьезных иоНР, ИР или НЯ, не отраженных в инструкции по медицинскому применению.

Важно учитывать, что наблюдаемая «потеря эффекта», скорее всего, обусловлена не процессом переключения, а «нормальным» снижением ответа на терапию с течением времени. Именно поэтому дополнительные долгосрочные исследования, включая длительное наблюдение пациентов после переключения на БА ЛП, могут предоставить более детальную информацию о том, как изменяется эффективность лечения с течением времени. Такие исследования могут помочь отделить эффект переключения от общего снижения ответа на терапию и оценить реальное воздействие БА на пациентов. При анализе результатов исследования необходимо учитывать еще один важный аспект: 87% пациентов получали лечение по поводу метастатической болезни (в том числе метастатические: рак пищевода-желудочного перехода, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак головы и шеи), что само по себе определяет неблагоприятный прогноз и может оказывать существенное влияние на эффективность терапии в целом. Дополнительные анализы данных в подгруппах на более обширных когортах пациентов могут

Рис. 3. Изменение динамики ответа у пациентов при переводе с препарата Китруда® на препарат Пемброриа®, абс.  
Fig. 3. Change in the time course of response in patients when switching from Keytruda® to Pembrolorria®, abs.



предоставить больше данных об эффективности и безопасности переключения на БА.

В свою очередь, увеличение частоты иоНР может быть связано с продолжительностью иммунотерапии. В мировой литературе накоплено немало данных о том, что частота и степень тяжести НР могут изменяться в зависимости от длительности приема ЛП. Это также должно быть учтено при оценке безопасности переключения на биоподобные препараты.

По результатам финальной оценки безопасности и эффективности лечения препаратами Китруда® и Пемброриа® можно заключить следующее:

- профиль безопасности препаратов Китруда® и Пемброриа® является приемлемым и сопоставимым: частота случаев иоНР при приеме препарата Пемброриа® при переключении с ОП Китруда® не превышала таковую при применении последнего;
- у большинства больных перевод с препарата Китруда® на препарат Пемброриа® не сопровождался повышением частоты и степени тяжести иоНР;
- большинство пациентов сохранили контроль над заболеванием при переводе на прием препарата Пемброриа®.

Тем не менее необходимо наблюдать за пациентами в долгосрочной перспективе, чтобы убедиться в безопасности и эффективности этого переключения на протяжении продолжительного 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. 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

1. Barbier L, Ebbens HC, Declerck P, et al. The efficacy, safety, and immunogenicity of switching between reference biopharmaceuticals and biosimilars: A systematic review. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):734–55. DOI:10.1002/cpt.1836
2. Kirchhoff CF, Wang XM, Conlon HD, et al. Biosimilars: Key regulatory considerations and similarity assessment tools. *Biotechnol Bioeng.* 2017;114(12):2696–705. DOI:10.1002/bit.26438
3. Triplitt C, Hinnen D, Valentine V. How similar are biosimilars? What do clinicians need to know about biosimilar and follow-on insulins? *Clin Diabetes.* 2017;35(4):209–16. DOI:10.2337/cd16-0072
4. García JJ, Ræz LE, Rosas D. A narrative review of biosimilars: A continued journey from the scientific evidence to practice implementation. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(5):2113–9. DOI:10.21037/tlcr-20-601
5. Markus R, Liu J, Ramchandani M, et al. Developing the totality of evidence for biosimilars: Regulatory considerations and building confidence for the healthcare community. *BioDrugs.* 2017;31(3):175–87. DOI:10.1007/s40259-017-0218-5
6. Niazi S. Scientific rationale for waiving clinical efficacy testing of biosimilars. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:2803–15. DOI:10.2147/DDDT.S378813
7. Joshi D, Khurshed R, Gupta S, et al. Biosimilars in oncology: Latest trends and regulatory status. *Pharmaceutics.* 2022;14(12):2721. DOI:10.3390/pharmaceutics14122721
8. van Overbeeke E, De Beleyr B, de Hoon J, et al. Perception of originator biologics and biosimilars: A survey among belgian rheumatoid arthritis patients and rheumatologists. *BioDrugs.* 2017;31(5):447–59. DOI:10.1007/s40259-017-0244-3
9. Dylst P, Vulto A, Simoens S. Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: A Belgian case study. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(7):681–91. DOI:10.1007/s40273-014-0163-9
10. Ruiz-Argüello MB, Maguregui A, Ruiz Del Agua A, et al. Antibodies to infliximab in Remicade-treated rheumatic patients show identical reactivity towards biosimilars. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1693–6. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208684
11. Faccin F, Tebbey P, Alexander E, et al. The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(12):1445–53. DOI:10.1080/14712598.2017.1238454
12. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: Clinical implications and future prospects. *Clin Ther.* 2002;24(11):1720–40; discussion 1719. DOI:10.1016/s0149-2918(02)80075-3
13. Konstantinidou S, Pappasiliou A, Kokkotou E. Current and future roles of biosimilars in oncology practice. *Oncol Lett.* 2020;19(1):45–51. DOI:10.3892/ol.2019.11105
14. Engert A, Griskevicius L, Zyuzgin Y, et al. XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(3):374–9. DOI:10.1080/10428190902756081
15. Gatzemeier U, Ciuleanu T, Dediu M, et al. XM02, the first biosimilar G-CSF, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2009;4(6):736–40. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181a52964
16. Verpoort K, Möhler TM. A non-interventional study of biosimilar granulocyte colony-stimulating factor as prophylaxis for chemotherapy-induced neutropenia in a community oncology centre. *Ther Adv Med Oncol.* 2012;4(6):289–93. DOI:10.1177/1758834012461330
17. Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhan D, et al. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: A phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1948–53. DOI:10.1093/annonc/mdv281
18. Kobayashi T, Kamada I, Komura J, et al. Comparative study of the number of report and time-to-onset of the reported adverse event between the biosimilars and the originator of filgrastim. *Pharmacoeconom Drug Saf.* 2017;26(8):917–24. DOI:10.1002/pds.4218
19. Herndon TM, Ausin C, Brahme NN, et al. Safety outcomes when switching between biosimilars and reference biologics: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023;18(10):e0292231. DOI:10.1371/journal.pone.0292231

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Состояние оказания помощи онкологическим пациентам с ВИЧ в России: данные опроса онкологов

О.В. Левковский<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>2</sup>, Н.А. Фалалеева<sup>3</sup>, А.Б. Галицына<sup>4</sup>, М.Г. Сядрин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Москва, Россия;

<sup>2</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>4</sup>Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”», Обнинск, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** ВИЧ-инфекция и ее последствия остаются одной из драматических проблем современности. В настоящее время для людей, получающих антиретровирусную терапию, актуальными становятся иные, не связанные со СПИД заболевания, среди которых злокачественные опухоли неуклонно выходят на первый план. Мировой опыт показывает, что ВИЧ-инфицированные пациенты с онкологическими заболеваниями имеют значительно меньше шансов на получение полноценного противоопухолевого лечения, чем пациенты без ВИЧ.

**Цель.** Анализ онкологической помощи ВИЧ-инфицированным пациентам в регионах России, уровня осведомленности врачей-онкологов о течении болезней, вызванных злокачественными новообразованиями (ЗНО) при ВИЧ, объема и качества противоопухолевого лечения, а также поддерживающей терапии у таких больных.

**Материалы и методы.** Исследование проведено при поддержке Общероссийского национального союза «Ассоциация онкологов России». Анкета разослана 1 тыс. врачей-онкологов во все регионы Российской Федерации, из них 366 (36%) приняли участие в анонимном опросе. Исследование не предполагало материального вознаграждения респондентам. Анкета разработана при непосредственном участии онкологов – ведущих специалистов в области ЗНО при ВИЧ и включала в себя вопросы о частоте наблюдения онкологических пациентов с ВИЧ, осведомленности врачей-онкологов об особенностях течения ЗНО на фоне ВИЧ, лечении и сопроводительной терапии онкологических пациентов с ВИЧ-инфекцией. Ключевыми точками анализа явились частота и условия проведения стандартной программы противоопухолевого лечения больным с ЗНО-ВИЧ.

**Результаты.** Недостаток знаний у врачей-онкологов, низкая онкологическая настороженность у врачей-инфекционистов, отсутствие специальных руководств по ведению этой сложной когорты пациентов являются основными причинами, по которым больные с сочетанной патологией ВИЧ-ЗНО не могут получать стандартное лечение от рака в России.

**Заключение.** Исследование проведено в связи с актуальностью вопроса терапии пациентов со ЗНО и ВИЧ. Это обусловлено общемировой тенденцией роста числа случаев ЗНО у ВИЧ-инфицированных людей. Проведение образовательных мероприятий, а также валидных популяционных исследований, создание национального регистра этих пациентов послужат основой для инициации разработки специальных клинических рекомендаций, утверждаемых Минздравом России.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных людей, противоопухолевое лечение больных со злокачественными новообразованиями – ВИЧ, заболеваемость, рецидив, эффективность, прогноз, опрос врачей

**Для цитирования:** Левковский О.В., Иванов С.А., Фалалеева Н.А., Галицына А.Б., Сядрин М.Г. Состояние оказания помощи онкологическим пациентам с ВИЧ в России: данные опроса онкологов. Современная Онкология. 2024;26(3):303–308. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202946

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ВИЧ-инфекция и ее последствия остаются одной из драматических проблем современности. Широкий охват эффективной антиретровирусной терапией (АРТ) в мире и в нашей стране привел к значительному снижению числа смертей от оппортунистических инфекций и состояний, связанных с ВИЧ/СПИД, и закономерному экспонентному росту числа людей с ВИЧ, продолжительность жизни которых такая же, как в общей популяции [1]. В настоящее время, по данным ЮНЭЙДС (Объединенной программы

Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД), в мире более 39 млн человек живут с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ [2].

В настоящее время для людей, получающих АРТ, актуальными становятся иные, не связанные со СПИД заболевания, среди которых злокачественные опухоли неуклонно выходят на первый план [3].

На самом деле при назначении самой современной и эффективной АРТ, достижении контроля над вирусом и нормального

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Левковский Олег Васильевич** – исполнительный дир. Общероссийского национального союза «Ассоциация онкологов России». E-mail: o.levkovskiy@oncology-association.ru

**Иванов Сергей Анатольевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». SPIN-код 4264-5167

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

**Галицына Анастасия Борисовна** – студентка ИАТЭ НИЯУ МИФИ

**Сядрин Максим Геннадьевич** – врач-онколог отд. лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

✉ **Oleg V. Levkovskiy** – Executive Director, All-Russian National Union “Association of Oncologists of Russia”. E-mail: o.levkovskiy@oncology-association.ru; ORCID: 0009-0003-7172-7813

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

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

**Anastasia B. Galitsyna** – Student, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University MEPhI

**Maksim G. Syadrin** – oncologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre

# Current state of care for cancer patients with HIV in Russia: Data from an oncologist survey

Oleg V. Levkovskiy<sup>✉1</sup>, Sergei A. Ivanov<sup>2</sup>, Natalia A. Falaleeva<sup>3</sup>, Anastasia B. Galitsyna<sup>4</sup>, Maksim G. Syadrin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>All-Russian National Union "Association of Oncologists of Russia", Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

<sup>4</sup>Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk, Russia

## Abstract

**Background.** HIV infection and its consequences remain one of the dramatic problems of our time. Currently, for people receiving antiretroviral therapy, non-AIDS-related diseases are becoming relevant, among which malignant tumors are steadily coming to the fore. International data show that HIV-infected patients with cancer are significantly less likely to receive full anti-tumor treatment than patients without HIV.

**Aim.** To obtain objective data on the incidence, clinical course, and effectiveness of the most common therapies for patients with malignancies and HIV in real-world practice in Russia.

**Materials and methods.** The study was supported by the All-Russian National Union "Association of Oncologists of Russia." The questionnaire was sent to 1000 oncologists in all regions of the Russian Federation, of which 366 (36%) participated in the anonymous survey. The study did not imply any material award for the respondents. The questionnaire was developed with the direct collaboration of leading oncology experts in malignancies in HIV patients. It included questions about the frequency of follow-up of oncological patients with HIV, awareness of oncologists about the features of the malignancies in HIV patients, and treatment and supportive therapy of cancer patients with HIV infection. The key points of the analysis were the frequency and conditions of the standard anti-tumor treatment program for patients with cancer and HIV.

**Results.** Lack of knowledge among oncologists, low oncological alertness among infectious disease doctors, and lack of specific guidelines for the management of this complex cohort of patients are the main reasons why patients with cancer and HIV fail to receive standard treatment for cancer in Russia.

**Conclusion.** The urgency of the issue of treatment of patients with cancer and HIV warranted the study. This is due to the global trend of an increase in malignancies in HIV-infected people. Conducting educational activities, valid population studies, and creating a national register of these patients will form the basis for developing special clinical guidelines approved by the Ministry of Health of Russia.

**Keywords:** malignancy in HIV-infected people, antitumor treatment of patients with malignancy and HIV, incidence, relapse, efficacy, prognosis, doctor survey

**For citation:** Levkovskiy OV, Ivanov SA, Falaleeva NA, Galitsyna AB, Syadrin MG. Current state of care for cancer patients with HIV in Russia: Data from an oncologist survey. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):303–308. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202946

уровня клеток-хелперов иммунная система человека уже никогда не вернется к своему первоначальному состоянию. На этом фоне в силу целого ряда причин риск развития злокачественной опухоли при контролируемой ВИЧ-инфекции значительно превышает популяционный [1, 4]. Так, по данным авторов, риск развития злокачественного новообразования (ЗНО) в течение жизни ВИЧ-инфицированного человека составляет 30–40% [5].

Среди причин смерти у ВИЧ-инфицированных злокачественные опухоли составляют более 15% по данным зарубежных авторов и 10% – по данным российских специалистов по ВИЧ [6, 7].

Мировой опыт показывает, что ВИЧ-инфицированные пациенты с онкологическими заболеваниями имеют значительно меньше шансов на получение полноценного противоопухолевого лечения, чем пациенты без ВИЧ. Страх практикующих онкологов перед развитием фатальных осложнений, связанных с токсичностью самого противоопухолевого лечения в условиях иммунодефицита, непредсказуемостью эффектов от взаимодействия АРТ и химиотерапии (ХТ), а также отсутствие специальных клинических рекомендаций и руководств приводят к тому, что большинство онкологов будут редуцировать дозы противоопухолевых препаратов, удлинять интервалы между курсами терапии, сокращать объем лучевой терапии и т.д., а в худшем случае и вовсе найдут причины для того, чтобы не проводить никакого лечения [8, 9].

Так, в анонимном опросе, проведенном нашими зарубежными коллегами, приняли участие 273 респондента – врачи онкологи и радиологи. Среди врачей-онкологов 18% указали, что не будут использовать стандартные режимы противоопухолевого лекарственного лечения, 48% назначат более низкие дозы и меньшее количество циклов ХТ, а 51% прекратят терапию, если при лечении ВИЧ-инфицированного пациента возникнут побочные эффекты. Среди радиологов 20% назначают меньшие дозы облучения, 27% будут уменьшать поля

облучения, а 31% прекратят терапию, если возникнут нежелательные явления [10].

Различия в объеме и качестве противоопухолевого лечения во многом объясняют разницу в онкологических результатах между ВИЧ-инфицированными пациентами и пациентами общей популяции, в частности показатели смертности, связанной с ЗНО, которая значительно выше у первых [11, 12]. К неудовлетворительным результатам приводит и поздняя диагностика ЗНО у ВИЧ-инфицированных – факт, раскрывающий еще два важных вопроса: отсутствие конструктивного взаимодействия между инфекционистами и онкологами и низкая онкологическая настороженность среди специалистов по ВИЧ, обусловленная недостаточностью знаний [4].

В настоящее время мы не знаем точное число ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов в России, поскольку особенности юридического регулирования не позволяют совместить данные канцер-регистра с данными регистра ВИЧ. Однако если перенести данные зарубежной статистики, то эта цифра окажется равной 7 тыс. новых случаев ЗНО в год, и это без учета заболевших ранее [13].

С учетом общей тенденции мы ожидаем увеличения числа пациентов с сочетанной патологией ВИЧ и ЗНО. Поэтому признали своевременным провести исследование, цель которого – анализ онкологической помощи ВИЧ-инфицированным пациентам в регионах России, уровня осведомленности врачей-онкологов о течении ЗНО при ВИЧ, объема и качества противоопухолевого лечения, а также поддерживающей терапии у таких больных.

## Материалы и методы

Исследование проведено при поддержке Общероссийского национального союза «Ассоциация онкологов России». Анкета разослана 1 тыс. врачей-онкологов во все регионы РФ, из них 366 (36%) приняли участие в анонимном опросе. Исследование не предполагало материального вознаграждения респондентам.

Анкета разработана при непосредственном участии онкологов – ведущих специалистов в области ЗНО при ВИЧ и включала в себя вопросы о частоте наблюдения онкологических пациентов с ВИЧ, осведомленности врачей-онкологов об особенностях течения ЗНО на фоне ВИЧ, лечении и сопроводительной терапии онкологических пациентов с ВИЧ-инфекцией. Ключевыми точками анализа явились частота и условия проведения стандартной программы противоопухолевого лечения больным с ЗНО-ВИЧ. При обработке результатов использовалась статистическая программа SPSS. Для оценки взаимосвязи между частотой оказания стандартной онкологической помощи и условиями использовали тест  $\chi^2$ .

## Результаты и обсуждение

Всего в исследовании приняли участие 366 врачей-онкологов из 8 федеральных округов (ФО) РФ (рис. 1), 93% опрошенных являются сотрудниками государственной лечебной организации.

Наиболее активными оказались онкологи из Приволжского и Центрального ФО – 36 и 25% соответственно. Примечательно, что чаще всего врачи-онкологи контактируют с ВИЧ-инфицированными пациентами в тех же Приволжском (30%), Центральном (19%) ФО, а также в Южном ФО (19%). В целом 24% респондентов сталкиваются с ВИЧ-инфицированными онкологическими пациентами ежедневно или хотя бы раз в неделю.

Лишь 2% врачей ответили, что никогда не сталкивались с такими больными – абсолютно все респонденты из Северо-Кавказского ФО. Есть основания предполагать, что такая ситуация в Северо-Кавказском ФО связана с еще одной проблемой – недостаточным взаимодействием между специалистами по ВИЧ и онкологами в регионах.

Крайне печален факт, что подавляющее большинство (73%) врачей считают, что любой ВИЧ-инфицированный пациент представляет эпидемиологическую опасность для медицинского персонала учреждения. Это свидетельствует о недостаточности знаний у врачей-онкологов относительно ВИЧ.

Половина опрошенных онкологов считают, что ВИЧ-инфицированные пациенты априори относятся к группе неблагоприятного онкологического прогноза. Так, 47% уверены, что у ВИЧ-инфицированных пациентов в дебюте ЗНО всегда устанавливается запущенная стадия. Как следствие, 51% респондентов полагают, что лечение онкологических ВИЧ-инфицированных пациентов менее эффективно по сравнению с общей популяцией (пациенты с аналогичной стадией). Такая позиция связана в том числе с тем, что, по мнению 65% респондентов, ВИЧ-инфицированные пациенты с ЗНО имеют худший функциональный статус по сравнению с неинфицированными ВИЧ пациентами.

Подавляющее большинство (70%) врачей-онкологов в различных регионах РФ считают, что при одновременно установленных диагнозах ВИЧ и ЗНО следует одновременно начать терапию обеих нозологий. Это является абсолютно верным утверждением, поскольку на основании мировых данных назначение противоопухолевого лекарственного лечения возможно одновременно со стартом АРТ при условии учета межлекарственных взаимодействий и назначения адекватной профилактики развития инфекционных осложнений в соответствии с уровнем иммунных клеток [14–16]. Тем не менее 23% опрошенных считают, что стоит начать терапию ВИЧ и отложить начало онкологического заболевания до какого-то времени.

При этом 16% опрошенных полагают, что назначение АРТ связано с неизбежным увеличением токсичности и не является обязательным во время противоопухолевого лечения, а еще 23% респондентов затрудняются ответить на вопрос о необходимости проведения АРТ на время противоопухолевого лечения. Тем не менее продолжение АРТ во время противоопухолевого лечения является независимым фактором прогноза ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов по данным российского исследования [16]. Важно отметить, что 79% врачей тем не менее будут связываться со специалистом по лечению

Рис. 1. Распределение респондентов по ФО.  
Fig. 1. Distribution of respondents by federal districts.

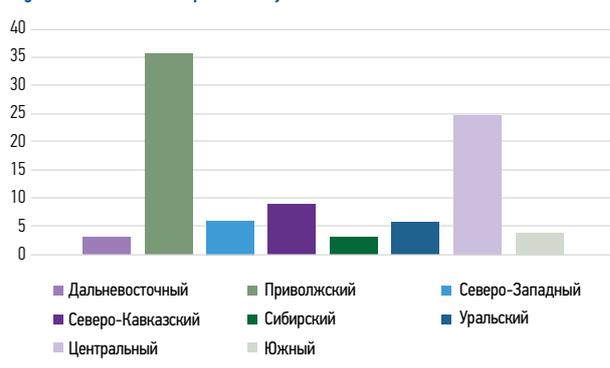
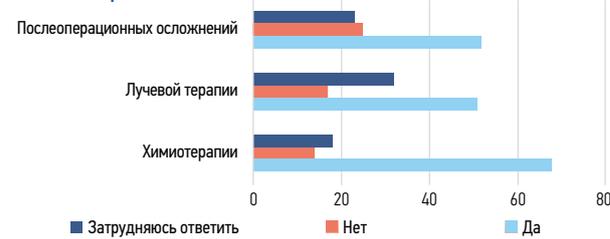


Рис. 2. Оценка согласия с утверждением: «Вероятность осложнений после онкологического лечения выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, нежели у неинфицированных».  
Fig. 2. Evaluation of agreement with the statement: "The probability of complications after cancer treatment is higher in HIV-infected patients than in uninfected patients".



ВИЧ для обсуждения планируемого противоопухолевого лечения перед тем, как его начать, что является абсолютно верным, поскольку только при условии мультидисциплинарного подхода возможно достижение хороших онкологических результатов у этой сложной когорты пациентов [4].

Среди тех онкологов, кто сталкивался в своей клинической практике с ВИЧ-инфицированными пациентами, лишь 64% запланируют комбинированное/комплексное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, но только 22% проведут аналогичное лечение в любом случае, все остальные будут редуцировать дозы химиопрепаратов при развитии осложнений.

Интересным представляется оценка мнения врачей о частоте развития осложнений при различных видах онкологического лечения – подавляющее большинство врачей убеждены, что у ВИЧ-инфицированных больных выше вероятность развития осложнений по сравнению с общей популяцией (рис. 2).

Это также является свидетельством недостаточной информированности онкологов. Так, частота развития послеоперационных осложнений не связана со статусом ВИЧ, а обусловлена общесоматическим статусом пациента [14, 17, 18]. Данных о частоте развития ранних лучевых реакций недостаточно. Ранее считалось, что для предотвращения их развития следует избегать воздействия на слизистые оболочки и костный мозг, однако при использовании современных прецизионных методов лучевой терапии это представляется вполне решаемой задачей [19]. При проведении противоопухолевого лекарственного лечения предусмотрен целый алгоритм профилактического назначения антимикробных, противогрибковых, противовирусных средств и стимуляторов гемопоэза, позволяющих свести осложнения к минимуму [16, 20].

Известно, что уровень CD4+ клеток является важной составляющей при планировании противоопухолевой терапии ВИЧ-инфицированных пациентов [16, 20]. Среди опрошенных врачей-онкологов 72% будут учитывать уровень CD4+ клеток при планировании противоопухолевого лечения. При этом 38% респондентов считают, что низкий уровень CD4+ клеток является противопоказанием для старта противоопухолевого

лечения, особенно ХТ, что является неверным, поскольку на фоне ХТ мы не можем ожидать значительного прироста уровня иммунных клеток даже в условиях одновременного старта АРТ у тех пациентов, кто начал лечение ЗНО и ВИЧ одновременно [4, 20]. Вместе с тем соблюдение мер профилактики позволяет в значительной мере обезопасить пациента от развития фатальных, прежде всего инфекционных, осложнений.

Необходимость существования ВИЧ-адаптированных протоколов лечения признается большинством специалистов: так, 85% опрошенных считают, что должны существовать специальные руководства для лечения онкологических ВИЧ-инфицированных пациентов. Это представляется, на наш взгляд, абсолютно верным, и в первую очередь это касается мер, направленных на профилактику осложнений противоопухолевого лечения.

Большинство (61%) специалистов считают, что ВИЧ-инфицированным онкологическим пациентам необходимо проведение сопроводительной/профилактической терапии. К сожалению, 27% врачей полагают, что профилактическая терапия необходима только в случае экстремально низкого количества CD4+ клеток у пациента. Однако она показана всем пациентам, объем ее и сроки проведения после завершения противоопухолевого лечения будут зависеть от уровня клеток-хелперов [4, 16, 20].

Немаловажно, что 72% специалистов будут оценивать межлекарственные взаимодействия при назначении противоопухолевых препаратов пациенту с ВИЧ, получающему АРТ. Нам это представляется крайне важным, поскольку позволит избежать целого ряда осложнений, особенно при проведении лекарственного противоопухолевого лечения.

Суммарные результаты опроса представлены в табл. 1.

### Исследуемая позиция, или кто и кого будет лечить «так же»

Нами проанализирована зависимость частоты проведения стандартного противоопухолевого лечения от ряда условий. Оказалось, что частота назначения стандартного противоопухолевого лечения («как без ВИЧ») зависела: от мнения онкологов, что ЗНО при ВИЧ обычно устанавливаются уже в генерализованной стадии (85% в этой группе не будут использовать стандартную терапию;  $p=0,002$ ); потенциально худший соматический статус остановит от назначения стандартного лечения 79% онкологов, обративших на это внимание ( $p=0,01$ ); межлекарственные взаимодействия и их возможные токсические эффекты станут причиной отмены стандартного лечения в 78% случаев для тех, кто считает это проблемой ( $p=0,04$ ); низкий уровень иммунных клеток будут служить причиной для редукции стандартного лечения в 84% случаев для тех, кто считает это важным; 88% тех, кто полагает, что терапию при одновременной диагностике ЗНО и ВИЧ нужно начинать с терапии ВИЧ, а потом «посмотрим» ( $p=0,005$ ); 76% респондентов, ответивших, что АРТ обязательна при проведении лечения ЗНО, но при этом опасность межлекарственных взаимодействий велика и это следует учитывать ( $p=0,001$ ); 77% среди ответивших о необходимости специальных протоколов лечения, вероятно, пока их не будет, стандартное лечение не будет назначаться ( $p=0,04$ ).

Будут лечить стандартно: 85 (23%) врачей из опрошенных; 94% относятся к Центральному, Приволжскому и Южному ФО – т.е. к тем округам, где в силу целого ряда причин общение с этой сложной когортой пациентов происходит часто. В этой группе 96% будут обсуждать лечение со специалистом по ВИЧ, 81% осведомлены о необходимости профилактики осложнений, менее 5% подумают об отмене АРТ на время противоопухолевого лечения.

### Заключение

Исследование инициировано онкологами ФГБУ «НМИЦ радиологии» и поддержано Общероссийским национальным союзом «Ассоциация онкологов России» в связи с актуальностью вопроса терапии пациентов со ЗНО и ВИЧ.

Таблица 1. Результаты опроса Table 1. Survey results		
Вопрос	Респонденты (n=366), абс.	%
<i>Ваше место работы</i>		
Государственное ЛПУ	352	96,17
Частное ЛПУ	14	3,83
<i>Как часто в Вашей практике встречаются пациенты с ВИЧ и ЗНО?</i>		
Каждый день	46	12,57
Раз в неделю	40	10,93
Раз в месяц	60	16,39
Раз в 3 мес	80	21,86
Крайне редко	134	36,61
Никогда	6	1,64
<i>По Вашему мнению, представляет ли эпидемиологическую опасность ВИЧ-инфицированный пациент для работников медицинского учреждения?</i>		
Да	262	71,58
Нет	104	28,42
<i>По Вашему мнению, правильно ли утверждение, что у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще устанавливается генерализованная стадия ЗНО по сравнению с не инфицированными ВИЧ?</i>		
Да	172	46,99
Нет	120	32,79
Затрудняюсь ответить	74	20,22
<i>По Вашему мнению, лечение ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов менее эффективно по сравнению с не инфицированными ВИЧ пациентами (пациенты с аналогичной стадией)?</i>		
Да	186	50,82
Нет	126	34,43
Затрудняюсь ответить	54	14,75
<i>По Вашему мнению, правильно ли утверждение, что ВИЧ-инфицированные пациенты с ЗНО имеют худший функциональный статус по сравнению с не инфицированными ВИЧ пациентами?</i>		
Да	238	65,03
Нет	96	26,23
Затрудняюсь ответить	32	8,74
<i>При одновременно установленных диагнозах ВИЧ и ЗНО что, по Вашему мнению, следует начать лечить в первую очередь?</i>		
ВИЧ	86	23,5
ЗНО	26	7,1
ВИЧ и ЗНО	254	69,4
<i>По Вашему мнению, обязательно ли назначение АРТ во время противоопухолевого лечения?</i>		
Да	222	60,66
Нет, назначение АРТ связано с увеличением токсичности	60	16,39
Затрудняюсь ответить	84	22,95
<i>Будете ли Вы связываться со специалистом по лечению ВИЧ для обсуждения планируемого противоопухолевого лечения перед тем, как его начать?</i>		
Да	290	79,23
Нет	52	14,21
Затрудняюсь ответить	24	6,56
<i>В каком проценте случаев у пациентов с ВИЧ в Вашем учреждении проводится комбинированное/комплексное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями (тем, кому показано согласно стадии)?</i>		
100%	240	65,57
50%	60	16,39
Некоторым (<25%)	24	6,56
Никому	42	11,48

Таблица 1 (Окончание). Результаты опроса Table 1 (End). Survey results		
Вопрос	Респонденты (n=366), абс.	%
<b>Будете ли Вы лечить ВИЧ-инфицированного пациента с ЗНО ТАК ЖЕ, как не инфицированного ВИЧ?</b>		
Да, всегда	84	22,95
Да, если он соматически сохранен	180	49,18
Буду редуцировать дозы/сокращать программу ТОЛЬКО при развитии осложнений	78	21,31
Нет, буду снижать дозы/увеличивать интервалы/редуцировать программу, чтобы избежать серьезной токсичности	20	5,46
Не буду лечить вообще	4	1,10
<b>По Вашему мнению, должны ли существовать специальные руководства/протоколы, адаптированные для лечения онкологических ВИЧ-инфицированных пациентов?</b>		
Да	310	84,7
Нет	22	6,01
Затрудняюсь ответить	34	9,29
<b>По Вашему мнению, нуждаются ли пациенты с ВИЧ и ЗНО в специальной сопроводительной терапии или должны получать стандартное лечение?</b>		
Да, нуждаются в специальной сопроводительной терапии	224	61,2
Нуждаются в специальной сопроводительной терапии только при низком уровне CD4+ клеток	102	27,87
Нет, должны получать стандартное лечение	16	4,37
Затрудняюсь ответить	24	6,56
<b>По Вашему мнению, частота развития токсических явлений на фоне проведения ХТ у ВИЧ-инфицированных пациентов выше по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами?</b>		
Да	248	67,76
Нет	50	13,66
Затрудняюсь ответить	68	18,58
<b>По Вашему мнению, частота развития токсических явлений на фоне проведения лучевой терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов выше по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами?</b>		
Да	184	50,27
Нет	60	16,39
Затрудняюсь ответить	122	33,34
<b>По Вашему мнению, частота развития послеоперационных осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов выше, чем у не инфицированных ВИЧ?</b>		
Да	188	51,37
Нет	90	24,59
Затрудняюсь ответить	88	24,04
<b>Будете ли Вы детально оценивать межлекарственные взаимодействия при назначении противоопухолевых препаратов пациенту с ВИЧ, получающему АРТ?</b>		
Да	264	72,13
Нет	36	9,84
Затрудняюсь ответить	66	18,03
<b>Будете ли Вы оценивать уровень CD4+ клеток при планировании противоопухолевого лечения?</b>		
Да	264	72,13
Нет	42	11,48
Затрудняюсь ответить	60	16,39
<b>По Вашему мнению, низкий уровень CD4+ клеток является противопоказанием для старта противоопухолевого лекарственного лечения?</b>		
Да, нужно подождать увеличения уровня	138	37,7
Нет	80	21,86
Затрудняюсь ответить	148	40,44
<b>Примечание.</b> ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение.		

Это обусловлено общемировой тенденцией роста числа случаев ЗНО у ВИЧ-инфицированных людей. Недостаток знаний у врачей-онкологов, низкая онкологическая настороженность у врачей-инфекционистов, отсутствие специальных руководств по ведению этой сложной когорты пациентов являются основными причинами, по которым больные с сочетанной патологией ВИЧ-ЗНО не могут получать стандартное лечение от рака в России. Проведение образовательных мероприятий, а также валидных популяционных исследований, создание национального регистра этих пациентов послужат основой для инициации разработки специальных клинических рекомендаций, утверждаемых Минздравом России.

**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.В. Левковский – описание результатов и формирование выводов исследования; С.А. Иванов, Н.А. Фалалева – постановка проблемы, разработка концепции статьи; А.Б. Галицына, М.Г. Сядрин – сбор статистических данных, табличное и графическое представление результатов.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.V. Levkovskiy – description of study results and drawing conclusions; S.A. Ivanov, N.A. Falaleeva – problem statement, article concept development; A.B. Galitsyna, M.G. Syadrin – statistical data collection, tabular and graphical results representation.

**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

- Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS ONE*. 2013;8:12.
- Информационный бюллетень – Глобальная статистика по ВИЧ. Режим доступа: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>. Ссылка активна на 12.05.2024 [Information bulletin – Global HIV statistics. Available at: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>. Accessed: 12.05.2024 (in Russian)].
- Shiels MS, Islam JY, Rosenberg PS, et al. Projected Cancer Incidence Rates and Burden of Incident Cancer Cases in HIV-Infected Adults in the United States Through 2030. *Ann Intern Med*. 2018;168(12):866-73. DOI:10.7326/M17-2499
- Каприн А.Д., Воронин Е.В., Рассохин В.В., и др. Злокачественные новообразования, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией. Проблемы и пути решения (проблемный очерк). *Современная Онкология*. 2021;23(3):502-7 [Kaprin AD, Voronin EE, Rassokhin VV, et al. Malignant neoplasms associated with HIV infection. Problems and solutions (problem outline). *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(3):502-7 (in Russian)].
- Spano JP, Atlan D, Breau JL, Farge D. AIDS and non-AIDS-related malignancies: A new vexing challenge in HIV-positive patients. *Eur J Int Med*. 2002;13:170-9.
- Horner MJ, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Deaths Attributable to Cancer in the US Human Immunodeficiency Virus Population During 2001-2015. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e224-31. DOI:10.1093/cid/ciaa1016. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2022;74(2):373. DOI:10.1093/cid/ciab805
- ВИЧ и онкология: проблемы и пути решения – Национальная онкологическая программа – 2030. Режим доступа: <https://nop2030.ru/statyi/vich-i-onkologiya-problemy-i-puti-resheniya/> Ссылка активна на 12.05.2024 [HIV and oncology: problems and solutions – National Oncology Program – 2030. Available at: <https://nop2030.ru/statyi/vich-i-onkologiya-problemy-i-puti-resheniya/> Accessed: 12.05.2024 (in Russian)].
- Suneja G, Shiels MS, Melville SK, et al. Disparities in the treatment and outcomes of lung cancer among HIV-infected people in Texas. *AIDS*. 2012;27:459-68.
- Suneja G, Shiels MS, Angulo R, et al. Cancer treatment disparities in HIV-infected individuals in the United States. *J Clin Oncol*. 2014;32:2344-50.

10. Suneja G, Boyer M, Yehia BR, et al. Cancer Treatment in Patients With HIV Infection and Non-AIDS-Defining Cancers: A Survey of US Oncologists. *J Oncol Pract*. 2015;11(3):e380-7. DOI:10.1200/JOP.2014.002709
11. Coghill AE, Pfeiffer RM, Shiels MS, Engels EA. Excess Mortality among HIV-Infected Individuals with Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(7):1027-33. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-16-0964
12. Marcus JL, Chao C, Leyden WA, et al. Survival among HIV-infected and HIV-uninfected individuals with common non-AIDS-defining cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(8):1167-73. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-14-107925713023
13. Scott R, Thomas O, Wheeler S. Real-World Database Studies in Oncology: A Call for Standards. *J Clin Oncol*. 2024;42. DOI:10.1200/JCO.23.02399
14. Buehrer JL, Weber DJ, Meyer AA, et al. Wound infection rates after invasive procedures in HIV-1 seropositive versus HIV-1 seronegative hemophiliacs. *Ann Surg*. 1990;211(4):492-8. DOI:10.1097/0000658-199004000-00018
15. Corrigan KL, Knettel BA, Ho N, et al. Improving Access to Cancer Care in the HIV Population: Qualitative Research to Identify Barriers to Care. *Health Equity*. 2020;4(1):468-75. DOI:10.1089/heq.2020.0001
16. Некрасова А.В. Клинико-морфологическая характеристика, результаты лечения и прогноз злокачественных новообразований при ВИЧ-инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2022 [Nekrasova AV. Kliniko-morfologicheskaja kharakteristika, rezultaty lechenija i prognoz zlokachestvennykh novoobrazovanij pri VICH-infektsii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2022 (in Russian)].
17. Horberg MA, Hurley LB, Klein DB, et al. Surgical outcomes in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Surg*. 2006;141(12):1238-45. DOI:10.1001/archsurg.141.12.1238
18. Chi A, Adams BE, Sesti J, et al. Outcomes Following Major Oncologic Operations for Non-AIDS-Defining Cancers in the HIV Population: A Matched Comparison to the General Population. *World J Surg*. 2019;43(12):3019-26. DOI:10.1007/s00268-019-05151-3
19. Alongi F, Gajaj-Levra N, Sciascia S, et al. Radiotherapy in patients with HIV: current issues and review of the literature. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):e379-93. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30440-0
20. National Comprehensive Cancer Network. Available at: <https://nccn.digitellinc.com/> Accessed: 12.05.2024.

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Промежуточные результаты эффективности и безопасности комбинированного лечения брентуксимабом ведотином и бендамустином рефрактерных и рецидивных форм периферических Т-клеточных лимфом. Ретроспективное исследование

Е.Д. Пожарский<sup>✉1</sup>, Н.Г. Чернова<sup>1,2</sup>, Я.Г. Дарева<sup>1</sup>, Е.А. Никитин<sup>2,3</sup>, О.Д. Захаров<sup>1</sup>, Е.Н. Мисюрина<sup>4,5</sup>, Г.А. Дудина<sup>6,7</sup>, Т.А. Семина<sup>8</sup>, В.В. Птушкин<sup>2,3,7,9</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

<sup>6</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>7</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>8</sup>Департамент здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>9</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** В настоящее время представляется актуальным поиск новых терапевтических опций лечения рефрактерных и рецидивных (Р/Р) форм нодальных периферических Т-клеточных лимфом (нПТКЛ). Одним из оптимальных режимов терапии представляется комбинация брентуксимаба ведотина и бендамустина (BvB), каждый из препаратов продемонстрировал эффективность и приемлемый профиль безопасности при лечении Р/Р форм нПТКЛ в клинических исследованиях.

**Цель.** Оценить эффективность и профиль безопасности комбинации BvB при лечении Р/Р нПТКЛ, полного (ПО) и частичного ответа (ЧО), общую (ОВ) и беспрогрессивную выживаемость (БПВ).

**Материалы и методы.** В анализ включены 39 пациентов с Р/Р формами нПТКЛ, проходивших лечение в государственных бюджетных учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы (06.2008–08.2024). Проведена оценка эффективности (ПО, ЧО, ОВ, БПВ) и профиля безопасности комбинации BvB.

**Результаты.** Наилучшая эффективность отмечена при назначении режима BvB в качестве 2-й линии терапии в сравнении с 3-й и последующими линиями. Частота общего ответа (ЧОО) при назначении в качестве 2-й линии терапии составила 57,0% (n=13) случаев, ПО – 39,1% (n=9), ЧО – 8,7% (n=2). Применение режима BvB в качестве 3-й и последующих линий терапии привело к ЧОО у 5 (31,3%) пациентов, ПО – у 2 (12,5%), ЧО – у 2 (12,5%) больных. Статистически значимые различия получены по медиане БПВ пациентов, получивших режим BvB во 2, 3-ю и последующие линии терапии: 6,5 и 2,5 мес соответственно (p=0,0304). Комбинация BvB характеризовалась приемлемым профилем безопасности.

**Заключение.** Применение режима BvB при Р/Р формах нПТКЛ продемонстрировало высокую эффективность и оптимальный профиль безопасности. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости продолжить исследование на большей группе пациентов.

**Ключевые слова:** рефрактерные и рецидивные формы нодальной периферической Т-клеточной лимфомы, нодальная периферическая Т-клеточная лимфома, брентуксимаб ведотин, бендамустин

**Для цитирования:** Пожарский Е.Д., Чернова Н.Г., Дарева Я.Г., Никитин Е.А., Захаров О.Д., Мисюрина Е.Н., Дудина Г.А., Семина Т.А., Птушкин В.В. Промежуточные результаты эффективности и безопасности комбинированного лечения брентуксимабом ведотином и бендамустином рефрактерных и рецидивных форм периферических Т-клеточных лимфом. Ретроспективное исследование. Современная Онкология. 2024;26(3):310–316. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202987

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Пожарский Ефим Дмитриевич** – врач-гематолог Межкрупного гематологического центра ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка». E-mail: edp.hema@yandex.ru; SPIN-код: 5098-2807

**Чернова Наталья Геннадьевна** – д-р мед. наук, зав. Межкрупным гематологическим центром ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка», доц. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО; SPIN-код: 2683-1517

**Дарева Янжина Галсановна** – врач-гематолог Межкрупного гематологического центра ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка»

✉ **Efim D. Pozharskii** – hematologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”. E-mail: edp.hema@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-4422-848X

**Natalia G. Chernova** – D. Sci. (Med.), Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0827-4052

**Yanzhina G. Dareeva** – hematologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”. ORCID: 0009-0001-8422-3345

# Intermediate results of efficacy and safety of combined treatment with brentuximab vedotin and bendamustine for refractory and relapsed forms of peripheral T-cell lymphoma: A retrospective study

Efim D. Pozharskii<sup>1</sup>, Natalia G. Chernova<sup>1,2</sup>, Yanzhina G. Dareeva<sup>1</sup>, Eugene A. Nikitin<sup>2,3</sup>, Oleg D. Zakharov<sup>1</sup>, Elena N. Misyurina<sup>4,5</sup>, Galina A. Dudina<sup>6,7</sup>, Tatiana A. Semina<sup>8</sup>, Vadim V. Ptushkin<sup>2,3,7,9</sup>

<sup>1</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia;

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

<sup>3</sup>Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>8</sup>Department of Healthcare of City of Moscow, Moscow, Russia;

<sup>9</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Currently, the search for new therapeutic options for treating refractory and relapsed (R/R) forms of nodal peripheral T-cell lymphomas (nPTCL) appears relevant. One of the optimal therapy regimens appears to be the combination of brentuximab vedotin and bendamustine (BvB), each of which has demonstrated efficacy and an acceptable safety profile in the treatment of R/R forms of nPTCL in clinical studies.

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety profile of the BvB combination in the treatment of R/R nPTCL, the complete response (CR) and partial response (PR) rates, overall survival (OS), and progression-free survival (PFS).

**Materials and methods.** The analysis included 39 patients with R/R forms of nPTCL who underwent treatment in state budgetary institutions of the Moscow Department of Health (06.2008–08.2024). The efficacy (CR, PR, OS, PFS) and safety profile of the BvB combination were evaluated.

**Results.** The best efficacy was noted when the BvB regimen was prescribed as a 2nd-line therapy compared to 3rd and subsequent lines. The overall response rate (ORR) when prescribed as 2nd-line therapy was 57% (n=13) of cases, CR – in 39.1% (n=9), PR – in 8.7% (n=2). The use of the BvB regimen as 3rd and subsequent lines of therapy led to ORR in 5 (31.3%) patients, CR – in 2 (12.5%), PR – in 2 (12.5%) patients. Statistically significant differences were obtained for the median PFS of patients who received the BvB regimen in the 2nd vs 3rd and subsequent lines of therapy: 6.5 and 2.5 months, respectively ( $p=0.0304$ ). The BvB combination was characterized by an acceptable safety profile.

**Conclusion.** The use of the BvB regimen in R/R forms of nPTCL demonstrated high efficacy and an optimal safety profile. The obtained results indicate the need to continue the study on a larger group of patients.

**Keywords:** refractory and relapsed forms of nodal peripheral T-cell lymphoma, nodal peripheral T-cell lymphoma, brentuximab vedotin, bendamustine

**For citation:** Pozharskii ED, Chernova NG, Dareeva YaG, Nikitin EA, Zakharov OD, Misyurina EN, Dudina GA, Semina TA, Ptushkin VV. Intermediate results of efficacy and safety of combined treatment with brentuximab vedotin and bendamustine for refractory and relapsed forms of peripheral T-cell lymphoma: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):310–316. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202987

## Информация об авторах / Information about the authors

**Никитин Евгений Александрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии Московского городского гематологического центра ГБУЗ «ММНЦ им. С.П. Боткина»

**Захаров Олег Дмитриевич** – врач-гематолог, зав. гематологическим отделением, зав. дневным стационаром по гематологическому профилю Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «ММНЦ "Комунарка"»

**Мисюрин Елена Николаевна** – канд. мед. наук, рук. гематологической службы ГБУЗ ГКБ №52, проф. каф. гематологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Дудина Галина Анатольевна** – д-р мед. наук, зав. гематологическим центром ГБУЗ «МНЦ им. А.С. Логина», проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова»

**Семина Татьяна Александровна** – нач. Управления развития центров компетенции специализированной медицинской помощи Департамента здравоохранения г. Москвы

**Птушкин Вадим Вадимович** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ММНЦ им. С.П. Боткина», проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. гематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». SPIN-код: 8645-7188

**Eugene A. Nikitin** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center. ORCID: 0000-0002-2490-1263

**Oleg D. Zakharov** – hematologist, Department Head, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka". ORCID: 0009-0000-5408-6944

**Elena N. Misyurina** – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital No. 52, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-2419-4850

**Galina A. Dudina** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-9673-1067

**Tatiana A. Semina** – Department Head, Department of Healthcare of City of Moscow. ORCID: 0009-0007-6301-5516

**Vadim V. Ptushkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. ORCID: 0000-0002-9368-6050

## Введение

Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) – это гетерогенная группа лимфопрлиферативных заболеваний, субстратом которых являются зрелые постмитотические Т-лимфоциты [1]. По данным крупных эпидемиологических исследований, заболеваемость ПТКЛ составляет от 10 до 15% от всех неходжкинских лимфом [2]. При нодальных ПТКЛ (нПТКЛ) преимущественно поражаются лимфатические узлы, однако очаги опухолевого поражения могут иметь любую локализацию, обуславливающую клиническую картину заболевания [3].

Согласно действующей классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г., нПТКЛ подразделяются на ПТКЛ, неспецифицированную (ПТКЛ, NOS), ангиоиммуннобластную Т-клеточную лимфому (АИТЛ), ПТКЛ с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов, фолликулярную Т-клеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому с экспрессией ALK и без нее (АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK-), имплант-ассоциированную анапластическую крупноклеточную лимфому [4].

Отмечено, что нПТКЛ чаще развиваются у пациентов старше 60 лет, поэтому проведение противоопухолевой терапии осложняется наличием сопутствующих соматических заболеваний, развитием неприемлемой гематологической (ГТ) и негематологической токсичности (нГТ), в связи с чем у большинства пациентов этой возрастной группы проведение интенсивных программ химиотерапевтического лечения, трансплантации аутологичных (ауто-ТГСК) или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) не представляется возможным [5].

Большинство ПТКЛ характеризуется неблагоприятным прогнозом за исключением анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK-положительной (АККЛ, ALK+) [6].

Общепризнанным оптимальным подходом к терапии 1-й линии нПТКЛ остается программа СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), демонстрирующая полный ответ в 35,9–65,8% случаев, в зависимости от вида Т-клеточной лимфомы. Данная программа долгое время являлась «золотым стандартом» лечения лимфом еще до разделения их на В- и Т-клеточные варианты. Несмотря на многочисленные попытки разработать более эффективный химиотерапевтический режим (ХТ-режим), программа СНОР остается наиболее эффективной и безопасной. Однако приблизительно у 30% пациентов отмечалась рефрактерность к терапии 1-й линии [7, 8].

Добавление к ХТ-режиму СНОР препарата этопозид положительно отразилось на долгосрочных результатах общей выживаемости (ОВ). По данным исследования D. Sibon и соавт., 3-летняя ОВ в группе пациентов, получивших химиотерапию (ХТ) по программе СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, этопозид, преднизолон), составила 91% [9]. По данным Y. Maeda и соавт., 3-летняя ОВ пациентов моложе 60 лет, получивших программу СНОР, составила 75,4%, но в группе пациентов старше 60 лет показатель ОВ не улучшился вследствие увеличения частоты развития ГТ и нГТ, в том числе тяжелых инфекционных осложнений [10].

В отличие от В-клеточных лимфом, международный прогностический индекс (IPI), характеризующийся возрастом пациента, активностью лактатдегидрогеназы, количеством экстра nodальных очагов, стадией по Ann Arbor и оценкой общего состояния пациента по шкале Восточной кооперативной группы исследования рака (The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status Scale), имеет сомнительную корреляцию с эффективностью лечения ПТКЛ. Например, по данным N. Schmitz и соавт., 3-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) и ОВ пациентов, получивших терапию 1-й линии по программе СНОР с низким IPI (0–1 балл), составили 58,2 и 73,1% соответственно [11]. Таким образом, IPI не характеризуется высокой достоверностью в прогнозировании эффективности терапии. Вероятно, для рассматриваемой группы пациентов существуют более значимые прогностические факторы [11, 12].

При достижении на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) полного метаболического ответа, согласно Российским клиническим рекомендациям, рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN), необходимо рассматривать возможность выполнения консолидирующей высокодозной ХТ с последующей ауто-ТГСК. Однако эффективность и целесообразность использования данной опции у рассматриваемой группы пациентов дискутабельна [7].

Приблизительно у 70% пациентов в первые 2–3 года после завершения терапии 1-й линии по СНОР-подобным программам отмечается развитие рецидива заболевания [8].

Вторая и последующие линии терапии на сегодняшний день не стандартизированы и носят рекомендательный характер – итоговый выбор протокола лечения остается на усмотрение лечащего врача. Безусловно, на выбор программы влияет соматический статус пациента, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, возможность выполнения трансплантации аутологичных и/или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Согласно Российским клиническим рекомендациям в качестве терапии 2-й и последующих линий показано проведение терапии брентуксимабом ведотином в монорежиме или в сочетании с ХТ-режиму ДНАР (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин), ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, высокодозный цитарабин, цисплатин), GDP (гемцитабин, дексаметазон и цисплатин), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид). Данные протоколы характеризуются сравнительно невысоким уровнем эффективности, в то же время достаточно высокой ГТ и нГТ, что приводит к невозможности их проведения у большинства пациентов с ПТКЛ.

Согласно рекомендациям NCCN в качестве альтернативы интенсивным ХТ-режимам предлагается применение брентуксимаба ведотина в монорежиме и бендамустина в монорежиме. Эффективность применения бендамустина в монорежиме при рефрактерных и рецидивных формах (Р/Р) ПТКЛ продемонстрирована в проспективном многоцентровом исследовании BENTLY, по результатам которого частота общего ответа (ЧОО) составила 50%, частота полного ответа (ПО) – 28%, частичного ответа (ЧО) – 22%. Тромбоцитопения 3–4-й степени, нейтропения и инфекционные осложнения зарегистрированы в 24, 53 и 34% случаев соответственно [13].

Эффективность и безопасность анти-CD30-агента – брентуксимаба ведотина в монорежиме проанализирована у молодых пациентов с Р/Р течением АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK- в международном клиническом исследовании (КИ), ЧОО составила 86%, частота ПО – 66%, прогрессирование наблюдалось у 3% пациентов [14]. Эффективность терапии брентуксимабом ведотином в монорежиме также оценена в качестве терапии 2-й линии при ПТКЛ, АИТЛ и ПТКЛ NOS. Для 34 пациентов ЧОО составила 41%, ПО наблюдался в 24%, ЧО – в 18% случаев. Профиль безопасности был приемлемым и характеризовался развитием нейтропении 3-й степени, полинейропатии и гиперкалиемии [15].

В рекомендациях NCCN в качестве терапии 2-й и последующих линий рассматривается применение комбинации брентуксимаба ведотина и бендамустина (BvB). В литературе присутствуют единичные сообщения о применении этой комбинации. Например, в работе R. Aubrais и соавт. отмечена высокая эффективность режима BvB для 82 пациентов с Р/Р формами нПТКЛ. ЧОО составила 68%, ПО получен у 49% пациентов. Средняя продолжительность ответа составила 15,4 мес для пациентов с полным ответом. БПВ и ОВ составили 8,3 и 26,3 мес соответственно. Примечательно, что у 24 (31%) пациентов продолжительность ответа составила более 1 года [16].

В настоящее время в Российских клинических рекомендациях комбинация BvB отсутствует. Однако, принимая во внимание результаты исследования эффективности и профиля безопасности применения комбинации брентуксимаба ведотина и бендамустина в монорежиме в 2 многоцентровых рандомизированных исследованиях, проведенных среди пациентов старшей возрастной группы, данные единичных

исследований по эффективности и безопасности применения комбинации этих препаратов, представляется целесообразным и актуальным определить эффективность и профиль безопасности комбинации VvV при лечении российских пациентов с P/P формами ПТКЛ [13, 15].

**Цель исследования** – оценить эффективность и профиль безопасности комбинации VvV при лечении P/P нПТКЛ, ЧОО, ПО и ЧО, ОВ и БПВ.

**Задачи:**

- оценить эффективность и профиль безопасности комбинации VvV при лечении нПТКЛ в рамках 2-й линии терапии;
- исследовать эффективность и профиль безопасности режима VvV при терапии нПТКЛ в качестве 3-й и последующих линий терапии.

## Материалы и методы

Исследование проведено ретроспективно, изучена медицинская документация пациентов с нПТКЛ, проходивших лечение в государственных бюджетных учреждениях департамента здравоохранения г. Москвы с июня 2008 по август 2024 г. Диагноз нПТКЛ в каждом случае верифицирован на основании морфологического (гистологического и иммуногистохимического) исследования биоптата опухоли. Экспрессию CD30 на опухолевых клетках оценивали при помощи мышиных моноклональных антител посредством реагента CD30 Roche Ventana, клон Ber-H2. Распространенность опухолевого процесса определяли согласно Клинической классификации Ann Arbor (1971 г.) перед началом ХТ [17].

Пациенты с P/P течением нПТКЛ получали комбинированную программу VvV. Курс терапии предполагал введение брентуксимаба ведотина в дозе 1,8 мг/кг веса в 1-й день, бендамустина 90 мг/м<sup>2</sup> во 2 и 3-й дни, следующий курс начинался на 22-й день от начала предшествующего.

Лечение предполагало проведение 6 курсов комбинированной терапии VvV, при прогрессировании заболевания или развитии неприемлемой токсичности терапия прекращалась.

Эффективность противоопухолевого лечения оценивалась после 2, 4 и 6 курсов на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии и ПЭТ, совмещенной с компьютерной томографией, оценку проводили по шкале Deauville [18].

БПВ рассчитывалась от даты начала терапии VvV до даты регистрации прогрессирования заболевания, смерти пациента или последнего наблюдения. ОВ определялась от даты начала терапии VvV до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины.

Статистическая обработка результатов и аналитические расчеты осуществлены с помощью статистического пакета GraphPad Prizm 9.5.1 и программного обеспечения StatSoft Statistica 12.5.192.7. При оценке данных применены стандартные методы описательной статистики, частотного, корреляционного и дисперсного анализа. В событийном анализе использовалась оценка выживаемости методом Каплана–Мейера.

Статистическую значимость отличия кривых выживаемости для различных групп вычисляли с использованием log-rank (Mantel–Cox test) критерия. Для сравнительной оценки прогностической мощности различных факторов применен показатель относительного риска (hazard ratio).

В рамках проведенного исследования для подсчета данных о профиле безопасности терапии использованы критерии Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0).

## Результаты

В исследование включены 39 пациентов. Медиана возраста составила 59 (24–82) лет (табл. 1). Соотношение мужчин и женщин было практически равным: 20 (51,0%) и 19 (49,0%) соответственно. Пациенты проходили лечение в городских московских центрах: в ГБУЗ «ММКЦ "Коммунарка"» – 15 (38,0%), в ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина» – 21 (54,0%), в ГБУЗ ГКБ №52 – 1 (3,0%), в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» – 2 (5,0%).

Клинико-лабораторные данные пациентов, вошедших в исследование, представлены в табл. 1. АИТЛ явилась наиболее

**Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов**  
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Характеристика	Абс.	%
Число пациентов	39	100
Возраст, лет		
Медиана	59	–
Диапазон	24–82	–
Старше 65	10	26,0
Младше 65	29	74,0
Пол		
Мужчины	20	51,0
Женщины	19	49,0
Гистологический диагноз		
АИТЛ	21	54,0
ПТКЛ, NOS	11	28,0
АККЛ, ALK-	7	18,0
Стадия		
I–II	8	21,0
III–IV	31	79,0
IPi		
Низкий	10	26,0
Низкий промежуточный	19	49,0
Высокий промежуточный	8	21,0
Высокий	2	5,0
Экспрессия CD30		
Позитивно	22	56,0
Негативно	10	26,0
Данные отсутствуют	7	18,0

распространенным гистологическим подтипом нПТКЛ – в 21 (54,0%) случае, ПТКЛ, NOS – в 11 (28,0%), АККЛ, ALK-диагностирована у 7 (18,0%) пациентов.

У большинства пациентов, вошедших в исследование, наблюдался распространенный опухолевый процесс: III–IV стадии – в 31 (79,0%), I–II стадии – в 8 (21,0%) случаях.

Низкий промежуточный IPi выявлен у большинства пациентов – у 19 (49,0%), низкий – у 10 (26,0%) пациентов, высокий промежуточный – у 8 (21,0%) и высокий – у 2 (5%).

Экспрессия CD30 на опухолевых клетках отмечена в 22 (56,0%) случаях, в 10 (26,0%) экспрессия не выявлялась, данные по экспрессии CD30 отсутствовали у 7 (18,0%) пациентов.

Медиана числа предшествующих режимов лечения составила 3 (1–5). Рефрактерность к предшествующим режимам лечения отмечена у 17 (44,0%) пациентов, ранние рецидивы – у 14 (36,0%), поздние рецидивы – у 8 (21,0%). Большинство больных в качестве терапии 1-й линии получили СНОР-подобные программы – 33 (84,6%), также в качестве терапии 1-й линии применяли ХТ-режимы ОЛЛ-2009, RAITL-2017, ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и СVP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон) [19]. Одному пациенту до назначения противорецидивной терапии по программе VvV выполнили высокодозную ХТ с последующей ауто-ТГСК в качестве консолидации ПЭТ/КТ-негативной ремиссии после СНОР-подобной терапии.

Демографические и клинические характеристики пациентов на момент начала применения режима VvV представлены в табл. 1.

В рамках исследования большинство пациентов получили курсы VvV в качестве терапии 2-й линии – 23 (69,0%), тогда как в 3-й линии комбинированный режим проведен у 5 (13,0%) пациентов, в 4-й линии – у 6 (15,0%), в 5-й линии – у 1 (3,0%). Медиана количества циклов составила 4 (при диапазоне 1–6), 14 (35,8%) пациентов получили менее 3 курсов ХТ, 26 (66,7%) – менее 5 курсов, 13 (33,3%) – более 4 курсов ХТ.

Результат терапии оценен у 39 пациентов, оценка ответа проводилась отдельно для группы пациентов, которые получили комбинацию VvV в качестве терапии 2-й линии, и для тех, у кого использована терапия VvV в качестве 3-й и последующих линий. ЧОО на терапии VvV во 2-й линии составила 56,5% (n=13), из них ПО наблюдался в 39,1% (n=9) случаев,

Таблица 2. Эффективность комбинированного режима VvB  
Table 2. Efficacy of the combined regimen of brentuximab vedotin and bendamustine (VvB)

Ответ на терапию	2-я линия, абс.	%, ДИ	≥3-й линии, абс.	%, ДИ
ЧОО	13	56,5 (34–76)	5	31,25 (11–58)
ПО	9	39,1 (19–61)	2	12,5 (1–38)
ЧО	2	8,7 (1–28)	2	12,5 (1–38)
Стабилизация	2	8,7 (1–28)	1	6,25 (0–30)
Прогрессирование	6	26,1 (10–48)	9	56,25 (29–80)
Смерть	4	17,4 (4–38)	2	12,5 (1–38)
Всего	23		16	

Примечание. ДИ – доверительный интервал 95%

ЧО – в 8,7% (n=2), стабилизация – в 8,7% (n=2), прогрессирование – в 26,1% (n=6), летальный исход произошел до оценки эффекта в 17,4% (n=3) случаях. При использовании режима VvB в качестве терапии 3-й и последующих линий ЧОО составила 31,3% (n=5), ПО наблюдался у 2 (12,5%) пациентов, ЧО – у 2 (12,5%), стабилизация – у 1 (6,3%) пациента, прогрессирование заболевания отмечено у 9 (56,2%), 2 (12,5%) пациента умерли до проведения оценки противоопухолевого эффекта вследствие инфекционных осложнений.

Эффективность комбинированного режима VvB приведена в табл. 2, где 3, 4, 5-я линии определены как «≥3».

Медиана БПВ и ОВ в общей группе пациентов, получивших комбинацию VvB в качестве любой линии терапии, составила 4,4 и 12 мес соответственно (рис. 1 и 2).

Далее проведена оценка БПВ и ОВ отдельно для групп пациентов, которые получили комбинацию VvB в качестве терапии 2-й линии и для тех, у кого использована терапия VvB в качестве 3-й и последующих линий. Получены статистически значимые отличия в показателях БПВ: так, медиана БПВ составила 6,5 и 2,5 мес соответственно и была больше в группе пациентов, получивших курс VvB в качестве терапии 2-й линии (рис. 3).

Статистически значимых различий не получено для ОВ, медиана ОВ была сопоставима в обеих группах – 12,4 и 11,6 мес соответственно (рис. 4).

При оценке профиля безопасности нежелательные явления (НЯ) любой степени отмечены у всех 39 пациентов (ИТТ), вошедших в исследование (табл. 3 и 4).

У пациентов, получивших режим VvB во 2-й линии терапии, отмечено развитие ГТ 1-й степени у 9 (39,1%) человек, 2-й степени – у 8 (34,8%), 3-й степени – у 8 (34,8%) и 4-й степени – у 4 (17,4%). Развитие нейтропении наблюдалось в 9 (39,1%) случаях, анемия и тромбоцитопения – у 6 пациентов (26,1%); рис. 5.

В этой группе пациентов нГТ зафиксирована в 23 (100%) случаях: 1-й степени – у 3 (13,0%), 2-й степени – у 5 (21,7%), 3-й степени – у 5 (21,7%), 4-й степени – у 3 (13,0%), 5-й степени – у 3 (13,0%). Среди НЯ преобладали инфекционные осложнения – в 7 (30,0%) случаях зарегистрированы инфекционные осложнения 3–4-й степени. В 1 (4,4%) случае обнаружена острая печеночная недостаточность и в 1 (4,4%) случае – острая почечная недостаточность. У 2 (8,7%) участников исследования зафиксирован летальный исход по причине заболевания новой коронавирусной инфекцией, 1 (4,4%) – летальный исход вследствие развития септического шока с полиорганной недостаточностью (рис. 6).

У получивших режим VvB в 3-ю и последующие линии терапии отмечено развитие ГТ 1-й степени у 6 (37,5%) пациентов, 2-й степени – у 9 (56,3%), 3-й степени – у 7 (43,8%) и 4-й степени – у 2 (12,5%) больных. Нейтропения диагностирована в 6 (37,5%) случаях, анемия и тромбоцитопения – в 4 (25,0%) и 2 (12,5%) случаях соответственно (см. рис. 5).

Выявлено, что нГТ в этой группе пациентов зарегистрирована в 16 (100%) случаях: 1-й степени – в 2 (12,5%), 2-й степени – в 6 (37,5%), 3-й степени – в 10 (62,5%), 4-й степени – в 4 (25,0%), 5-й степени – в 5 (31,3%).

К основной группе НЯ в 3-й и последующих линиях терапии, в рамках которых использовался режим VvB, также

Рис. 1. БПВ при использовании VvB для всей выборки пациентов.  
Fig. 1. Progression-free survival with the VvB regimen for the overall patient sample.

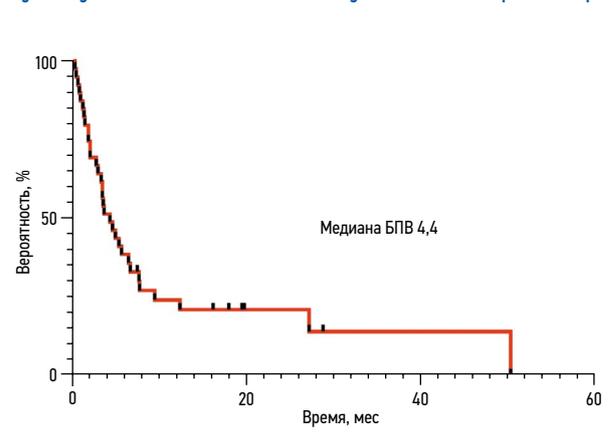


Рис. 2. ОВ при использовании VvB для всей выборки пациентов.  
Fig. 2. Overall survival with the VvB regimen for the overall patient sample.

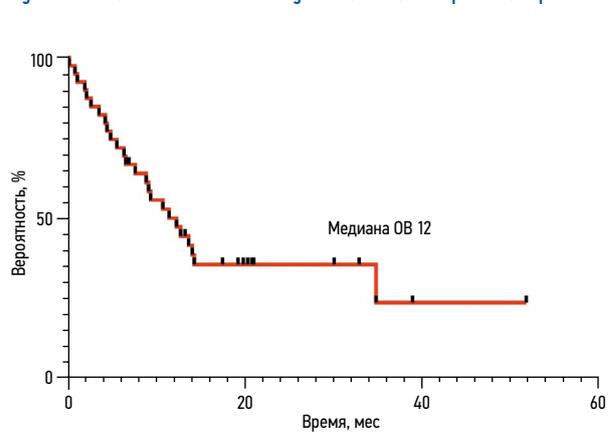
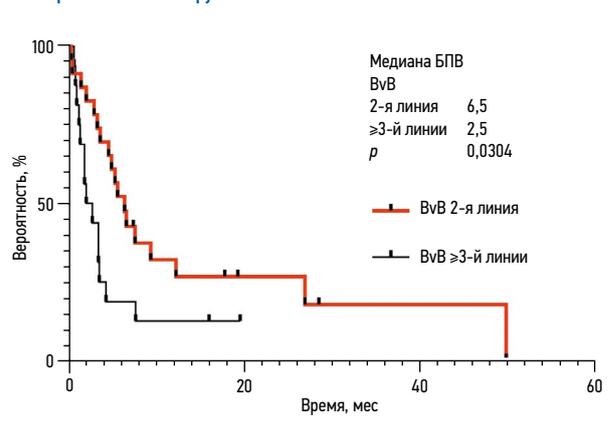
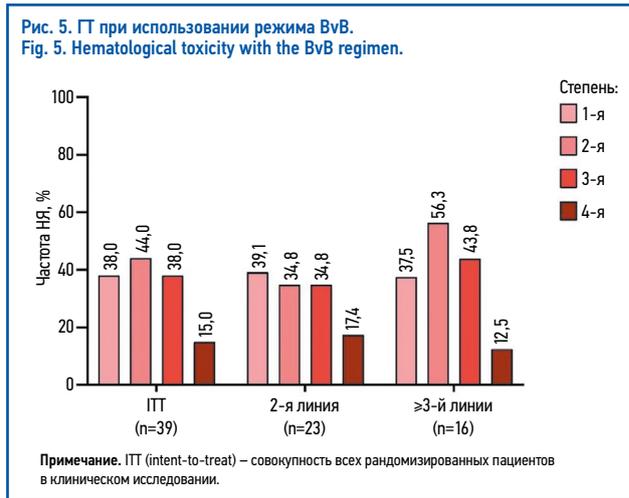
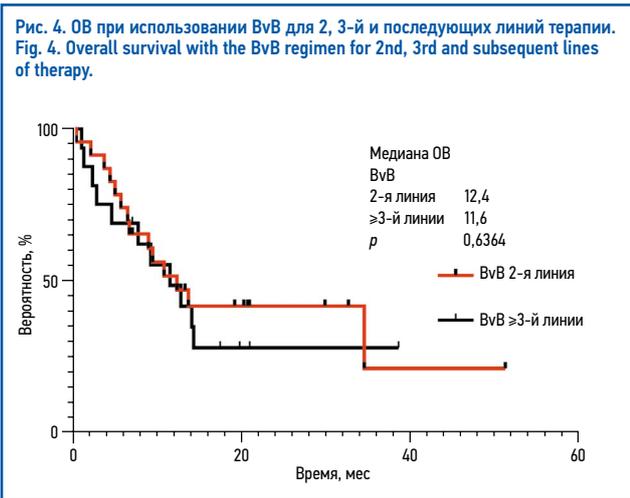


Рис. 3. БПВ при использовании VvB для 2, 3-й и последующих линий терапии.  
Fig. 3. Progression-free survival with the VvB regimen for 2nd, 3rd and subsequent lines of therapy.

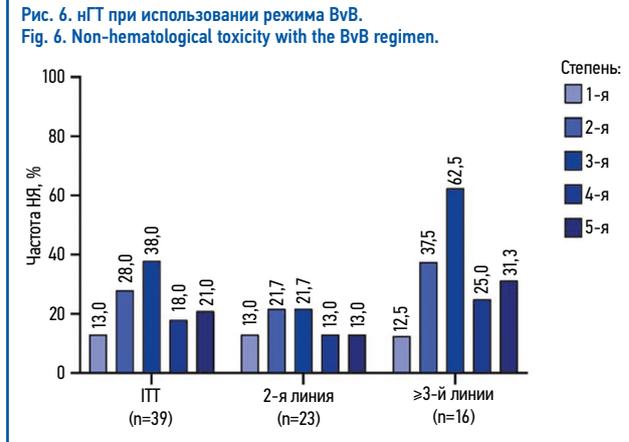


можно отнести инфекционные осложнения – 9 (56,0%) случаев. Зарегистрированы по 1 (6,3%) случаю: полиорганная недостаточность, острый коронарный синдром, гидроперикардит, лекарственный гепатит и тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Смерть 4 (25,0%) пациентов зафиксирована на ранних этапах терапии до проведения оценки противоопухолевого эффекта. В 2 (12,5%) случаях летальный исход развился вследствие заболевания новой коронавирусной инфекцией, в 1 (6,3%) случае – в связи с пневмонией, ассоциированной с иными возбудителями, в 1 (6,3%) случае смерть пациента наступила вследствие развития септического шока



**Таблица 3. ГТ режима VvB**  
**Table 3. Hematological toxicity of the VvB regimen**

НЯ	2-я линия, абс.	%	≥3-й линии, абс.	%
1-я степень	9	39,1	6	37,5
2-я степень	8	34,8	9	56,3
3-я степень	8	34,8	7	43,8
4-я степень	4	17,4	2	12,5
Анемия	6	26,1	4	25,0
Нейтропения	9	39,1	6	37,5
Тромбоцитопения	6	26,1	2	12,5



**Таблица 4. нГТ режима VvB**  
**Table 4. Non-hematological toxicity of the VvB regimen**

НЯ, степень	2-я линия, абс.	%	≥3-й линии, абс.	%
1-я	3	13,0	2	13,0
2-я	5	22,0	6	38,0
3-я	5	22,0	10	63,0
4-я	3	13,0	4	25,0
5-я	3	13,0	5	31,0

с полиорганной недостаточностью, в 1 (6,3%) – в результате острого нарушения мозгового кровообращения (см. рис. 6).

**Обсуждение**

Лечение пациентов с Р/Р течением нПТКЛ представляет существенные трудности, что обусловлено, с одной стороны, крайне низкой эффективностью имеющихся в текущий момент химиотерапевтических схем, с другой – невозможностью проведения интенсивных программ лечения, включая ауто-ТГСК и алло-ТГСК. В исследовании V. Мак и соавт. продемонстрированы крайне драматичные результаты ОВ и БПВ пациентов с ПТКЛ после неудачи в терапии 1-й линии [20].

Безусловно, в последние годы проведено большое количество КИ, которые демонстрировали эффективность новых химиотерапевтических агентов в монорежиме или в комбинации с ХТ. Однако в дальнейшем без выполнения ауто-ТГСК и/или алло-ТГСК практически во всех случаях следовал рецидив заболевания [20]. Тем не менее достижение даже краткосрочной ремиссии позволяет провести ауто-ТГСК или алло-ТГСК с консолидирующей целью. В настоящее время имеются КИ, демонстрирующие неоспоримую роль ауто-ТГСК и/или алло-ТГСК в излечении пациентов с Р/Р течением нПТКЛ [5].

Несомненно, лечение пациентов с Р/Р течением нПТКЛ подразумевает глобальные финансовые и трудовые затраты. В современных условиях необходимо соотносить уровень затрат и вероятность излечения пациента. Очевидно, что терапия 2-й и последующих линий ПТКЛ должна быть стандартизирована. С нашей точки зрения, каждый пациент с Р/Р течением нПТКЛ должен рассматриваться в качестве кандидата для выполнения ауто-ТГСК и/или алло-ТГСК. При невозможности их проведения необходимо выбирать для лечения больных с Р/Р течением нПТКЛ наименее токсичные варианты терапии, но вместе с тем позволяющие максимально продлить жизнь пациента при сохранении ее качества.

В настоящей статье нами представлены предварительные результаты эффективности и безопасности комбинированного лечения VvB Р/Р форм нПТКЛ. Несмотря на небольшое число пациентов, уже видны преимущества использования комбинации VvB в качестве терапии 2-й линии. Получена достаточно высокая ЧОО, ПО и ЧО для Р/Р форм ПТКЛ с приемлемым профилем безопасности. Кроме того, обнадеживает продолжительность БПВ, медиана БПВ 6,5 мес, что позволяет подготовить пациента к проведению ауто-ТГСК или алло-ТГСК.

В то же время важно отметить, что для пациентов с Р/Р формами нПТКЛ, получивших комбинированную терапию VvB в качестве 3-й и последующих линий терапии, эффективность рассматриваемого режима значительно ниже в сравнении с результатами такового для 2-й линии. Тем не менее показатели ОВ для режима VvB не характеризуются существенными различиями в зависимости от очередности применения режима.

Комбинированный режим VvB при применении во 2-й и последующих линиях терапии характеризуется приемлемым профилем безопасности. При применении во 2-й линии терапии рассматриваемого протокола отмечена более низкая частота ГТ и нГТ, в том числе развитие инфекционных осложнений было более редким.

Таким образом, использование протокола VvV для лечения пациентов с Р/Р формами nПТКЛ является актуальным, поскольку характеризуется высокой эффективностью, приемлемым профилем безопасности, возможностью применения у пациентов старшей возрастной группы и выполнением в условиях учреждений городского здравоохранения. В дальнейшем необходимо расширение выборки пациентов в рамках настоящего КИ.

Значимой также представляется перспектива проведения ауто-ТГСК или алло-ТГСК с целью консолидации ремиссии у пациентов с Р/Р nПТКЛ. Длительный период БПВ в условиях использования режима VvV представляет собой возможность подготовки пациента к трансплантации.

## Заключение

Использование режима VvV при Р/Р формах nПТКЛ продемонстрировало высокую эффективность и оптимальный профиль безопасности во 2-й линии ХТ. В результате исследования продемонстрированы высокие показатели БПВ, ЧОО, ПО и ЧО. В условиях высокой безрецидивной выживаемости пациентов, использовавших протокол VvV, существует возможность их подготовки к последующей ауто-ТГСК или алло-ТГСК.

Значимой представляется более высокая эффективность режима VvV при применении в качестве 2-й линии терапии в сравнении с 3-й и последующими линиями. Кроме того, применение режима VvV в качестве 3-й и последующих линий терапии сопряжено с существенным повышением частоты встречаемости и тяжести НЯ в рамках ГТ и нГТ. Таким образом, комбинированный режим VvV, проводимый на базе учреждений городского здравоохранения, демонстрирует высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности, что позволяет продолжить настоящее исследование на большей группе пациентов, эта терапевтическая опция может быть рекомендована к включению в клинические рекомендации по лечению nПТКЛ.

**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. Е.Д. Пожарский, Н.Г. Чернова, В.В. Птушкин: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи; Я.Г. Дарева, Е.А. Никитин, О.Д. Захаров, Е.Н. Мисюрина, Г.А. Дудина, Т.А. Семина: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. E.D. Pozharskii, N.G. Chernova, V.V. Ptushkin — study concept and design development, study data provision, data analysis and interpretation, writing the manuscript, final approval of the manuscript; Ya.G. Dareeva, E.A. Nikitin, O.D. Zakharov, E.N. Misyurina, G.A. Dudina, T.A. Semina — study data provision, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript.

**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

- 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
- Siaghani PJ, Wong JT, Chan J, et al. Epidemiology and pathology of T- and NK-cell lymphomas. *Cancer Treat Res.* 2019;176:1-29. DOI:10.1007/978-3-319-99716-2\_1
- Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol.* 2004;15(10):1467-75. DOI:10.1093/annonc/mdh392
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90. DOI:10.1182/blood-2016-01-643569
- Park SI, Horwitz SM, Foss FM, et al. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study. *Cancer.* 2019;125(9):1507-17. DOI:10.1002/cncr.31861
- Schmitz N, de Leval L. How I manage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma: current practice and a glimpse into the future. *Br J Haematol.* 2017;176(6):851-66. DOI:10.1111/bjh.14473
- Du J, Yu D, Han X, et al. Comparison of allogeneic stem cell transplant and autologous stem cell transplant in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e219807. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.9807
- Stuver R, Moskowitz AJ. Therapeutic advances in relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma. *Cancers (Basel).* 2023;15(3):589. DOI:10.3390/cancers15030589
- Sibon D, Fournier M, Brière J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3939-46. DOI:10.1200/JCO.2012.42.2345
- Maeda Y, Nishimori H, Yoshida I, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHO2 PTCL0707. *Haematologica.* 2017;102(12):2097-103. DOI:10.3324/haematol.2017.167742
- Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood.* 2010;116(18):3418-25. DOI:10.1182/blood-2010-02-270785
- Lee YP, Yoon SE, Cho J, et al. Comprehensive comparison of international prognostic indexes for follicular helper T-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2022;101(7):1535-43. DOI:10.1007/s00277-022-04805-y
- Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(1):104-10. DOI:10.1200/JCO.2012.43.7285
- Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 2017;130(25):2709-17. DOI:10.1182/blood-2017-05-780049
- Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood.* 2014;123(20):3095-100. DOI:10.1182/blood-2013-12-542142
- Aubrais R, Bouabdallah K, Chartier L, et al. Salvage therapy with brentuximab-vedotin and bendamustine for patients with R/R PTCL: A retrospective study from the LYSA group. *Blood Adv.* 2023;7(19):5733-42. DOI:10.1182/bloodadvances.2022008524
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800
- Meignan M, Gallamini A, Meignan M, et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(8):1257-60. DOI:10.1080/10428190903040048
- Горенкова Л.Г., Чернова Н.Г., Звонков Е.Е. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. Е.Н. Паровичниковой. М.: Практика, 2024 [Gorenkova LG, Chernova NG, Zvonkov EE. Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniia zabolevaniy sistemy krovi. Pod red. EN Parovichnikovoi. Moscow: Praktika, 2024 (in Russian)].
- Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):1970-6. DOI:10.1200/JCO.2012.44.7524

Статья поступила в редакцию /

The article received: 14.09.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Повышение эффективности тотального электронного облучения кожи путем снижения проявлений лучевого дерматита у пациентов с первичными кожными лимфомами

М.И. Зелянина<sup>✉1</sup>, Ю.Н. Виноградова<sup>1</sup>, Д.В. Заславский<sup>2</sup>, Э.В. Гильванова<sup>1</sup>, Н.В. Ильин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Одно из основных нежелательных явлений, существенно снижающих качество жизни пациентов и лимитирующих подводимую суммарную очаговую дозу, – радиационно-индуцированные кожные реакции (РИКР). Их своевременная диагностика, профилактика и лечение остаются актуальными задачами современной радиотерапии.

**Цель.** Повышение эффективности тотального облучения кожи (ТОК) у пациентов с первичными лимфомами кожи за счет снижения клинических проявлений РИКР путем использования дополнительной терапии гидрогелем, содержащим активные компоненты вазопротективного и противовоспалительного действия.

**Материалы и методы.** Проведено сравнительное рандомизированное проспективное исследование, включающее данные 52 пациентов, получавших ТОК электронным излучением обычным фракционированием в суммарной очаговой дозе от 14 до 30 Гр по поводу первичных кожных лимфом на базе ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» в период с сентября 2021 по январь 2024 г. Всем пациентам перед первым сеансом ТОК, во время лечения и через 2 нед после окончания лучевой терапии проводилась диагностика формирования РИКР, количественная оценка различных степеней тяжести радиодерматита с использованием инструментальных методов и оценочных шкал; для группы наблюдения использовалась терапевтическая схема профилактики и лечения РИКР, включающая применение гидрогеля с троксерутином (2%) и троламином (0,07%), а в контрольной – базовый уход за кожей с использованием увлажняющих препаратов.

**Результаты.** Анализ физиологических параметров кожи показал статистически достоверные различия между исследуемыми группами: пациенты исследуемой группы (I группа) – 30 человек, получающие заявленную терапевтическую схему, – по сравнению с группой контроля (II группа) – 28 человек, не получавших специфического лечения радиодерматита, – обнаруживали достоверно более низкие показатели эритемы ( $386 \pm 12,3$  и  $572 \pm 14,4$ ;  $p=0,005$ ), трансэпидермальной потери воды ( $25 \pm 0,3$  и  $38 \pm 0,4$  г/м<sup>2</sup>/ч;  $p<0,001$ ) и снижения пиковой эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов микроциркуляторного русла и показателей кровотока тканей кожных покровов. Также выявлен меньший удельный вес тяжелых степеней радиодерматита (86,3 и 73,3%;  $p<0,05$ ) и статистически достоверная разница в показателях субъективных шкал снижения качества жизни по 29-балльной шкале Skindex-29 в среднем на 22,2%.

**Заключение.** Сравнительный анализ количественных показателей радиодерматита исследуемой группы и группы контроля показал, что местное применение гидроколлоидного геля, включающего компоненты троксерутин и троламин, снижает клинические проявления РИКР в отношении объективно измеренных физиологических параметров кожи и показателей кровотока сосудов микроциркуляторного русла, измеренного методом высокочастотного ультразвукового исследования, повышая таким образом качество жизни пациентов во время и после окончания курса лучевой терапии.

**Ключевые слова:** тотальное облучение кожи, радиационно-индуцированные кожные реакции, радиодерматит, первичные лимфомы кожи

**Для цитирования:** Зелянина М.И., Виноградова Ю.Н., Заславский Д.В., Гильванова Э.В., Ильин Н.В. Повышение эффективности тотального электронного облучения кожи путем снижения проявлений лучевого дерматита у пациентов с первичными кожными лимфомами. Современная Онкология. 2024;26(3):317–322. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202898

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Зелянина Мария Ивановна** – очный аспирант 3-го года обучения каф. онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». E-mail: m.zelianina@rambler.ru; SPIN- код: 3201-9685

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

**Заславский Денис Владимирович** – д-р мед. наук, проф., член совета директоров Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV), проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ. SPIN-код: 5832-9510

**Гильванова Элина Вадимовна** – очный аспирант 1-го года обучения каф. онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова»

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

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

**Julia N. Vinogradova** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies. ORCID: 0000-0002-0938-5213

**Denis V. Zaslavskiy** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University

**Elina V. Gilvanova** – Graduate Student, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies

**Nikolay V. Ilyin** – D. Sci. (Med.), Prof., Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies

# Increasing the effectiveness of total-skin electron beam therapy by reducing the manifestations of radiation dermatitis in patients with primary lymphomas. A comparative randomized prospective study

Maria I. Zelianina<sup>✉1</sup>, Julia N. Vinogradova<sup>1</sup>, Denis V. Zaslavskiy<sup>2</sup>, Elina V. Gilvanova<sup>1</sup>, Nikolay V. Ilyin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Background.** One of the main adverse events that significantly reduce the quality of life of patients and limit the total focal dose is radiation-induced skin reactions (RISR). Their timely diagnosis, prevention, and treatment remain urgent tasks of modern radiotherapy.

**Aim.** To improve the effectiveness of total skin irradiation (TSI) in patients with primary skin lymphomas by reducing the clinical manifestations of RISR by using additional therapy with a hydrogel containing active components with vasoprotective and anti-inflammatory action.

**Materials and methods.** A comparative randomized prospective study was conducted, including data from 52 patients who received electron TSI by conventional fractionation at a total focal dose of 14 to 30 Gy for primary cutaneous lymphomas at the Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies from September 2021 to January 2024. Before the first TSI session, during treatment and 2 weeks after the end of radiation therapy, all patients underwent assessment for RISR, quantitative assessment of various degrees of severity of radiodermatitis using instrumental methods and assessment scales; for the observation group, a therapeutic regimen for the prevention and treatment of RISR was used, including a hydrogel with troxerutin (2%) and trolamine (0.07%), and in the control group, basic skin care using moisturizers.

**Results.** Analysis of the physiological parameters of the skin showed statistically significant differences between the study groups: patients of the study group (group I; 30 subjects receiving the above-mentioned therapeutic regimen) compared with the control group (group II; 28 subjects who did not receive specific treatment for radiodermatitis) reported significantly lower rates of erythema ( $386 \pm 12.3$  and  $572 \pm 14.4$ ;  $p=0.005$ ), transepidermal water loss ( $25 \pm 0.3$  and  $38 \pm 0.4$  g/m<sup>2</sup>/h;  $p<0.001$ ) and a decrease in peak endothelial-dependent vasodilation of microvasculature and blood flow in the skin. A lower proportion of severe radiodermatitis (86.3 and 73.3%;  $p<0.05$ ) and a statistically significant difference in the subjective quality of life scores by the 29-point Skindex-29 scale by an average of 22.2% were also found.

**Conclusion.** A comparative analysis of the quantitative indicators of radiodermatitis in the study group and the control group showed that the topical application of the hydrocolloid gel containing troxerutin and trolamine reduces the clinical manifestations of RISR concerning objectively measured physiological parameters of the skin and blood flow parameters of the microvasculature measured by high-frequency ultrasound, thus improving the quality of life of patients during and after the course of radiation therapy.

**Keywords:** total skin irradiation, radiation-induced skin reactions, radiodermatitis, primary skin lymphomas

**For citation:** Zelianina MI, Vinogradova JuN, Zaslavskiy DV, Gilvanova EV, Ilyin NV. Increasing the effectiveness of total-skin electron beam therapy by reducing the manifestations of radiation dermatitis in patients with primary lymphomas. A comparative randomized prospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):317–322. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202898

## Введение

Тотальное облучение кожи (ТОК) является одним из методов терапии первичных злокачественных лимфопрлиферативных заболеваний кожи. Радиационно-индуцированные лучевые реакции (РИКР) – нежелательное явление, существенно снижающее качество жизни (КЖ) пациентов и лимитирующее подводимую суммарную очаговую дозу (СОД) [1]. При этом особенности течения первичных лимфом кожи (ПЛК), такие как длительное персистирование воспалительного инфильтрата в тканях кожных покровов, стойкое расширение сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), способствующее формированию микрососудистой эпителиальной дисфункции, являются предрасполагающими факторами развития более тяжелых форм радиодерматита [2]. В настоящее время не выработано общепризнанных стандартов диагностики РИКР и рекомендаций по уходу за кожей для пациентов, проходящих ТОК.

**Цель исследования** – повышение эффективности ТОК у пациентов с ПЛК путем использования дополнительной терапии гидрогелем, содержащим активные компоненты вазопротективного и противовоспалительного действий. Задачи исследования: диагностика формирования РИКР, количественная оценка различных степеней тяжести радиодерматита, а также изучение эффективности терапевтической схемы профилактики и лечения РИКР, включающей использование гидрогеля с троксерутином и троламином.

## Материалы и методы

С сентября 2021 по январь 2024 г. на базе ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» проведено сравнительное проспективное

рандомизированное исследование, включающее данные 52 пациентов с ПЛК в возрасте 25–86 лет (средний возраст  $54,6 \pm 3,2$  года), получавших ТОК электронным излучением 6 МэВ в режиме обычного фракционирования до СОД от 14 до 30 Гр (в среднем  $20,2 \pm 2,3$  Гр). Из них всего 24 женщины и 28 мужчин, синдром Сезари выявлен у 14 пациентов, грибовидный микоз – у 38 больных, I стадия отмечалась у 8, II – 15, III – 19, IV – 10 больных.

В исследуемую группу (I группа) вошли 30 пациентов, которые применяли терапевтическую схему с использованием гидроколлоидного геля, включающего активные компоненты троксерутин и троламин, начиная с дня первого сеанса ТОК и далее ежедневно на протяжении всего курса лучевой терапии (ЛТ), а также 14 дней после. Пациенты наносили препарат на области гиперемии и/или (при наличии) других клинических проявлений радиодерматита (сухой и влажной десквамации, изъязвления) дважды в день с 8-часовым интервалом: за 4 ч до сеанса ЛТ и через 4 ч после<sup>1</sup>. Средний показатель СОД для I группы составил  $23,3 \pm 2,0$  Гр.

В группу сравнения (контроль, II группа) вошли 22 пациента, не получавших изучаемую профилактическую схему и лечение РИКР. Пациенты использовали только базовые средства и стандартные методики по уходу за кожей: общую гигиену и применение увлажняющих препаратов (эмоленгов). Средний показатель СОД для II группы составил  $17,1 \pm 2,6$  Гр. Достоверной разницы между средними СОД для групп I и II не было ( $p>0,1$ ).

У всех больных для диагностики и оценки степени тяжести РИКР применяли различные методики: стандартизированный субъективный опросник КЖ, шкалы визуальной оценки,

<sup>1</sup> Патент №2796754 С1. Дата регистрации: 23.06.2022. Заявка 2021104366/20(009535), 19.02.2021. Российская Федерация. Способ лечения резистентных форм витилиго. Заявитель: Заславский Д.В. Патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU).

**Рис. 1. Изменения тяжести РИКР в I и II группах.** Данные выражены в виде средних значений (95% доверительные интервалы): *a* – индекс эритемы (произвольные единицы Mexameter по шкале от 0 до 99); *b* – трансэпидермальная потеря воды (TEWL, г/ч/м<sup>2</sup>); *c* – степень увлажненности кожи методом корнеометрии (произвольные единицы Coreneometer по шкале от 0 до 99).

**Fig. 1. Changes in the radiation-induced skin reactions severity in groups I and II.** The data are expressed as mean values (95% confidence intervals): *a* – erythema index (arbitrary Mexameter units on a scale from 0 to 99); *b* – transepidermal water loss (TEWL, g/h/m<sup>2</sup>); *c* – degree of skin hydration by corneometry (arbitrary Coreneometer units on a scale from 0 to 99).



**Примечание.** Для проверки статистической значимости взаимодействия между временными и групповыми факторами, которые были выражены в виде F-статистики и *p*-значения, использовались двусторонние повторные измерения с коррекцией Парника-Гейссера.

инструментальную оценку физиологических параметров кожи и методику высокочастотного ультразвукового исследования (УЗИ). Изменения этих параметров от исходного уровня оценивали при достижении СОД 6, 14, 30 Гр, а также через 2 нед после окончания курса ЛТ. В качестве субъективного опросника использовали Skindex-29 [3]. Он учитывает наличие симптомов негативного воздействия РИКР и их влияние на психоэмоциональный фон пациентов, а также функциональные нарушения, характеризующие КЖ в целом. Симптомы сухости, зуда, ощущения жжения и боли в области лечения, о которых сообщал пациент, оценивали с помощью визуальных аналоговых шкал по 10-балльной шкале. В качестве шкал визуальной оценки симптомов использовали критерии токсичности NCI CTCAE V5.0 и шкалу оценки острых осложнений ЛТ RTOG [4, 5]. Барьерную функцию кожи количественно оценивали при помощи биоинженерных методов: измерение трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ), степени увлажненности кожных покровов и индекса эритемы. Повреждающее воздействие ионизирующего излучения на кожу без опухолевого поражения количественно оценивали измерением физиологических параметров кожи с использованием аппарата Multi Skin Test Center® MC 1000 (Германия). Измерение проводили в области внутренней поверхности предплечья или, в случае наличия выраженного очага РИКР, в другой анатомической области. Измерения получены после 15–30-минутной акклиматизации в идентичных комнатных условиях (температура 20–22°С, влажность 40%) одним и тем же специалистом. Параметры выраженности эритемы и меланина измерялись методом спектрофотометрии. Метод основан на количественном выражении цвета в форме численной характеристики  $L^*a^*b^*$ , где  $L^*$  – яркость цвета по шкале серого (0–100);  $a^*$  – сбалансированное значение между красным и зеленым цветами;  $b^*$  – баланс между желтым и синим цветами. Шкала значений  $a^*$  хорошо описывает васкуляризацию кожи, шкала значений  $b^*$  – изменение интенсивности пигментации кожи. Степень увлажненности кожи (нормальный диапазон – 0–130 произвольных единиц – Ед) и ТЭПВ (нормальный диапазон – 0–25 г/м<sup>2</sup>/ч) определялись методами корнеометрии и вапометрии соответственно; производилось не менее 5 измерений, приведенных в качестве среднего значения.

Метод высокочастотной ультразвуковой диагностики позволял оценить микроциркуляцию в коже (скорость кровотока в ее сосудах и пиковую эндотелий-зависимую вазодилатацию), а также наличие, степень выраженности и особенности расположения воспалительного инфильтрата в коже. Измерения осуществляли при помощи аппарата высокочастотной доплерографии «Медисон Самсунг h560» датчиком с частотой излучения 20 МГц на передней поверхности кожи предплечья.

### Статистические методы

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения R Statistical (версия 3.6.1; R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Для непрерывных переменных применяли *t*-критерий Стьюдента, а для категориальных переменных – критерий хи-квадрат, сравнивая различия между группами в соответствии с их демографическими данными и исходными переменными. Непрерывные переменные представлены как среднее

значение ± стандартное отклонение. Межгрупповые различия результатов анализировали с использованием двустороннего дисперсионного анализа повторных измерений, результаты выражены в виде F-статистики и *p*-значения.

Корреляции между различными физиологическими параметрами кожи и изменениями в оцененных врачом критериях оценки и симптомах, о которых сообщил пациент после ЛТ, определялись с помощью непараметрического корреляционного теста Спирмена. Значения коэффициента корреляции  $\rho$  интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. Коэффициент корреляции  $r_{xy} > 0,7$  указывает на высокую корреляцию,  $r_{xy} = 0,5–0,7$  – на заметную корреляционную связь,  $r_{xy} = 0,3–0,5$  – на умеренную,  $r_{xy} < 0,3$  – слабую.

Все статистические тесты были двусторонними, и уровень значимости принят равным 0,05.

### Результаты

Анализ физиологических параметров кожи показал статистически достоверные различия между исследуемыми группами: индекс эритемы в обеих группах увеличивался от исходного уровня на протяжении курса ЛТ, а затем снижался после окончания курса (рис. 1, а). Среднее значение наиболее высокого показателя в течение периода исследования во II группе было достоверно выше, чем в I группе (572±14,4 и 386±12,3 соответственно;  $p=0,005$ ). Аналогичные статистически значимые различия выявлены в группах по показателям эритемы в следующие временные интервалы: при достижении СОД 6 Гр (329±4,3 и 279±3,6;  $p < 0,001$ ); СОД 14 Гр (455±5,2 и 302±10,3;  $p < 0,001$ ); СОД 30 Гр (572±9,1 и 386±10,7;  $p < 0,001$ ); см. рис. 1, а. Исследование продемонстрировало достоверно более высокий средний показатель эритемы во II группе в сравнении с таковым в I группе через 2 нед после завершения ЛТ (355±8,3 и 243±10,2;  $p < 0,001$ ). Различий между показателями эритемы на исходном уровне не было ( $p > 0,1$ ).

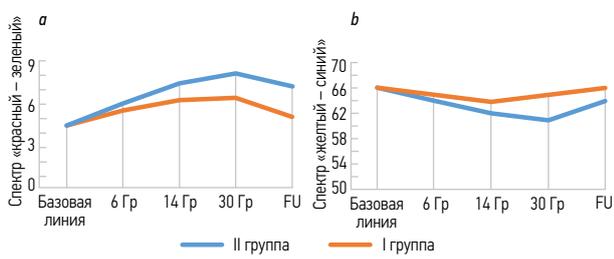
Различия в измерениях содержания меланина в облученной коже между группами не были значимыми на исходном уровне и при достижении СОД 6 Гр ( $p > 0,1$ ). Результаты показали значительную разницу в показателях содержания меланина между группами в следующие интервалы: при достижении СОД 14 и 30 Гр ( $p < 0,001$ ) и через 14 дней после окончания ТОК. Метод хромометрии показал достоверные различия в исследуемых группах в отношении изменений показателей шкал спектров «красный – зеленый» и «желтый – синий», маркирующих более выраженные проявления васкуляризации, эритемы и пигментации в группе контроля на указанных интервальных промежутках (рис. 2).

Показатели среднего значения ТЭПВ на исходном уровне статистически не отличались для двух групп (в I группе – 14±1,2 г/м<sup>2</sup>/ч, во II группе – 14±1,4 г/м<sup>2</sup>/ч;  $p > 0,1$ ). Во время курса ТОК показатели трансэпидермальной потери воды увеличились до среднего максимума почти в 2 и 3 раза по сравнению с показателями предварительного измерения для групп исследования и контроля соответственно (в среднем в I группе – 25±0,3 г/м<sup>2</sup>/ч, во II группе – 38±0,4 г/м<sup>2</sup>/ч;  $p < 0,001$ ). В группе II у 5 пациентов сформировались эрозивные элементы, в области которых отмечалось значительное (вплоть до 5-кратного) увеличение показателей ТЭПВ.

В группе I не было различий между показателями ТЭПВ до сеанса ТОК и при достижении СОД 6 Гр (17±1,2), 14 Гр (17±1,5),

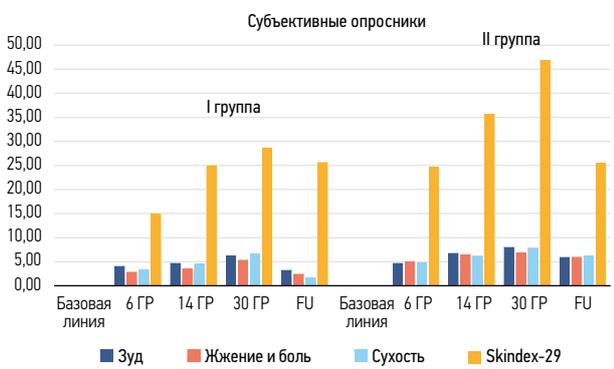
**Рис. 2. Метод хромометрии: изменение значений шкал спектров «красный – зеленый» и «желтый – синий» линейно, коррелирует с количеством фракций;  $p < 0,001$ .**

**Fig. 2. Chromometry method. The change in the values of the spectral scales "red-green" and "yellow-blue" is linear and correlates with the number of fractions;  $p < 0,001$ .**



**Рис. 3. Общие терминологические критерии нежелательных явлений;  $p < 0,0053$ , тест Бонферрони для множественных сравнений.**

**Fig. 3. Common terminology criteria for adverse events;  $p < 0,0053$ , Bonferroni test for multiple comparisons.**



30 Гр ( $25 \pm 1,8$ ) и через 14 дней после окончания курса ( $17 \pm 1,5$ ;  $p > 0,1$ ). Статистически значимые различия в измерениях ТЭПВ обнаружены у пациентов группы II в следующие временные интервалы: до сеанса ЛТ и после достижения СОД 6 Гр ( $21 \pm 0,2$ ;  $p = 0,004$ ); до и при достижении СОД 14 Гр ( $28 \pm 0,3$ ;  $p < 0,001$ ); до и при достижении СОД 30 Гр ( $38 \pm 0,2$ ;  $p < 0,001$ ); до и спустя 14 дней после окончания ЛТ ( $27 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ); рис. 1, б.

Значения показателя увлажненности кожи, измеренного методом корнеометрии, статистически не различались в группах на исходном уровне: группа I –  $29 \pm 0,3$  Ед, группа II –  $29 \pm 0,4$  Ед;  $p > 0,1$ ; при достижении СОД 6 Гр: группа I –  $25 \pm 0,4$  Ед, группа II –  $25 \pm 0,2$  Ед;  $p > 0,1$ . Статистически достоверная разница отмечалась между наблюдаемыми группами при достижении СОД 14 Гр: среднее значение во II группе –  $20 \pm 0,2$  Ед против  $25 \pm 0,2$  Ед в I группе;  $p < 0,05$ ; при достижении СОД 30 Гр: в группе II –  $17 \pm 0,3$  Ед против  $25 \pm 0,2$  Ед в I группе;  $p < 0,01$ . Значимых различий в показателях корнеометрии облученной кожи на временном интервале 14 дней после окончания ТОК не было: группа I –  $26 \pm 0,3$  Ед, группа II –  $24 \pm 0,4$  Ед ( $p > 0,1$ ); рис. 1, с.

По мере увеличения СОД степень выраженности симптомов (ощущение жжения, зуд, тянущая боль и болезненность), оцениваемых при помощи субъективных шкал, возрастала в течение курса ЛТ, достигала максимума к его окончанию и в течение 1-й недели после окончания облучения, а затем постепенно снижалась. В группах наблюдалось различие среднего максимального показателя снижения КЖ по 29-балльной шкале Skindex-29 ( $30,5 \pm 2,8$  – группа I против  $46,9 \pm 3,7$  – группа II;  $p < 0,05$ ). Прогрессирование симптомов боли, зуда и сухости, о которых сообщали пациенты, оценивали по 5-балльной шкале Лайкерта и выявили аналогичную статистически достоверную разницу в траекториях нарастания (рис. 3). В исследуемой группе средние показатели были достоверно ниже в среднем на 22,2%: шкала зуда:  $3,9 \pm 0,3$  и  $4,8 \pm 0,2$ ; жжение:  $2,7 \pm 0,2$  и  $3,7 \pm 0,4$ ; боль:  $2,3 \pm 0,2$  и  $2,9 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ).

Высокочастотное УЗИ позволяет провести количественную оценку выраженности острого воспалительного процесса с помощью количественных параметров ультразвука. В результатах выявили статистически значимую разницу в толщине кожных покровов

между двумя группами (максимальное среднее значение для I группы составляло  $2,91 \pm 0,06$  мм, для II группы –  $2,23 \pm 0,07$  мм;  $p < 0,05$ ). Достоверных изменений модуля упругости кожи между двумя группами не было: средний показатель для группы I –  $24,7 \pm 1,6$ , для группы II –  $26,8 \pm 1,2$  кПа ( $p > 0,1$ ).

У всех пациентов во время курса ТОК наблюдалось уплотнение облученной кожи различной степени выраженности. Различия в параметрах между группами и их изменения во время ЛТ коррелировали с тяжестью РИКР (табл. 1). Согласно наблюдениям базовый модуль упругости кожи  $< 23$  кПа и увеличение толщины кожи  $> 0,3$  мм связаны с тяжелыми кожными реакциями ( $p < 0,05$ ). В обеих группах исследование также показало дозозависимые замедление кровотока в сосудах кожи, увеличение толщины интимы, жесткости поперечной волны и более низкую пиковую эндотелий-зависимую вазодилатацию сосудов МЦР тканей кожных покровов. Данные изменения маркируют раннюю дозозависимую эндотелий-зависимую микрососудистую дисфункцию и, вероятно, являются основным из ключевых звеньев патогенеза РИКР.

Корреляционный анализ измерений продемонстрировал наличие достоверных взаимосвязей между физиологическими параметрами кожных покровов, степенями тяжести клинических проявлений РИКР и субъективными симптомами (см. табл. 1).

При анализе корреляций между физиологическими параметрами обнаружены достоверные высокие и заметные корреляционные связи в соответствии со шкалой Чеддока между показателями эритемы и пигментации, ТЭПВ и степени увлажненности кожи методом корнеометрии ( $p < 0,05$ ). Продолжительность и степень тяжести кожных симптомов были больше в группе пациентов с ранним повышением ТЭПВ и большими показателями эритемы. Максимальное увеличение ТЭПВ и индекса эритемы наблюдалось только при наличии клинических признаков лучевого дерматита, но в среднем на 4 сеанса предшествовало пику кожных изменений ( $p < 0,05$ ); см. табл. 1.

Показатели кровотока МЦР аналогично демонстрировали достоверную положительную корреляционную связь на умеренном уровне значимости ( $p < 0,05$ ). Шкалы визуальной оценки, индексы СТСАЕ/RTOG, оцениваемые врачом, выявили заметную корреляцию с показателями эритемы и пигментации ( $p < 0,01$ ). Критерии RTOG и СТСАЕ умеренно коррелировали с показателями ТЭПВ, толщиной кожных покровов ( $p < 0,05$ ), скоростью кровотока в сосудах МЦР и модулем упругости сосудистой стенки ( $p < 0,01$ ); метод корнеометрии не выявил достоверной корреляции ( $p > 0,1$ ). Результаты субъективных опросников КЖ пациента (Skindex-29) и визуальных аналоговых шкал чувства боли, зуда и сухости показали статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные связи с количественно измеренными физиологическими параметрами кожных покровов и показателями УЗИ кожи.

## Обсуждение

Ряд ранее опубликованных исследований показал клиническую значимость визуальных шкал, оцениваемых врачом, и симптомов, сообщаемых пациентами. Однако данные шкалы субъективны и имеют ряд недостатков, которые могут ставить под угрозу точность и надежность выявления изменений кожи, вызванных облучением. В этом контексте сохраняется необходимость в более объективных методиках измерения тяжести РИКР. Достижения в технологии позволяют неинвазивно определять физиологические параметры кожи и демонстрируют многообещающие результаты в выявлении изменений еще до того, как радиодерматит проявится клинически [6]. Количественно измеренные оптическим методом параметры эритемы, пигментации, а также ТЭПВ и оценка увлажненности кожи путем измерения ее диэлектрической проницаемости позволяют объективно отражать изменения кожных покровов, вызванные ионизирующим излучением. Исследование толщины кожи и микроциркуляторного кровотока с помощью ультразвуковой визуализации аналогично позволяет выявлять и количественно оценивать влияние ЛТ на кожу пациентов [7].

В настоящем исследовании мы представляем возможность мониторинга состояния кожи у пациентов, получающих ТОК, с использованием объективных методов в отношении клинических показателей. Мы использовали комплекс доступных методов для

Таблица 1. Корреляция физиологических параметров кожи со шкалами визуальной оценки и симптомами, сообщаемыми пациентами, полученная при помощи теста Спирмена  
Table 1. Correlation of skin physiological parameters with visual assessment scales and patient-reported symptoms obtained using the Spearman test

Параметры	Физиологические параметры			Ультразвуковое исследование		
	Индекс эритемы и пигментации	ТЭПВ	Корнеометрия	Толщина кожи	Модуль упругости	Скорость кровотока в сосудах МЦР
<b>Физиологические параметры</b>						
Индекс эритемы и пигментации	–	0,68**	-0,55**	0,24	-0,43*	-0,48*
ТЭПВ	0,68**	–	-0,74*	0,35*	-0,56	-0,37*
Корнеометрия	-0,55**	-0,74*	–	0,29*	0,47	0,43*
Степень тяжести	0,54**	0,45*	-0,32	0,5**	-0,42*	-0,38**
<b>Опросник</b>						
Skindex-29	0,76**	0,43	-0,57**	0,57**	-0,55*	-0,48*
Шкала зуда	0,46	0,64**	-0,74*	0,53*	-0,43	-0,51*
Шкала сухости	0,38*	0,50*	-0,64**	0,48*	-0,38	-0,36*
Шкала боли	0,53*	0,34**	-0,47*	0,30*	-0,21	-0,34*

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ .

определения различных кожных симптомов/признаков *in vivo*. Для анализа продольных данных объективно измеренных параметров, включая оценку барьерной функции эпидермиса (ТЭПВ), сухости кожи (гидратация, корнеометрия), а также воспаления (эритема), меланина (гиперпигментация), мы использовали стандартизированные инструменты биоинженерии; характеристики кожного кровотока измеряли при помощи высокочастотного-УЗИ. ТЭПВ – хорошо известный параметр, рекомендуемый в различных областях дерматологии для указания на повреждение кожного барьера. Чем сильнее нарушается барьерная функция эпидермиса, тем выше значение ТЭПВ. Показатель отрицательно коррелирует с гидратацией кожи. Наиболее сложной частью объективной клинической диагностики является оценка цвета кожи, особенно в отношении интенсивности эритемы, которая является характерным признаком воспаления. Мы наблюдали значительные различия в эритеме между измерениями до облучения и оценкой в середине курса ТОК, а также через 14 дней после последнего облучения. Эритема была значительно более интенсивной в середине курса облучения, с постепенной нормализацией через 14 дней после окончания ЛТ.

Результаты показали заметную корреляцию с критериями RTOG и CTCvE. Полученные результаты подтверждают клиническую ценность данных методик в диагностике и количественной оценке проявлений РИКР различной степени тяжести.

Несмотря на десятилетия изучения данной проблемы, на сегодняшний день не выявлено четких доказательств превосходства какого-либо одного местного средства в профилактике радиационного дерматита, позволяющего достичь убедительных доказательств у всех групп пациентов [8]. Хорошо известным методом поддержания барьерной функции у пациентов во время и после курса ЛТ является надлежащий уход за кожей, особенно в виде смягчающих средств местного применения. В данной работе мы проспективно оценили клиническую эффективность гидроколлоидного геля, содержащего активные компоненты вазопротективного и противовоспалительного действия, в профилактике РИКР по сравнению с контрольной группой, не получавшей специфических методов терапии.

Троксерутин (витамин P<sub>4</sub>, TRX) представляет собой полусинтетический биофлавоноид, обладающий ангиопротективным и венотонизирующим действиями. Некоторые авторы сообщали об эффективности применения троксерутина при лечении различных заболеваний, связанных с окислительным стрессом [9]. Препарат уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, предотвращает повреждение базальной мембраны эндотелиальных клеток, что снижает степень выраженности симптомов эритемы и отека. Увеличение плотности сосудистой стенки уменьшает экссудацию жидкой части плазмы и диapedез клеток крови, препятствуя формированию хронического воспаления в очаге поражения. Троксерутин характеризуется выраженным антиоксидантным и антиапоптотическим действиями: обладает способностью

активировать как ферментативные, так и неферментативные механизмы антиоксидантной защиты, снижая степень окислительного повреждения [10]. Препарат устраняет свободные радикалы, защищает эпителиальные клетки и фибробласты от индуцированного апоптоза, некроза и митотической гибели, ингибирует радиационно-индуцированное повреждение ДНК [11].

Триэтанолламин (троламин) традиционно не считается активным фармакологическим ингредиентом и поэтому не имеет официальных показаний. Однако ряд исследований показал противовоспалительную и антиоксидантную активность троламина. Действие троламина на клетки кожи способствует снижению вазодилатации, уменьшению отека и усилению пролиферации кератиноцитов [12]. Механизм действия троламина, по-видимому, включает раннее привлечение макрофагов и стимуляцию грануляционной ткани, а также воздействие на концентрацию в коже различных иммуномодуляторов, таких как провоспалительные интерлейкины 1 и 6.

Гидроколлоидный гель защищает поврежденный эпидермис от агрессивного воздействия окружающей среды и снижает риск вторичного инфицирования, препятствует трансэпидермальной потере жидкости, формируя оптимальные условия для реэпителизации. Будучи частично проницаемой для газов, пленка создает область низкого напряжения кислорода на поверхности очага поражения, стимулирует ангиогенез, ускоряет рост грануляционной ткани и регенерацию эпидермиса [13]. В дополнение гель создает окклюзивный эффект, что увеличивает глубину проникновения активных компонентов и защищает молекулы от воздействия окружающей среды.

Регулярное применение топических средств в соответствии с заявленной схемой позволяет поддерживать влажность кожи, что приводит к снижению ТЭПВ и сохранению барьерной функции кожных покровов. Активные вещества оказывают вазопротективное действие, предотвращая снижение кровотока и пиковый эндотелий-зависимый вазодилатации сосудов МЦР тканей кожных покровов.

Полученные результаты продемонстрировали значимое снижение показателей физиологических параметров кожи, таких как эритема, пигментация, ТЭПВ, у пациентов, включенных в опытную группу, по сравнению с группой контроля. У пациентов I группы отмечались менее выраженные снижение степени увлажненности кожных покровов и признаки ранней дозозависимой эндотелий-зависимой микрососудистой дисфункции. В нашем дизайне исследования измеряемые изменения кожи, вызванные воздействием ионизирующего излучения, собирались с интервалом при достижении СОД 6, 14 и 30 Гр, а также спустя 14 дней после окончания курса ЛТ. В целом тяжесть РИКР достигла максимального значения примерно через 2–3 нед от исходного уровня. Серийно измеряемые параметры кожи анализировались с использованием двусторонних повторных измерений. Данная методика анализа

взаимосвязей между временными и групповыми эффектами позволила всесторонне интерпретировать продольные данные и выявить достоверные различия между группами в снижении клинических проявлений РИКР.

ЛТ вызывает дисфункцию кожного барьера у всех пациентов, коррелируя с клиническими проявлениями радиодерматита. Биофизические особенности этой дисфункции могут предшествовать клиническим признакам и симптомам и их легко оценить неинвазивными и объективными методами. Физиологические параметры кожи и клинические симптомы оценивались врачом, не имеющим представления о результатах других систем оценки. Участники также заполняли опросники без какой-либо информации о результатах оценки. Для объективного измерения количественных параметров кожи использовались различные инструментальные и клинические методы, однако «золотого стандарта» диагностики и оценки тяжести РИКР не существует. Для оценки физиологических параметров кожи и кровотока сосудов МЦР применялся ограниченный набор параметров. Полученные результаты следует интерпретировать с точки зрения клинической корреляции и согласованности между методиками.

## Заключение

Выработка алгоритма диагностики, профилактики и лечения РИКР позволяет повысить показатели клинической эффективности ЛТ и существенно улучшить КЖ пациентов с ПЛК, получающих ТОК. Результаты настоящего исследования подтвердили пользу практического применения инструментальных методов оценки физиологических показателей кожных покровов и кровотока МЦР кожи для раннего выявления клинических проявлений РИКР и количественной оценки их степени тяжести. Данные методы могут применяться также во время лечения для быстрой неинвазивной оценки эффективности проводимой терапии.

Сравнительный анализ результатов исследуемой группы и группы контроля показал, что местное применение гидроколлоидного геля, включающего компоненты троксерутин и троломин, снижает клинические проявления РИКР в отношении объективно измеренных физиологических параметров кожи и показателей кровотока сосудов МЦР, измеренного методом высокочастотного-УЗИ. В частности, в группе наблюдения обнаруживались достоверно более низкие показатели: индекса эритемы, коэффициента трансэпидермальной потери воды, степени снижения пиковой эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов МЦР и показателей кровотока тканей кожных покровов. В основной группе отмечался меньший удельный вес тяжелых степеней тяжести радиодерматита (73,3 и 86,3%;  $p < 0,05$ ), а также выявлена статистически

достоверная разница в показателях субъективных шкал снижения КЖ по 29-балльной шкале Skindex-29 в среднем на 22,2%.

Дисфункция сосудов МЦР является одним из ключевых звеньев патогенеза РИКР, изменения показателей кровотока выявляются на ранних стадиях формирования радиодерматита до непосредственных клинических проявлений повреждающего действия ионизирующего излучения.

**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.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» (протокол №1 от 11 ноября 2021 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (protocol № 1 dated 11.11.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hegedus F, Mathew LM, Schwartz RA. Radiation dermatitis: an overview. *Int J Dermatol.* 2017;56(9):909-14. DOI:10.1111/ijd.13371
- Finkelstein S, Kanee L, Behroozian T, et al. Comparison of clinical practice guidelines on radiation dermatitis: a narrative review. *Support Care Cancer.* 2022;30(6):4663-74. DOI:10.1007/s00520-022-06829-6
- Paudyal P, Apfelbacher C, Jones C, et al. DLQI seems to be 'action', and Skindex-29 seems to be 'emotion': qualitative study of the perceptions of patients with psoriasis or eczema on two common dermatology-specific quality of life measures. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(8):adv00105. DOI:10.2340/00015555-3417
- CTCAE v6.0 Solicitation of Changes Brief Overview. Available at: [ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v6\\_Solicitation\\_Brief\\_Overview.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v6_Solicitation_Brief_Overview.pdf). Accessed: 26.01.2024.
- Pires AM, Segreto RA, Segreto HR, et al. RTOG criteria to evaluate acute skin reaction and its risk factors in patients with breast cancer submitted to radiotherapy. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2008;1(5):844-9. DOI:10.1590/s0104-11692008000500008
- Kitajima M, Mikami K, Noto Y, et al. Quantitative assessment of radiodermatitis through a non-invasive objective procedure in patients with breast cancer. *Mol Clin Oncol.* 2020;12(1):89-93. DOI:10.3892/mco.2019.1948
- Chen W, Lu W, Yuan Y, et al. The role of ultrasound quantitative parameters in the assessment of acute radiodermatitis after breast-conserving surgery. *J Radiat Res.* 2023;64(3):574-81. DOI:10.1093/jrr/rrad029
- Rosenthal A, Israilevich R, Moy R. Management of acute radiation dermatitis: a review of the literature and proposal for treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):558-67. DOI:10.1016/j.jaad.2019.02.047
- Panat NA, Maurya DK, Ghaskadbi SS, Sandur SK. Troxerutin, a plant flavonoid, protects cells against oxidative stress-induced cell death through radical scavenging mechanism. *Food Chem.* 2016;194:32-45. DOI:10.1016/j.foodchem.2015.07.078
- Zamanian M, Bazmandegan G, Sureda A, et al. The protective roles and molecular mechanisms of troxerutin (vitamin P4) for the treatment of chronic diseases: A mechanistic review. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(1):97-110. DOI:10.2174/1570159X18666200510020744
- Ahmadi Z, Mohammadinejad R, Roomiani S, et al. Biological and therapeutic effects of troxerutin: molecular signaling pathways come into view. *J Pharmacopuncture.* 2021;24(1):1. DOI:10.3831/KPI.2021.24.1.1
- Abbas H, Bensadoun RJ. Trolamine emulsion for the prevention of radiation dermatitis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Support Care Cancer.* 2012;20(1):185-90. DOI:10.1007/s00520-011-1110-3
- Yong HI, Kim TK, Jung S, Kim YB, et al. Quality of reduced-fat meat emulsion: Effect of pre-emulsified duck skin and hydrocolloids. *J Food Sci Technol.* 2021;58:1238-46. DOI:10.1007/s13197-020-04633-w

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024

# Оценка эффективности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови с применением препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®<sup>®</sup>, Биокад) у больных лимфопролиферативными заболеваниями: опыт нескольких центров на территории Российской Федерации

Е.С. Нестерова<sup>✉1</sup>, Я.К. Мангасарова<sup>1</sup>, М.О. Багова<sup>1</sup>, Е.А. Фастова<sup>1</sup>, А.У. Магомедова<sup>1</sup>, О.В. Марголин<sup>1</sup>, Л.Г. Горенкова<sup>1</sup>, Р.Р. Абдурашидова<sup>1</sup>, И.В. Гальцева<sup>1</sup>, И.М. Накастоев<sup>1</sup>, В.С. Галузяк<sup>1</sup>, О.Н. Байтерякова<sup>1</sup>, А.А. Щербак<sup>1</sup>, М.А. Теляшов<sup>1</sup>, В.К. Спицын<sup>1</sup>, Д.А. Сухоруков<sup>1</sup>, Э.Г. Гемджян<sup>1</sup>, Е.Е. Звонков<sup>1</sup>, Г.Д. Петрова<sup>2</sup>, В.О. Саржевский<sup>3</sup>, Н.С. Шорохов<sup>3</sup>, С.В. Волошин<sup>4</sup>, С.Ю. Линников<sup>4</sup>, М.В. Дрозд<sup>5</sup>, П.И. Симашова<sup>5</sup>, В.П. Поп<sup>5</sup>, О.А. Рукавицын<sup>5</sup>, Н.В. Давыдова<sup>5</sup>, М.Ю. Арушанян<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>4</sup>ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;  
<sup>5</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) крови с применением препарата эмпэгфилграстим у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), выявить прогностические факторы, влияющие на эффективность мобилизации.

**Материалы и методы.** В работе представлены результаты анализа эффективности мобилизации ГСК с применением препарата Экстимия<sup>®</sup> АО «Биокад» (МНН: эмпэгфилграстим) у пациентов с ЛПЗ. В исследование включены 89 пациентов с ЛПЗ (с лимфомой Ходжкина, В- и Т-клеточными лимфомами, плазмоклеточными опухолями), которые находились на лечении в пяти исследовательских центрах Российской Федерации (в г. Москве и Санкт-Петербурге). Медиана возраста больных составила 39 (18–67) лет. У 26 (29%) пациентов мобилизация ГСК выполнена «на стабильном состоянии кроветворения» с применением только пегилированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, у 63 (71%) – после химиотерапии (ХТ). Введение эмпэгфилграстима в дозе 7,5 мг однократно подкожно осуществляли в двух режимах: через 24 ч после окончания ХТ или однократно в произвольном режиме.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Нестерова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-гематолог отд-ния химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: nest.ek@yandex.ru

Мангасарова Яна Константиновна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-гематолог, зав. отд-нием химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Багова Мадина Олеговна – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Фастова Екатерина Александровна – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Магомедова Аминат Умарасхабовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., врач-гематолог отд-ния химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Марголин Олег Викторович – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Горенкова Лилия Гамилевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Абдурашидова Руниза Равильевна – врач-гематолог отд-ния химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

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

Jana K. Mangasarova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-0450-7453

Madina O. Bagova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-8932-8197

Ekaterina A. Fastova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-2822-0844

Aminat U. Magomedova – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0003-4363-8275

Oleg V. Margolin – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-6211-5677

Liliya G. Gorenkova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-3967-9183

Runiza R. Abdurashidova – hematologist, National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-5148-8355

**Результаты.** В ходе проведенной работы выделены, проанализированы и сопоставлены две группы больных: с неэффективной ( $n=23$ , 26%) и эффективной ( $n=66$ , 74%) мобилизацией ГСК. Для определения факторов, ассоциированных с неэффективной мобилизацией, последовательно проведены однофакторный и многофакторный статистические анализы (бинарная логистическая регрессия и множественная двуправленная бинарная логистическая регрессия соответственно). В однофакторном анализе исследовали пол, возраст, диагноз, поражение костей/костного мозга, число предшествующих линий ХТ, статус заболевания (ремиссия/вне ремиссии), наличие лучевой терапии, интервал времени от введения препарата эмпэгфилграстим до принятия решения о проведении лейкоцитафереза, режим стимуляции гранулоцитопоза («на стабильном состоянии кроветворения» или после ХТ), количество лейкоцитов и тромбоцитов. В результате последующего многофакторного анализа выделенных двух параметров (диагноза и интервала времени от введения препарата до принятия решения о проведении лейкоцитафереза) определили статистически значимые факторы риска неэффективной мобилизации – Т-клеточную лимфому; Т-клеточную лимфому против других (сочетание) диагнозов (В-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина и плазмоклеточной опухоли):  $p=0,046$ , критерий Вальда, отношение шансов 4,18 (95% доверительный интервал 0,96–19,4). Интервал времени от введения эмпэгфилграстима до первого лейкоцитафереза в группе с эффективной мобилизацией зависел от диагноза. Самый длинный срок наблюдался при диагнозе плазмоклеточной опухоли, а самый короткий – при диагнозе Т-клеточной лимфомы: 10 (4–10) против 5,5 (4–6) [ $p=0,01$ , критерий Краскела–Уоллиса]. Препарат эмпэгфилграстим оказался одинаково эффективным для мобилизации ГСК как «на стабильном кроветворении», так и после ХТ.

**Заключение.** Результаты первого многоцентрового опыта применения препарата Экстимия® АО «Биокад» (МНН: эмпэгфилграстим) для мобилизации аутологичных ГСК у больных ЛПЗ демонстрируют его высокую эффективность при благоприятном профиле безопасности и переносимости: 74% (66/89) успешных мобилизаций после однократного введения фиксированной дозы препарата.

**Ключевые слова:** эмпэгфилграстим, пегилированный колониестимулирующий фактор, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, мобилизация гемопоэтических стволовых клеток, Экстимия

**Для цитирования:** Нестерова Е.С., Мангасарова Я.К., Багова М.О., Фастова Е.А., Магомедова А.У., Марголин О.В., Горенкова Л.Г., Абдурашидова Р.Р., Гальцева И.В., Накастоев И.М., Галузяк В.С., Байтерякова О.Н., Щербакова А.А., Теляшов М.А., Спицын В.К., Сухоруков Д.А., Гемджян Э.Г., Звонков Е.Е., Петрова Г.Д., Саржевский В.О., Шорохов Н.С., Волошин С.В., Линников С.Ю., Дрозд М.В., Симахова П.И., Поп В.П., Рукавицын О.А., Давыдова Н.В., Арушанян М.Ю. Оценка эффективности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови с применением препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®, АО «Биокад») у больных лимфопролиферативными заболеваниями: опыт нескольких центров на территории Российской Федерации. Современная Онкология. 2024;26(3):323–334. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202989

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Гальцева Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, зав. лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Irina V. Galtseva** – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-8490-6066

**Накастоев Ислам Мухарбекович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Islam M. Nakastoev** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-8712-9813

**Галузяк Владимир Сидорович** – врач-трансфузиолог отд-ния забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Vladimir S. Galuzyak** – transfusionist, National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0003-4224-6802

**Байтерякова Ольга Николаевна** – врач-трансфузиолог отд-ния забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Olga N. Baiteryakova** – transfusionist, National Medical Research Center for Hematology

**Щербакова Александра Александровна** – врач-трансфузиолог отд-ния забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Alexandra A. Shcherbakova** – transfusionist, National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0003-3539-628X

**Теляшов Максим Александрович** – врач-трансфузиолог отд-ния забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Maxim A. Telyashov** – transfusionist, National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0001-7053-7039

**Спицын Вадим Константинович** – врач-трансфузиолог отд-ния забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и (или) гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Vadim K. Spitsyn** – transfusionist, National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0009-0002-4265-0194

**Сухоруков Давид Александрович** – медицинский лабораторный техник отд-ния иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**David A. Sukhorukov** – medical and laboratory technician, National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0009-0002-1170-7282

**Гемджян Эдуард Георгиевич** – биостатистик, лаборант по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Eduard G. Gemdzian** – biostatistician, National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-8357-977X

**Звонков Евгений Евгеньевич** – д-р мед. наук, зав. отд-нием гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

**Eugene E. Zvonkov** – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-2639-7419

**Петрова Галина Дмитриевна** – зав. отд-нием трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток взрослых ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

**Galina D. Petrova** – Department Head, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4207-2822

**Саржевский Владислав Олегович** – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

**Vladislav O. Sarzhevskiy** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0001-7164-6595

**Шорохов Никита Сергеевич** – врач-гематолог отд-ния гематологии и химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

**Nikita S. Shorokhov** – hematologist, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0003-4442-289X

# Evaluation of the effectiveness of hematopoietic blood stem cell mobilization using empegfilgrastim (Extimia<sup>®</sup>, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases: the experience of several centers in the Russian Federation. A retrospective study

Ekaterina S. Nesterova<sup>✉1</sup>, Jana K. Mangasarova<sup>1</sup>, Madina O. Bagova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Fastova<sup>1</sup>, Aminat U. Magomedova<sup>1</sup>, Oleg V. Margolin<sup>1</sup>, Liliya G. Gorenkova<sup>1</sup>, Runiza R. Abdurashidova<sup>1</sup>, Irina V. Galtseva<sup>1</sup>, Islam M. Nakastoev<sup>1</sup>, Vladimir S. Galuzyak<sup>1</sup>, Olga N. Baiteryakova<sup>1</sup>, Alexandra A. Shcherbakova<sup>1</sup>, Maxim A. Telyashov<sup>1</sup>, Vadim K. Spitsyn<sup>1</sup>, David A. Sukhorukov<sup>1</sup>, Eduard G. Gemdzhian<sup>1</sup>, Eugene E. Zvonkov<sup>1</sup>, Galina D. Petrova<sup>2</sup>, Vladislav O. Sarzhevskiy<sup>3</sup>, Nikita S. Shorokhov<sup>3</sup>, Sergey V. Voloshin<sup>4</sup>, Sergey Yu. Linnikov<sup>4</sup>, Maria V. Drozd<sup>5</sup>, Polina I. Simashova<sup>5</sup>, Vasiliy P. Pop<sup>5</sup>, Oleg A. Rukavitsyn<sup>5</sup>, Natalia V. Davydova<sup>5</sup>, Margarita Yu. Arushanyan<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the effectiveness of autologous hematopoietic stem cell (HSC) mobilization with empegfilgrastim in patients with lymphoproliferative diseases (LPDs) and to identify prognostic factors affecting the effectiveness of mobilization.

**Materials and methods.** The paper analyzes the effectiveness of HSC mobilization with Extimia<sup>®</sup> by JSC "BIOCAD" (INN: empegfilgrastim) in patients with LPDs. The study included 89 patients with LPDs (Hodgkin's lymphoma, B- and T-cell lymphomas, plasma cell tumors) who were treated in 5 research centers of the Russian Federation (in Moscow and St. Petersburg). The median age of patients was 39 (18–67) years. In 26 (29%) patients, HSC mobilization was performed "in a stable state of hematopoiesis" using only pegylated granulocyte colony-stimulating factor (PEG-G-CSF), and in 63 (71%) patients after chemotherapy (CT). Empegfilgrastim was administered as a single dose of 7.5 mg subcutaneously in two regimens: 24 hours after the end of CT or at a random time.

**Results.** Two groups of patients were identified, analyzed, and compared: those with ineffective (n=23, 26%) and effective (n=66, 74%) HSC mobilization. Univariate and multivariate statistical analyses (binary logistic regression and multiple bidirectional binary logistic regression, respectively) were sequentially performed to determine the factors associated with ineffective mobilization. In a one-factor analysis, we studied the sex, age, diagnosis, bone/bone marrow involvement, the number of previous CT lines, the status of the disease (remission/no remission), the history of radiation therapy, the time interval from the administration of empegfilgrastim to the decision to perform leukapheresis, the mode of granulocytopenia stimulation ("in a stable state of hematopoiesis" or after CT), the leukocyte and platelet counts. The subsequent multifactorial analysis of the two selected parameters (diagnosis and time interval from drug administration to the decision to perform leukapheresis) showed the following statistically significant risk factors for ineffective mobilization: T-cell lymphoma; T-cell lymphoma versus other (combination) diagnoses (B-cell lymphoma, Hodgkin's lymphoma and plasma cell tumor):  $p=0.046$ , Wald test, odds ratio 4.18 (95% confidence interval 0.96–19.4). The time interval from the administration of empegfilgrastim to the first leukapheresis in the effective mobilization group depended on the diagnosis. The longest period was observed in patients with plasma cell tumors and the shortest in those with T-cell lymphomas: 10 (4–10) vs 5.5 (4–6) [ $p=0.01$ , Kruskal–Wallis test]. Empegfilgrastim proved equally effective for HSC mobilization both "on stable hematopoiesis" and after CT.

**Conclusion.** The results of the first multicenter experience with Extimia<sup>®</sup> by JSC "BIOCAD" (INN: empegfilgrastim) to mobilize autologous HSCs in LPD patients demonstrate its high efficacy with a favorable safety and tolerability profile: 74% (66/89) successful mobilizations after a single administration of a fixed dose of the drug.

**Keywords:** empegfilgrastim, pegylated colony-stimulating factor, autologous hematopoietic stem cell transplantation, hematopoietic stem cell mobilization, Extimia

**For citation:** Nesterova ES, Mangasarova JK, Bagova MO, Fastova EA, Magomedova AU, Margolin OV, Gorenkova LG, Abdurashidova RR, Galtseva IV, Nakastoev IM, Galuzyak VS, Baiteryakova ON, Shcherbakova AA, Telyashov MA, Spitsyn VK, Sukhorukov DA, Gemdzhian EG, Zvonkov EE, Petrova GD, Sarzhevskiy VO, Shorokhov NS, Voloshin SV, Linnikov SYu, Drozd MV, Simashova PI, Pop VP, Rukavitsyn OA, Davydova NV, Arushanyan MYu. Evaluation of the effectiveness of hematopoietic blood stem cell mobilization using empegfilgrastim (Extimia<sup>®</sup>, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases: the experience of several centers in the Russian Federation. A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):323–334. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202989

## Информация об авторах / Information about the authors

**Волошин Сергей Владимирович** – канд. мед. наук, доц., рук. клинического отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ

**Линников Сергей Юрьевич** – врач-гематолог клинического отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ

**Дрозд Мария Владимировна** – канд. мед. наук, врач-гематолог отделения высокодозной химиотерапии и миелотрансплантации гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

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

**Sergey Yu. Linnikov** – hematologist, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. ORCID: 0009-0009-5294-9107

**Maria V. Drozd** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital

## Введение

Разработка новых таргетных препаратов, применяющихся в онкологии в монорежиме и в сочетании с курсами химиотерапии (ХТ), привела к увеличению общей и бессобытийной выживаемости, однако ряд гематологических и солидных опухолей продолжают рецидивировать. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (аутоГСК) остается рекомендуемым методом лечения после индукционной терапии для пациентов молодого и среднего возраста с агрессивными вариантами гемобластозов и солидными опухолями, что позволяет значительно улучшить результаты лечения [1, 2]. Проведение ХТ с последующим введением гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) и введение только Г-КСФ без ХТ («на стабильном кроветворении») являются алгоритмами мобилизации аутологичных ГСК – аутоГСК (ГСК, CD34+ клеток). Протоколы ХТ, после которых выполняется процедура мобилизации стволовых клеток крови, могут вызывать гранулоцитопению вследствие токсического воздействия химиопрепаратов или гипоплазии костного мозга (КМ), что представляет дополнительные риски для пациентов с иммунодефицитом после ХТ. Так, например, при проведении режима R-DHAP, применяющегося в терапии лимфом 2-й линии и являющегося эффективной опцией для мобилизации CD34+ клеток, у 86% больных развивается лейкопения, у 74% – тромбоцитопения, у 57% – анемия, у 29% – лейкопения тяжелой (3–4-й) степени, у 24% – тромбоцитопения тяжелой степени, у 14% – анемия тяжелой степени [3]. При множественной миеломе (ММ) 10% пациентов, которым выполняется мобилизация ГСК после курса с высокими дозами циклофосфида, нуждаются в госпитализации вследствие развития фебрильной нейтропении (ФН) и критической цитопении (чаще – тромбоцитопении). Оба этих фактора оказывают негативное влияние на общую выживаемость [4].

Использование ГСК крови, мобилизованных с помощью Г-КСФ, в большинстве случаев вытеснило применение ГСК КМ, что объясняется их более быстрым приживлением, простотой процедуры мобилизации, а также управляемым профилем токсичности аутоГСК [5]. В крови в стабильных условиях циркулирует небольшое количество ГСК. Введение Г-КСФ индуцирует увеличение пула циркулирующих ГСК в крови [6, 7]. В настоящее время для практического применения доступны различные формы рекомбинантных Г-КСФ, включая филграстим, ленограстим (гликозилированную форму Г-КСФ), нартограстим (N-концевую мутированную форму Г-КСФ) и пэгфилграстим, представляющий собой ковалентный конъюгат филграстима и монометоксиполиэтиленгликоля. Филграстим является официально рекомендованным препаратом для мобилизации ГСК [8, 9]. Препарат вызывает активацию протеолитических ферментов, высвобождаемых в больших количествах, что приводит к расщеплению и инактивации белков, необходимых для фиксации ГСК в «нишах» КМ [10, 11]. Как следствие, происходит высвобождение ГСК в КМ и увеличение их количества в крови. Пегилирование филграстима привело к образованию более крупной молекулы – пэгфилграстима

(ПэгФ), размер которой составляет примерно 39 кДа с увеличенным периодом полувыведения из-за снижения почечного клиренса [12]. Пегилирование значительно продлевает период полувыведения филграстима из плазмы (33 ч против 3–4 ч) и обеспечивает более высокую устойчивость к протеолитическому расщеплению. Согласно результатам международных и отечественных исследований однократное введение ПэгФ способно снижать риски ФН у больных с солидными опухолями и гемобластозами после проведенной ХТ [13, 14]. Несмотря на то что в настоящее время ПэгФ разрешен для профилактики нейтропении, вызванной ХТ [15], препарат используется как часть протоколов мобилизации ГСК [16–22]. Однократная инъекция ПэгФ эффективна в мобилизации аутоГСК, аллогенных ГСК и эквивалентна по эффективности многократным ежедневным инъекциям филграстима, имеет благоприятный профиль безопасности [23–25]. Рекомендуемая доза филграстима для мобилизации ГСК составляет 10 мкг/кг/сут в течение 5–7 дней подряд. Препарат вводят в виде ежедневных подкожных инъекций, начиная как минимум за 4 дня до запланированного сеанса лейкафереза [26]. Фармакокинетические свойства ПэгФ позволяют использовать только одну мобилизационную инъекцию препарата. Ожидаемый пик «выброса» ГСК после ПэгФ приходится примерно на 4-й день после его подкожного введения [27]. Исследователями показано, что эквивалентная мобилизационная эффективность ПэгФ в дозе 6 мг соответствует эффективности дозы 12 мг [28].

Учитывая риски, связанные с ХТ, растет интерес к мобилизации ГСК на «спокойном кроветворении» и применению пегилированных форм Г-КСФ, позволяющих выполнять однократное введение препарата и проводить процедуру мобилизации амбулаторно.

На территории Российской Федерации в 2017 г. зарегистрирован препарат эмпэгфилграстим, который включен в рекомендацию Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [29] и обновленный проект российских клинических рекомендаций по сопроводительной терапии лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) в качестве профилактики ФН (2024 г.). Эмпэгфилграстим – первый российский ковалентный конъюгат филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля с молекулярной массой 30 кДа, с пролонгированным действием в результате снижения почечного клиренса. Эмпэгфилграстим стимулирует продукцию нейтрофилов и их предшественников, которые выводят препарат из кровотока по мере достижения оптимальной концентрации абсолютного числа нейтрофилов в крови. Концентрация препарата уменьшается по мере увеличения количества нейтрофилов в крови. Препарат обладает высокой эффективностью и безопасностью при профилактике и лечении ФН у больных с ЛПЗ и солидными опухолями [30–33].

Первый опыт одноцентрового исследования (ФГБУ «НМИЦ гематологии») применения эмпэгфилграстима продемонстрировал, что эффективность мобилизации стволовых клеток при применении препарата составила 62,5% вне зависимости от того, проводилась ли мобилизация после ХТ или «на

## Информация об авторах / Information about the authors

**Симашова Полина Игоревна** – врач-гематолог отделения высокодозной химиотерапии и миелотрансплантации гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

**Поп Василий Петрович** – канд. мед. наук, зав. отделением высокодозной химиотерапии и миелотрансплантации гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

**Рукавицын Олег Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., начальник гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

**Давыдова Наталья Вячеславовна** – врач клинической лабораторной диагностики, специалист по проточной цитометрии лаборатории клинических и инфекционно-иммунологических исследований ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

**Арушанян Маргарита Юрьевна** – клинический ординатор по гематологии ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

**Polina I. Simashova** – hematologist, Burdenko Main Military Clinical Hospital

**Vasily P. Pop** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-3050-4643

**Oleg A. Rukavitsyn** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-1309-7265

**Natalia V. Davydova** – doctor of clinical laboratory diagnostics, Burdenko Main Military Clinical Hospital

**Margarita Yu. Arushanyan** – Clinical Resident, Burdenko Main Military Clinical Hospital

стабильном кроветворении» [34]. Малая когорта исследуемых случаев (n=32) и первый опыт применения эмпэгфилграстима для мобилизации ГСК послужили основанием к дальнейшему изучению данного направления.

В 2018 г. на территории Российской Федерации в 5 исследовательских центрах инициирована работа по оценке эффективности и безопасности эмпэгфилграстима в мобилизации аутоГСК крови у больных с ЛПЗ.

В статье представлены полученные результаты по оценке мобилизации ГСК с помощью препарата эмпэгфилграстим у больных с ЛПЗ, а также приведены прогностические факторы, влияющие на эффективность мобилизации.

**Материалы и методы**

В исследование включены 89 больных с ЛПЗ, проходивших лечение в 5 клиниках г. Москвы и Санкт-Петербурга в период с октября 2018 по май 2024 г.:

- 1) ФГБУ «НМИЦ гематологии» (n=56);
- 2) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (n=2);
- 3) ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» (n=8);
- 4) ФГБУ РосНИИГТ (n=5);
- 5) ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (n=18).

У 19 (21%) больных мобилизация ГСК выполнена «на стабильном состоянии кроветворения» с применением только Г-КСФ, у 70 (79%) – после ХТ.

Лейкоцитаферез проводили на сепараторах непрерывно- и прерывного тока крови Spectra Optia, MCS+ и Amicus Fresenius Kabi.

Исследование количества ГСК в крови и лейкоконцентрате (ЛК) выполнено на проточных цитометрах BD FACS Canto II, BD FACSCalibur.

Введение эмпэгфилграстима в дозе 7,5 мг однократно подкожно осуществляли в 2 режимах: через 24 ч после окончания ХТ и однократно произвольно (на «стабильном состоянии кроветворения»). Восемью больным, кому попытка мобилизации предпринималась после ХТ, на усмотрение лечащего врача дополнительно введен филграстим в дозе 5 мкг/кг подкожно 2 раза в сутки в течение 4 дней (начало в Д5/Д9/Д10/Д14 или Д15).

Контроль общего анализа крови и исследование количества ГСК после стимуляции эмпэгфилграстимом на «стабильном состоянии кроветворения» проводили на 3–7-й день, после предшествующей ХТ – на 4–19-й день. Режим мониторинга общего анализа крови и количества ГСК в крови определял лечащий врач. Лейкоцитаферез начинали, если количество ГСК превышало 10 клеток/мкл, а количество лейкоцитов в крови превышало 1×10<sup>9</sup>/л (обычно начинали, если количество лейкоцитов было не менее 5×10<sup>9</sup>/л, а CD34+ клеток – от 10 клеток/мкл). Мобилизация считалась эффективной, если:

- 1) врачом принято решение о целесообразности проведения лейкоцитафереза;
- 2) суммарное количество ГСК после всех сеансов лейкоцитафереза составляло не менее 2×10<sup>6</sup>/кг массы тела.

Мобилизация считалась неэффективной, если количество ГСК в крови было крайне низким, а врач принял решение отказаться от проведения лейкоцитафереза (мобилизацию не выполняли). Факторы, которые проанализированы в работе, оценены на момент принятия решения о выполнении первого сеанса лейкоцитафереза или отказа от проведения процедуры.

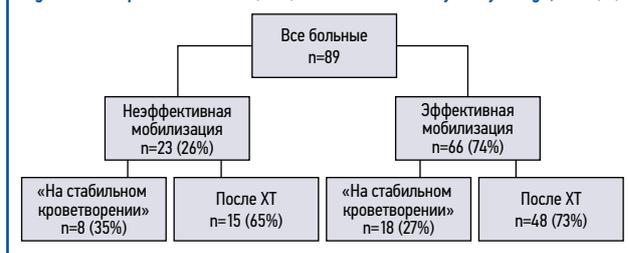
**Статистический анализ.** Категориальные переменные представлены абсолютной и относительной (%) частотами, непрерывные – медианой и диапазоном. Непрерывные переменные имели ненормальное распределение (оценивали визуально и по критерию Шапиро–Уилка). Проводили однофакторную и многофакторную бинарную логистическую регрессию (критерий Вальда). Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Использовали статистический пакет IBM SPSS v. 23.

**Результаты**

Медиана возраста 89 больных, включенных в исследование, составила 39 (18–67) лет, большинство из которых – 62 (70%) человека – являлись мужчинами. В исследовании приняли участие пациенты со следующими морфологически

Таблица 1. Характеристика больных Table 1. Patient characteristics	
Параметры	Значение, абс. (%)
Число больных	89 (100)
Возраст, медиана (диапазон), лет	39 (18–67)
Мужчины	62 (70)
Женщины	27 (30)
Диагноз	
ЛХ	44 (49)
ДВККЛ	6 (7)
Первичная медиастинальная лимфома	5 (6)
Медиастинальная лимфома «серой зоны»	1 (1)
Лимфома из клеток маргинальной зоны	2 (2)
ФЛ	8 (9)
АККЛ	4 (5)
ПТКЛ	5 (6)
ММ	12 (13)
Плазмобластная лимфома	1 (1)
Болезнь Вальденстрема	1 (1)
Лучевая терапия	13 (15)
Количество линий терапии к моменту мобилизации	
Индукция	20 (23)
≥2 линий терапии	69 (77)
Мобилизация	
На «стабильном состоянии кроветворения»	26 (29)
После предшествующей ХТ	63 (71)
Эффективная мобилизация (≥2×10 <sup>6</sup> ГСК/кг массы тела)	66 (74)

Рис. 1. Дизайн исследования эффективности мобилизации ГСК, абс. (%).  
Fig. 1. Hematopoietic stem cell (HSC) mobilization efficacy study design, abs. (%).



подтвержденными диагнозами: лимфома Ходжкина (ЛХ) – 44 (49%), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ) – 6 (7%), первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) – 5 (6%), медиастинальная лимфома «серой зоны» – 1 (1%), лимфома из клеток маргинальной зоны (ЛКМЗ) – 2 (2%), фолликулярная лимфома (ФЛ) – 8 (9%), анапластическая крупноклеточная Т-клеточная лимфома (АККЛ, АКЛ) – 4 (5%), периферическая Т-клеточная лимфома (ПТКЛ) – 5 (6%), ММ – 12 (13%), плазмобластная лимфома – 1 (1%), болезнь Вальденстрема – 1 (1%).

Введение эмпэгфилграстима для мобилизации ГСК после/во время терапии 1-й линии выполнено 20 (23%) больным, после/во время 2-й – 44 (50%), после/во время 3-й – 18 (20%), после/во время 4-й – 4 (4%), после/во время 5-й – 3 (3%). Мобилизацию на «стабильном состоянии кроветворения» проводили 26 (29%) больным, непосредственно после курса полихимиотерапии/введения химиопрепаратов – 63 (71%).

Мобилизация ГСК оказалась эффективной у 66 (74%) больных: на «стабильном состоянии кроветворения» – у 11 (17%), после предшествующей ХТ – у 55 (83%). Общая характеристика всех пациентов представлена в табл. 1.

В ходе проводимого исследования отдельно проанализированы 2 группы больных: с неэффективной и эффективной мобилизацией ГСК (рис. 1).

**Группа больных с неэффективной мобилизацией ГСК**

В группу включены 23 (26%) больных, из них 10 – женщины, 13 – мужчины.

Медиана возраста составила 36 (22–66) лет. Большинство пациентов – 10 (43%) – имели диагноз ЛХ. Распределение больных по диагнозам и режимам ХТ представлено в табл. 2.

Поражение костной ткани диагностировано у 10 (43%) человек: у 4 (40%) из них выявлено изолированное поражение КМ без поражения костей, у 6 (60%) – поражение костей любой локализации (позвонок, ребер, грудины, бедренных и подвздошных костей) без выявленного опухолевого субстрата в КМ (гистологически и молекулярно – методом полимеразной цепной реакции). На момент принятия решения об отказе от проведения лейкоцитафереза 16 (70%) больных находились в ремиссии заболевания (полной/частичной), 7 (30%) – вне ремиссии. Медиана интервала времени от введения эмпагфилграстима до дня невыполнения афереза и прекращения мониторинга анализов крови при ЛХ составила 4 (4–10) дня, при В-клеточных опухолях – 7 (4–15), при Т-клеточных опухолях – 5 (4–13). Медиана максимального количества лейкоцитов на момент невыполнения лейкоцитафереза составила  $17,7 (16,6–29,84) \times 10^9/\text{л}$ , при В-клеточных опухолях –  $18,1 (6,8–43) \times 10^9/\text{л}$ , при Т-клеточных опухолях –  $15,75 (3,99–30,9) \times 10^9/\text{л}$ . Медиана максимального количества тромбоцитов на момент невыполнения лейкоцитафереза при ЛХ составила  $165,5 (74–305) \times 10^9/\text{л}$ , при В-клеточных опухолях –  $162 (60–253) \times 10^9/\text{л}$ , при Т-клеточных опухолях –  $113,5 (45–235) \times 10^9/\text{л}$ .

Попытка мобилизации после/во время терапии 1-й линии проведена 4 (17%) больным, после/во время 2-й – 11 (48%), после/во время 3-й – 5 (22%), после/во время 4-й – 1 (4%), после/во время 5-й – 2 (9%). Два (9%) пациента помимо ХТ получили лучевую терапию (ЛТ); см. табл. 2.

Из 23 больных, кому не удалось мобилизовать ГСК, у 8 (35%) введение эмпагфилграстима выполняли «на стабильном состоянии кроветворения», у 15 (65%) – после ХТ. После первого неэффективного сбора ГСК 2 больным проводили дополнительные попытки мобилизации с применением Г-КСФ короткого действия и пликсифора, однако это не привело к желаемому результату.

### Группа больных с эффективной мобилизацией

Группа представлена 66 (74%) больными, из них 17 – женщины, 49 – мужчины. Медиана возраста составила 41 (18–67) год. В группу больных старше 50 лет включены 15 (23%) человек, из них 4 – в возрасте 67 лет (у 1 пациента – ДВККЛ, у 3 – ММ). У большинства установлен диагноз ЛХ – 34 (52%). Распределение больных по диагнозам и режимам ХТ представлено в табл. 3.

Поражение костной ткани диагностировано у 20 (31%) больных: у 11 (53%) выявлено изолированное поражение КМ без поражения других костей, у 9 (47%) – поражение костей любой локализации (позвонок, ребер, грудины, бедренных и подвздошных костей) без выявленного опухолевого субстрата в КМ (гистологически и молекулярно – методом полимеразной цепной реакции).

На момент мобилизации CD34+ клеток 43 (65%) больных находились в ремиссии заболевания (полной/частичной), 23 (35%) – вне ремиссии.

Медиана интервала времени от введения эмпагфилграстима до дня первого сеанса лейкоцитафереза при ЛХ составила 5 (4–19) дней, при В-клеточных опухолях – 7 (4–19), при Т-клеточных опухолях – 5 (4–6), при плазмноклеточных опухолях – 10 (4–10). Медиана максимального количества лейкоцитов на момент мобилизации при ЛХ составила  $18,44 (2,0–63,64) \times 10^9/\text{л}$ , при В-клеточных опухолях –  $18,1 (5–18,9) \times 10^9/\text{л}$ , при Т-клеточных опухолях –  $14,7 (11,47–26,1) \times 10^9/\text{л}$ , при плазмноклеточных опухолях –  $19,0 (5–63,64) \times 10^9/\text{л}$ . Медиана максимального количества тромбоцитов на момент мобилизации при ЛХ составила  $171,5 (32–447) \times 10^9/\text{л}$ , при В-клеточных опухолях –  $171,5 (35–359) \times 10^9/\text{л}$ , при Т-клеточных опухолях –  $148,5 (104–359) \times 10^9/\text{л}$ , при плазмноклеточных опухолях –  $232 (214–292) \times 10^9/\text{л}$ .

Мобилизация после/во время терапии 1-й линии проведена 16 (24%) больным [в основном при В-клеточных лимфомах и ММ – 12 (75%)], после/во время 2-й – 33 (50%), после/во время 3-й – 13 (20%), после/во время 4-й – 3 (5%), после/во время 5-й – 1 (1%). Десять (15%) пациентов помимо ХТ получили ЛТ.

У 18 (27%) человек введение эмпагфилграстима выполняли «на стабильном состоянии кроветворения», у 48 (73%) – после ХТ.

Таблица 2. Группа больных с неэффективной мобилизацией ГСК: диагнозы и режимы ХТ и ЛТ  
Table 2. Group of patients with ineffective HSC mobilization: diagnoses and regimens of chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT)

Диагноз и режим проводимой терапии перед мобилизацией	Число больных, абс. (%), n=23
<b>ЛХ</b>	<b>10 (44)</b>
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	10
<i>BeGEV±ИКТ</i>	10
<b>ЛТ</b>	2
<b>В-клеточные лимфомы</b>	<b>7 (30)</b>
<b>ДВККЛ</b>	1
1-я линия ХТ	1
<i>R-mNHL-BFM-90</i>	1
2-я линия ХТ и более	0
<b>ПМВКЛ</b>	2
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	2
<i>R-ICE</i>	1
<i>R-DA-EPOCH</i>	1
<b>Медиастинальная лимфома «серой зоны»</b>	1
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	1
<i>R-DHAP+ ниволумаб</i>	1
<b>ЛКМЗ</b>	2
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	2
<i>R-CHOP, R-преднизолон</i>	1
<i>R-DHAP</i>	1
<b>Болезнь Вальденстрема</b>	1
1-я линия ХТ	1
<i>R-BAC ротация R-EPOCH</i>	1
2-я линия ХТ и более	0
<b>Т-клеточные лимфомы</b>	<b>5 (23)</b>
<b>АККЛ, АЛК-лимфома</b>	3
1-я линия ХТ	2
<i>mNHL-BFM-90</i>	2
2-я линия ХТ и более	1
<i>СНОЕР+ брентуксимаб</i>	1
<b>ПТКЛ</b>	2
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	2
<i>ESGAP</i>	1
<i>СНОЕР + леналидомид</i>	1
<b>Плазмноклеточные опухоли</b>	<b>1 (4)</b>
<b>Плазмобластная лимфома</b>	1
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	1
<i>GDP</i>	1

Для определения факторов, ассоциированных с неэффективной мобилизацией ГСК, проанализированы следующие параметры: возраст, пол, диагноз, поражение костей и/или КМ, количество предшествующих линий ХТ, состояние опухоли на момент мобилизации (полная, частичная ремиссия,

**Таблица 3. Распределение больных по диагнозам и режимы ХТ и ЛТ в группе с эффективной мобилизацией ГСК**  
**Table 3. Distribution of patients by diagnoses and regimens of CT and RT in the group with effective HSC mobilization**

Диагноз и режим проводимой терапии перед мобилизацией	Число больных, абс. (%), n=66
<b>ЛХ</b>	<b>34 (52)</b>
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	34
<i>VeGEV±ИКТ</i>	26
<i>ДНАР±ИКТ</i>	8
ЛТ	8
<b>В-клеточные лимфомы</b>	<b>16 (24)</b>
<b>ДВККЛ</b>	<b>5</b>
1-я линия ХТ	1
<i>R-EPOCH</i>	1
2-я линия ХТ и более	4
<i>R-DНАР</i>	4
<b>ПМКЛ</b>	<b>3</b>
1-я линия ХТ	0
2-я линия ХТ и более	3
<i>R-DНАР</i>	3
<b>ФЛ</b>	<b>8</b>
1-я линия ХТ	5
<i>R-DНАР</i>	5
2-я линия ХТ и более	3
<i>R-DНАР</i>	3
<b>Т-клеточные лимфомы</b>	<b>4 (6)</b>
<b>АККЛ, АЛК-лимфома</b>	<b>1</b>
1-я линия ХТ	1
<i>mNHL-BFM-90</i>	1
2-я линия ХТ и более	0
<b>ПТКЛ</b>	<b>3</b>
1-я линия ХТ	2
<i>СНОЕР</i>	2
2-я линия ХТ и более	1
<i>Брентуксимаб + СНР</i>	1
<b>Плазмноклеточные опухоли</b>	<b>12 (18)</b>
<b>ММ</b>	<b>12</b>
1-я линия ХТ	4
<i>VCd±даратумумаб</i>	4
2-я линия ХТ и более	8
<i>Dara-CRd/Pd/RVd/KRd/Бортезомиб</i>	8

стабилизация заболевания, прогрессирование опухоли), проведение ЛТ, максимальное количество лейкоцитов и тромбоцитов [35]. Все параметры оценены на момент первого лейкоцитафереза или дня отказа от проведения процедуры. Последовательно проведены однофакторный и многофакторный статистические анализы (однофакторная и множественная двунаправленная бинарная логистическая регрессия). Количество изучаемых характеристик ограничивалось объемом выборки исследования (табл. 4).

Распределение диагнозов в сравниваемых группах пациентов проиллюстрировано на рис. 2.

В результате однофакторного анализа определены показатели (диагноз и медиана интервала времени от введения препарата до момента принятия решения о целесообразности

**Таблица 4. Оценка связи показателей пациентов с эффективностью мобилизации ГСК.**  
**Table 4. Assessment of the relationship between patient-related parameters and the effectiveness of HSC mobilization**

Показатель	Мобилизация ГСК, абс. (%)		p
	неэффективная	эффективная	
Число больных	23 (26)	66 (74)	
Пол			0,12
Мужчины	13 (56)	49 (74)	
Женщины	10 (44)	17 (26)	
Медиана возраста, лет	36 (22–66)	41 (18–67)	0,75
Возраст >50 лет (частота)	5 (22)	15 (23)	0,95
Диагноз (однофакторный анализ)			0,08
ЛХ	10 (44)	34 (52)	
В-клеточная лимфома	7 (30)	16 (24)	
Т-клеточная лимфома	5 (22)	4 (6)	
Плазмноклеточные опухоли	1 (4)	12 (18)	
Диагноз (многофакторный анализ):			0,04
Т-клеточная лимфома	5 (22)	4 (6)	
Другие	18 (78)	62 (94)	
Поражение костной ткани	10 (43)	20 (31)	0,37
Число предшествующих линий ХТ:			0,62
1	4 (17)	16 (24)	
2	11 (48)	33 (50)	
3	5 (22)	13 (20)	
4	1 (4)	3 (5)	
5	2 (9)	1 (1)	
Статус заболевания:			0,56
Ремиссия	16 (70)	43 (65)	
Вне ремиссии	7 (30)	23 (35)	
Проведение ЛТ	2 (9)	10 (15)	0,67
Медиана интервала времени от введения препарата эмпагфилграстим до принятия решения о проведении лейкоцитафереза, дни	5 (4–15) Аферез не выполнен	8 (3–19) Аферез выполнен	0,04
Режим стимуляции гранулоцитопоза: «На стабильном кроветворении» После ХТ	8 (35) 15 (65)	18 (22) 48 (73)	0,50
Количество лейкоцитов, max, медиана, 10 <sup>9</sup> /л	17 (3,99–43)	19 (2,0–63,64)	0,53
Количество тромбоцитов, max, медиана, 10 <sup>9</sup> /л	143 (45–305)	177 (32–447)	0,8

проведения афереза), которые исследованы в многофакторном анализе, в результате чего определили статистически значимый фактор риска неэффективной мобилизации – Т-клеточную лимфому; диагноз Т-клеточной лимфомы против других (сочетание) диагнозов (В-клеточной лимфомы, ЛХ и плазмноклеточной опухоли):  $p=0,046$ , отношение шансов (ОШ) 4,18 (95% доверительный интервал 0,96–19,4); рис. 3.

Группы больных с неэффективной/эффективной мобилизацией были сопоставимы по основным демографическим и клиническим параметрам. В обеих группах преобладал диагноз ЛХ (44 и 52% соответственно). При нем достоверно чаще удавалось мобилизовать ГСК, чем при В-клеточных и Т-клеточных опухолях ( $p=0,04$ ), что может быть обусловлено молодым возрастом больных – 16 (47%) были моложе 30 лет. Эффективность мобилизации была крайне низкой при Т-клеточных опухолях – 4 (6%), при этом у 2 больных попытку мобилизации проводили во время терапии 1-й линии (3 и 5-й курсы ХТ), учитывая неблагоприятный прогноз заболевания. Таким образом, при диагнозе Т-клеточной лимфомы и при наличии прогностически неблагоприятных факторов

необходимо рассмотреть возможность мобилизации на более ранних этапах лечения – во время проведения терапии 1-й линии и после 1–2 курсов ХТ (при отсутствии поражения КМ).

У большинства больных (в группе с неэффективной мобилизацией – 48%, в группе с эффективной мобилизацией – 50%) попытки мобилизации предпринимали после терапии 2-й линии, значительно реже – после 1-й (17 и 24% соответственно). Число больных, которым попытки мобилизации предпринимались после/во время терапии 1-й линии, преобладало в группе с эффективной мобилизацией ( $p=0,62$ ). Согласно проведенному анализу с каждой последующей линией терапии (3 и более) врач чаще отказывался от попыток мобилизации ГСК.

В группе с эффективной мобилизацией ГСК по сравнению с группой с неэффективной мобилизацией поражение КМ встречалось реже – у 31 и 43% соответственно ( $p=0,37$ ). Проведение ЛТ не оказало негативного влияния на эффективность мобилизации.

В ходе проведенного исследования определено, что в группе с эффективной мобилизацией медиана максимального количества тромбоцитов и лейкоцитов в крови на момент принятия решения о выполнении/невыполнении лейкоцитафереза была несколько выше, чем в группе с неэффективной мобилизацией, составляя  $177 \times 10^9/\text{л}$  и  $143 \times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,8$ ),  $19 \times 10^9/\text{л}$  и  $17 \times 10^9/\text{л}$  соответственно ( $p=0,53$ ).

В группе с эффективной мобилизацией у 30% больных (20/66) максимальное количество лейкоцитов не превышало  $20 \times 10^9/\text{л}$ . При этом даже при количестве лейкоцитов  $2,01 \times 10^9/\text{л}$  (1 случай) процент ГСК в крови был высок и мобилизация оказалась эффективной: определялось 0,568% ГСК в сыворотке крови, 0,64% – в ЛК, а общее количество ГСК составило 4 млн ГСК/кг за 2 лейкоцитафереза.

В группе с эффективной мобилизацией интересным фактом оказалась взаимосвязь количества ГСК в крови, ЛК и максимального количества лейкоцитов на момент первого лейкоцитафереза (табл. 5).

Из анализа следует, что по мере увеличения количества лейкоцитов в крови наблюдается снижение количества ГСК в крови и ЛК. Общее количество мобилизованных ГСК с увеличением количества лейкоцитов также снижается (рис. 4).

Медиана интервала времени от введения эмпагфилграса до принятия решения о проведении лейкоцитафереза была достоверно короче в группе больных с неэффективной мобилизацией [5 против 8 ( $p=0,04$ )]. Распределив временные интервалы по диагнозам, оказалось, что при ЛХ лейкоцитаферез чаще осуществляли на 6-й день введения эмпагфилграса (3–19), при В-клеточных опухолях – на 8-й день (5–12), при Т-клеточных опухолях – на день 5,5 (4–6), при плазмноклеточных опухолях – на 10-й день (4–10). Выявлены различия в интервале времени (дни) от введения эмпагфилграса до первого сеанса лейкоцитафереза в зависимости от диагноза: ЛХ против В-клеточной лимфомы: 6 (3–19) против 8 (5–12),  $p=0,06$ ; плазмноклеточная опухоль против Т-клеточной лимфомы: 10 (4–10) против 5,5 (4–6),  $p=0,01$ ; плазмноклеточная опухоль против ЛХ: 10 (4–10) против 6 (3–19),  $p=0,07$ ; В-клеточная лимфома против Т-клеточной лимфомы: 8 (5–12) против 5,5 (4–6),  $p=0,01$  (критерий Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом Данна – Dunn's test); рис. 5.

Полученные различия во временных интервалах позволяют предположить, что в ряде случаев лечащий врач, видя на 4–5-й день низкое количество лейкоцитов и низкий процент ГСК (например, при В-клеточных лимфомах), прекращал дальнейшее наблюдение анализов крови пациента и досрочно отказывался от дальнейшего мониторинга.

Отдельно в группах больных с неэффективной/эффективной мобилизацией проанализированы режимы мобилизации: «на стабильном кроветворении» или после ХТ. В группе больных с неэффективной мобилизацией ( $n=23$ ) 8 пациентам эмпагфилграс введён «на стабильном кроветворении», 15 – после ХТ. «На стабильном кроветворении» в 7/8 случаев в крови процент ГСК составил 0, в 1/8 случаев – 0,041. Медиана максимального количества лейкоцитов «на стабильном кроветворении» составила  $18,1 \times 10^9/\text{л}$  (3–43). Ни в одном случае не был

Рис. 2. Распределение диагнозов в группах пациентов с эффективной и неэффективной мобилизацией, %.

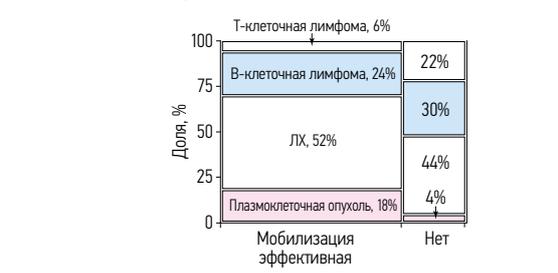


Рис. 3. Эффективность мобилизации ГСК (Да/Нет) в зависимости от диагноза: плазмноклеточные опухоли, ЛХ, В-клеточная лимфома и Т-клеточная лимфома, абс. (%).

Fig. 3. HSC mobilization efficacy (Yes/No) depending on the diagnosis: plasma cell tumors, Hodgkin's lymphoma, B-cell lymphoma and T-cell lymphoma, abs. (%).

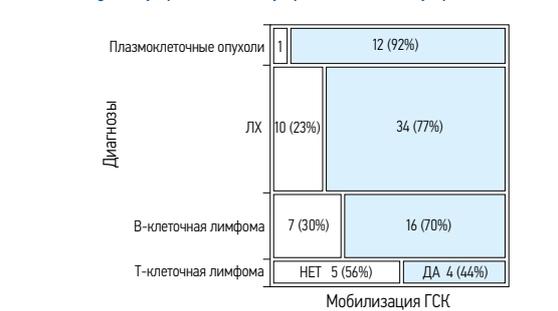


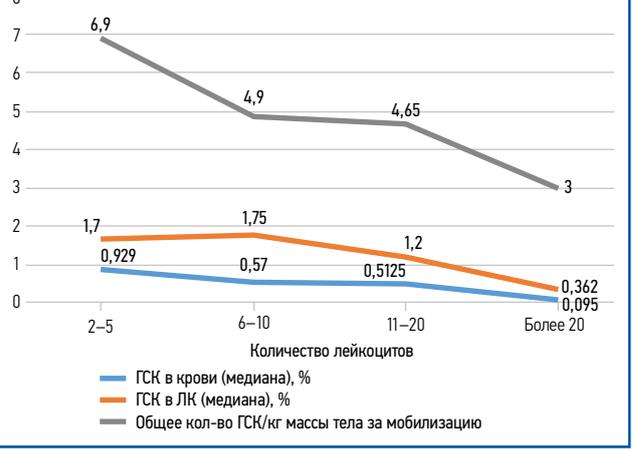
Таблица 5. Количество ГСК в крови, ЛК в зависимости от максимального количества лейкоцитов на момент первого лейкоцитафереза

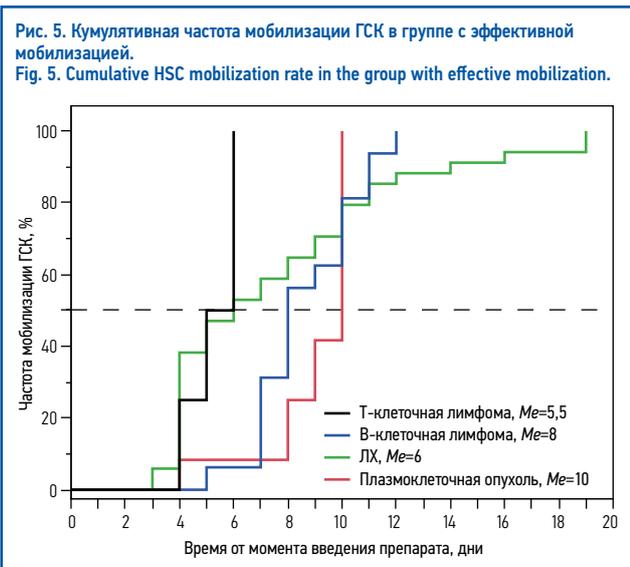
Table 5. HSC count in the blood and leukocyte concentrate depending on the maximum number of leukocytes at the time of the first leukapheresis

Количество лейкоцитов, $\text{max}, \times 10^9/\text{л}$	Количество ГСК в крови, % (медиана)	Количество ГСК в ЛК, % (медиана)	Общее количество ГСК/кг массы тела за мобилизацию, медиана, $\times 10^6/\text{л}$
2–5	0,929 (0,568–1,29)	1,7 (0,64–2,76)	6,9 (4–9,8)
6–10	0,57 (0,264–1,5)	1,75 (0,484–4,1)	4,9 (2,5–10)
11–20	0,5125 (0,118–1,496)	1,2 (0,443–3,19)	4,65 (2–12)
Более 20	0,095 (0,04–1,326)	0,362 (0,13–4,626)	3,0 (2–12,8)

Рис. 4. Динамика количества ГСК (в крови, ЛК) в зависимости от количества лейкоцитов.

Fig. 4. Change over time of HSC count (in the blood and leukocyte concentrate) depending on the white blood cells count.





проведен лейкоцитаферез. После ХТ в 14/15 случаев в крови процент ГСК составил 0, в 1/15 – 0,03. Медиана максимального количества лейкоцитов после ХТ составила  $17,7 \times 10^9/\text{л}$  (6,8–30,9). Ни в одном случае не был проведен лейкоцитаферез. Характеристика случаев представлена в табл. 6.

В группе больных с эффективной мобилизацией ( $n=66$ ) 18 пациентам эмпагфилграстим введен «на стабильном кроветворении», 48 – после ХТ. «На стабильном кроветворении» медиана процента ГСК в крови составила 0,1 (0,045–0,176), в ЛК (при проведении 2, 3 или 4 сеансов лейкоцитафереза подсчитывалось суммарное значение) – 0,405 (0,13–0,797). Медиана максимального количества лейкоцитов «на стабильном кроветворении» составила  $17,9 \times 10^9/\text{л}$  (13,3–63,64). Медиана мобилизованных ГСК составила  $2,9 \times 10^6/\text{кг}$  массы тела (2,0–8,1). В 8/18 случаев проведен 1 лейкоцитаферез, в 9 – 2, в 1 – 3.

После ХТ медиана процента ГСК в крови составила 0,1 (0,004–1,496), в ЛК – 0,4415 (0,144–4,626). Медиана максимального количества лейкоцитов составила  $18,1 \times 10^9/\text{л}$  (2,01–50,05). Медиана общего количества мобилизованных ГСК составила  $2,9 \times 10^6/\text{кг}$  массы тела (2,0–28,78). В 26 случаях проведен 1 лейкоцитаферез, в 16 – 2, в 3 – 3, в 1 – 4. Характеристика случаев представлена в табл. 7.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что эмпагфилграстим одинаково эффективен при проведении мобилизации ГСК как «на стабильном состоянии кроветворения», так и после ХТ. У 36 (55%) больных удалось мобилизовать достаточное количество ГСК за один лейкоцитаферез, у 25 (38%) – за два. Нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с введением эмпагфилграстима, не отмечено ни у одного больного.

Восьми пациентам (6 больным с ЛХ, 2 – с В-клеточной лимфомой), которым попытка мобилизации предпринималась после ХТ, дополнительно введен филграстим в дозе 5 мкг/кг подкожно 2 раза в сутки в течение 5 дней. Причиной дополнительной стимуляции послужило удлинение времени восстановления показателей крови. Медиана периода восстановления (дней, когда выполнялся первый лейкоцитаферез) составила 14,5 (6–19) дня, при этом у 6/8 больных эти сроки превышали 10 дней. У 7/8 больных с дополнительными введениями филграстима мобилизация оказалась успешной. В 1/8 случаев, несмотря на дополнительную стимуляцию гранулоцитопоэза, мобилизация оказалась не эффективной.

**Обсуждение**

Количество мобилизованных ГСК определяет успех проведения аутоТСКК. Оптимальное количество ГСК приводит к более быстрому приживлению трансплантата и снижению частоты инфекционных осложнений в посттрансплантационный период. Короткий период полураспада Г-КСФ короткого

**Таблица 6. Характеристика случаев с неэффективной мобилизацией CD34+ клеток**  
**Table 6. Characteristics of cases with ineffective mobilization of CD34+ cells**

Показатель	Группа с неэффективной мобилизацией, $n=23$ (%)		<i>p</i>
	«на стабильном кроветворении», $n=8$ (35)	после ХТ, $n=15$ (65)	
Есть ГСК в крови, абс. (%)	1 (13)	1 (6)	0,2
Медиана количества лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$	18,1 (3–43)	17,7 (6,8–30,9)	0,31

**Таблица 7. Характеристика случаев с эффективной мобилизацией ГСК**  
**Table 7. Characteristics of cases with effective HSC mobilization**

Показатель	Группа с эффективной мобилизацией, $n=66$ (%)		<i>p</i>
	«на стабильном кроветворении», $n=18$ (27)	после ХТ, $n=48$ (73)	
Медиана ГСК в крови, %	0,1 (0,045–0,176)	0,1 (0,004–1,496)	0,67
Медиана ГСК в ЛК, %	0,405 (0,13–0,797)	0,4415 (0,144–4,626)	0,65
Медиана максимального количества лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$	17,9 (13,3–63,64)	18,1 (2,01–50,05)	0,39
Медиана мобилизованных ГСК $\times 10^6/\text{кг}$ массы тела	2,9 (1,99–8,1)	2,9 (2,0–28,78)	0,67
Количество лейкоцитаферезов:			0,35
1	8 (44)	28 (58)	
2	9 (50)	16 (33)	
3	1 (6)	3 (6)	
4	0	1 (3)	

действия диктует ежедневное подкожное введение препарата 2 раза в день в течение 3–6 дней с целью достижения целевой концентрации ГСК в крови с последующим проведением афереза. Существует потребность в применении пегилированных форм Г-КСФ с более длительным сроком действия для улучшения качества жизни пациента и снижения нагрузки на медицинский персонал за счет избежания ежедневных инъекций препарата. Результаты первого многоцентрового исследования эффективности российского пегилированного Г-КСФ эмпагфилграстима в мобилизации ГСК показали, что успешная мобилизация достигнута у 74% больных гемобластозами при однократном подкожном введении дозы 7,5 мг эмпагфилграстима. Аналогичные результаты эффективности пегилированных форм Г-КСФ продемонстрированы в международных исследованиях. Так, например, ретроспективное исследование у пациентов с ММ показало, что у получивших однократно 12 мг пэгфилграстима мобилизовано большее количество ГСК по сравнению с пациентами, получавшими Г-КСФ короткого действия [36]. При введении однократной дозы пэгфилграстима не получено различий в профилях эффективности и безопасности по сравнению с ежедневным введением Г-КСФ короткого действия [27]. Таким образом, пегилированные формы Г-КСФ являются подходящей терапевтической опцией для мобилизации ГСК, позволяющей сократить временные интервалы между введением пегилированной формы Г-КСФ и лейкоцитаферезом и вести пациента в амбулаторном режиме. Отказ от повторных инъекций у пациентов, которые испытывают страх или боль от таких манипуляций, может нивелировать физический и психологический барьеры.

В проведенном нами исследовании эмпагфилграстим оказался одинаково эффективным для мобилизации ГСК как «на стабильном состоянии кроветворения», так и после ХТ. Хотя в нашей работе не выявлено различий между двумя режимами мобилизации, в ряде исследований доказано, что после ХТ частота эффективных мобилизаций в 5–6 раз выше, чем «на ста-

бильном состоянии кроветворения» [37–40]. Представленные результаты требуют уточнения в эпоху применения плериксафора. Исследователи сообщают о том, что режимы введения плериксафора различны и от них зависит эффективность мобилизации. В более ранних работах показано, что сочетанное введение Г-КСФ короткого действия и плериксафора оказывается более эффективной опцией по сравнению с введением Г-КСФ короткого действия и плацебо [38]. В недавнем исследовании В. Dhaka и соавт. указано, что после ХТ (режим ICE) наблюдались более высокий «выброс» ГСК и большее количество удачных мобилизаций по сравнению с режимами на основе плериксафора ( $p < 0,001$ ): медианное значение ГСК после ХТ составило  $5,35 \times 10^6$  клеток/кг против  $3,15 \times 10^6$  клеток/кг при монорежиме плериксафора и  $3,6 \times 10^6$  клеток/кг при введении плериксафора после ХТ [41]. В нашей работе после первого неэффективного забора ГСК двум больным проводили дополнительные попытки мобилизации с применением Г-КСФ короткого действия и плериксафора, однако это не привело к желаемому результату.

Первый опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» в применении эмпагфилграстима в мобилизации ГСК продемонстрировал, что ни один из перечисленных факторов (возраст, поражение КМ, стадия, bulky – массивное поражение, статус заболелания, ЛТ, анемия 3–4-й степени, тромбоцитопения 3–4-й степени, диагноз) не оказался причиной неэффективной мобилизации [34]. В проведенной нами работе на большей когорте больных в результате последовательно проведенных однофакторного и многофакторного анализов определен статистически значимый фактор риска неэффективной мобилизации – Т-клеточная лимфома; диагноз Т-клеточная лимфома против других (совокупно) диагнозов (В-клеточной лимфомы, ЛХ и плазмноклеточной опухоли):  $p = 0,042$  (Wald-тест), ОШ 4,18 (95% доверительный интервал 0,96–19,4).

Наиболее успешной мобилизация ГСК оказалась у больных ЛХ, крайне низкой – у больных с Т-клеточными опухолями ( $p = 0,04$ ). В ряде публикаций мы не встретили информации об особенностях мобилизации ГСК у больных с Т-клеточными опухолями. В большинстве представленных исследований диагноз не являлся значимым прогностическим фактором, влияющим на успешность мобилизации [35, 42]. В то же время в работе М. Naverkos и соавт. отмечено, что шансы мобилизации  $\geq 2 \times 10^6$  ГСК/кг у больных с ЛХ были на 73% выше, чем у больных с ДВККЛ (ОШ 0,27, 95% доверительный интервал 0,01–1,00;  $p = 0,05$ ) [37]. Соответственно, в нашем исследовании впервые сопоставлены результаты мобилизации в группах с ЛХ, В-клеточными, Т-клеточными, плазмноклеточными опухолями и обнаружено, что диагноз Т-клеточной лимфомы относится к группе риска неэффективной мобилизации. Полученные результаты необходимо учитывать при планировании лечения Т-клеточных лимфом и предпринимать попытки мобилизации на более ранних сроках лечения в случае показаний к аутоТСКК.

Как известно, планирование афереза зависит от концентрации ГСК в крови [43]. Впервые в нашей работе обнаружено, что при ЛХ и при Т-клеточных лимфомах целевое значение ГСК в крови достигается на 6-й день и день 5,5 соответственно, при В-клеточных лимфомах – на 8-й день, при плазмноклеточных опухолях – на 10-й день. Именно в эти дни врачом чаще всего принимается решение о необходимости выполнения лейкоцитафереза. В ранее представленных публикациях мы не встретили подобных выводов.

Известно, что чрезмерный гиперлейкоцитоз после введения Г-КСФ может приводить к реактивному увеличению размеров селезенки [44]. После лечения в ходе нашего исследования у пациентов не отмечено никаких клинически значимых симптомов, связанных с мобилизацией, и не сообщалось о значимой спленомегалии. Кроме того, не было сообщений о критичном

лейкоцитозе во время исследования. Максимальное количество лейкоцитов «на стабильном кроветворении» после введения эмпагфилграстима составило  $63,64 \times 10^9$ /л, после ХТ –  $50,05 \times 10^9$ /л. Ни у одного пациента количество лейкоцитов не превысило  $100,00 \times 10^9$ /л, что дополнительно указывает на безопасность эмпагфилграстима.

## Заключение

Опыт нескольких центров на территории Российской Федерации в мобилизации ГСК с помощью эмпагфилграстима показывает, что однократная подкожная доза 7,5 мг препарата позволяет мобилизовать достаточное количество ГСК для аутоТСКК, при этом пик концентрации ГСК в крови наблюдался на 8-й день. В 30% случаев препарат позволил успешно мобилизовать CD34+ клетки при общем количестве лейкоцитов до  $20 \times 10^9$ /л. Эффективность препарата продемонстрирована при обоих режимах мобилизации – «на стабильном состоянии кроветворения» и после ХТ, при этом в 55% случаев удалось мобилизовать достаточное количество ГСК за один лейкоцитаферез. Полученные нами результаты могут быть учтены при разработке алгоритмов мобилизации ГСК при различных вариантах гемобластозов с указанием режима мониторинга количества лейкоцитов, мониторинга процента ГСК в крови и сроков проведения афереза.

Таким образом, эмпагфилграстим можно рассматривать как один из эффективных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов пегилированного действия для мобилизации ГСК, который позволяет лучше планировать процесс мобилизации и обладает приемлемым профилем безопасности у пациентов с гемобластомами.

**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: Е.С. Нестерова, Я.К. Мангасарова – концепция и дизайн исследования; Е.С. Нестерова, Э.Г. Гемджян – сбор и обработка данных; Е.С. Нестерова, Я.К. Мангасарова – анализ и интерпретация данных; Е.С. Нестерова – подготовка рукописи. Все авторы предоставили материалы исследования и одобрили окончательный вариант рукописи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the work: E.S. Nesterova, J.K. Mangasarova – concept and design of the study; E.S. Nesterova, E.G. Gemdzian – data collection and processing; E.S. Nesterova, J.K. Mangasarova – analysis and interpretation of data; E.S. Nesterova – preparation of the manuscript. All authors provided study materials and approved the final version of the manuscript.

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

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

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нестерова Е.С., Сайдуллаева А.Ф., Шерстнев Д.Г., и др. Эффективность и безопасность применения препарата эмпагфилграстим (Экстимия®, БИОКАД) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями,

получающих цитотоксическую терапию: результаты второго промежуточного анализа многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрционного исследования LEGERITY. *Современная*

- Онкология*. 2022;24(1):80–8 [Nesterova ES, Saydullaeva AF, Sherstnev DG, et al. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases who receive cytotoxic therapy: results of LEGERITY, the second interim analysis of multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):80–8 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.1.201493
2. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г., и др. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой. *Гематология и трансфузиология*. 2012;57(5):3–8 [Nesterova ES, Kravchenko SK, Gemdzhyan EG, et al. Results of the 10-year experience gained in the treatment of patients with follicular lymphoma. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya)*. 2012;57(5):3–8 (in Russian)].
  3. Kong X, Zhang X, Ding M, et al. Decitabine combined with RDHAP regimen in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Med*. 2023;12(7):8134–13. DOI:10.1002/cam4.5615
  4. Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, et al. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(8):619–25. DOI:10.1038/bmt.2008.369
  5. Kröger N, Zander AR. Dose and schedule effect of G-CSF for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(7):1391–4. DOI:10.1080/10428190290033323
  6. Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nat Immunol*. 2002;3(7):687–94. DOI:10.1038/ni813
  7. Lévesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, et al. Disruption of the CXCR4/CXCL12 chemotactic interaction during hematopoietic stem cell mobilization induced by GCSF or cyclophosphamide. *J Clin Invest*. 2003;111(2):187–96. DOI:10.1172/JCI15994
  8. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. акад. И.В. Поддубной, акад. В.Г. Савченко. М. 2018 [Rossiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. akad. I.V. Poddubnoi, akad. V.G. Savchenko. Moscow. 2018 (in Russian)].
  9. 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
  10. Liu F, Poursine-Laurent J, Link DC. Expression of the G-CSF receptor on hematopoietic progenitor cells is not required for their mobilization by G-CSF. *Blood*. 2000;95(10):3025–1.
  11. Winkler IG, Lévesque JP. Mechanisms of hematopoietic stem cell mobilization: when innate immunity assails the cells that make blood and bone. *Exp Hematol*. 2006;34(8):996–1009. DOI:10.1016/j.exphem.2006.04.005
  12. Curran MP, Goa KL. Pegfilgrastim. *Drugs*. 2002;62(8):1207–3; discussion 1214–5. DOI:10.2165/00003495-200262080-00012
  13. Bond TC, Szabo E, Gabriel S, et al. Meta-analysis and indirect treatment comparison of lipegfilgrastim with pegfilgrastim and filgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia-related events. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(6):412–23. DOI:10.1177/1078155217714859
  14. Link H, Thompson SF, Tian M, et al. A comparative assessment of neutropenia events, healthcare resource use, and costs among cancer patients treated with lipegfilgrastim compared with pegfilgrastim in Germany. *Support Care Cancer*. 2022;30(11):9317–37. DOI:10.1007/s00520-022-07353-3
  15. Neulasta (pegfilgrastim) [prescribing information]. Thousand Oaks, CA, Amgen Inc. April 2016.
  16. Li J, Wang S, Zhang Y, et al. Is It Better to Mobilize Hematopoietic Stem Cells With Pegfilgrastim in Healthy Donors During Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation? *Front Oncol*. 2020;10:1598. DOI:10.3389/fonc.2020.01598
  17. Wang T, Feng R, Li JT, et al. Application of pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor in mobilization of autologous peripheral blood stem cells. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2021;42(1):70–3 (in Chinese). DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.014
  18. Skopec B, Skerget M, Zontar D, et al. Filgrastim-alone versus pegylated filgrastim-alone for autologous peripheral blood stem cells mobilization in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(15–16):545–51. DOI:10.1007/s00508-017-1205-z
  19. Ding X, Huang W, Peng Y, et al. Pegfilgrastim improves the outcomes of mobilization and engraftment in autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1331–39. DOI:10.1007/s00277-019-03800-0
  20. Burstein HJ, Parker LM, Keshaviah A, et al. Efficacy of pegfilgrastim and darbepoetin alfa as hematopoietic support for dose-dense every-2-week adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8340–7. DOI:10.1200/JCO.2005.02.8621
  21. Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, et al. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Haematologica*. 2006;91(4):496–502.
  22. Engert A, Bredenfeld H, Döhner H, et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Haematologica*. 2006;91(4):546–9.
  23. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):727–31. DOI:10.1200/JCO.2002.20.3.727
  24. 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(1):29–35. DOI:10.1093/annonc/mdg019
  25. Vose JM, Crump M, Lazarus H, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):514–9. DOI:10.1200/JCO.2003.03.040
  26. Neupogen (filgrastim) [prescribing information]. Thousand Oaks, CA, Amgen Inc. July 2015.
  27. Molineux G, Kinstler O, Briddell B, et al. A new form of Filgrastim with sustained duration in vivo and enhanced ability to mobilize PBPC in both mice and humans. *Exp Hematol*. 1999;27(12):1724–34. DOI:10.1016/s0301-472x(99)00112-5
  28. Putkonen M, Rauhala A, Pelliniemi TT, Remes K. Single-dose pegfilgrastim is comparable to daily filgrastim in mobilizing peripheral blood stem cells: a case-matched study in patients with lymphoproliferative malignancies. *Ann Hematol*. 2009;88(7):673–80. DOI:10.1007/s00277-008-0675-5
  29. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавава И.С., и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;133(s2):62–71 [Sakaeva DD, Borisov KE, Bulavina IS, et al. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu febril'noi neutropenii. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 2. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2023;133(s2):62–71 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-62-71
  30. 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):45–52 [Krivorotko PV, Burdaeva ON, Nechaeva MN, et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a doubleblind controlled phase III study in patients with diagnosis "breast cancer" receiving myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Modern Oncology*. 2015;17(2):45–52 (in Russian)].
  31. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Гребеникова О.П., и др. Роль пролонгированных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в профилактике фебрильной нейтропении у пациентов, получающих двухнедельные режимы химиотерапии. *Современная Онкология*. 2020;22(3):133–41 [Kononenko IB, Snegovoy AV, Grebennikova OP, et al. Reduction of febrile neutropenia by using long-acting granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumors receiving every-2-week chemotherapy. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(3):133–41 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.3.200279
  32. Снеговой А.В., Кагония Л.М., Кононенко И.Б., и др. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO. *Злокачественные опухоли*. 2015;4(специал.):342–9 [Snegovoi AV, Kagoniia LM, Kononenko IB, et al. Prakticheskie rekomendatsii po naznacheniiu koloniestimuliruiushchikh faktorov s tsel'iu profilaktiki razvitiia febril'noi neutropenii u onkologicheskikh bol'nykh. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2015;4(spetsvyv.):342–9 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2015-4s-342-349
  33. Нестерова Е.С., Сайдуллаева А.Ф., Шерстнев Д.Г., и др. Эффективность и безопасность применения препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®, АО «БИОКАД») у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY. *Современная Онкология*. 2023;25(4):422–31 [Nesterova ES, Saydullaeva AF, Sherstnev DG, et al. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy: results of LEGERITY, a multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):422–31 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.4.202539
  34. Багова М.О., Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., и др. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток крови с помощью препарата эмпэгфилграстим

- (Экстимия®, БИОКАД) у больных лимфопролиферативными заболеваниями. *Фарматека*. 2023;11:44-50 [Bagova MO, Mangasarova YK, Magomedova AU, et al. Mobilization of hematopoietic blood stem cells using the drug empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases. *Farmateka*. 2023;11:44-50 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2023.11.44-50
35. Kriegsmann K, Bittrich M, Sauer S, et al. Mobilization and Hematopoietic Stem Cell Collection in Poor Mobilizing Patients with Lymphoma: Final Results of the German OPTIMOB Study. *Transfus Med Hemother*. 2023;50(5):403-16. DOI:10.1159/000531936
36. Steidl U, Fenk R, Bruns I, et al. Successful transplantation of peripheral blood stem cells mobilized by chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(1):33-6. DOI:10.1038/sj.bmt.1704702
37. Haverkos BM, Huang Y, Elder P, et al. A single center's experience using four different front line mobilization strategies in lymphoma patients planned to undergo autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(4):561-6. DOI:10.1038/bmt.2016.304
38. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4767-73. DOI:10.1200/JCO.2008.20.7209
39. Jagasia MH, Savani BN, Neff A, et al. Outcome, toxicity profile and cost analysis of autologous stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(8):1084-8. DOI:10.1038/bmt.2010.254
40. Mahindra A, Bolwell BJ, Rybicki L, et al. Etoposide plus G-CSF priming compared with G-CSF alone in patients with lymphoma improves mobilization without an increased risk of secondary myelodysplasia and leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):231-5. DOI:10.1038/bmt.2011.73
41. Dhakal B, Veltri LW, Fenske TS, et al. Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization with Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Chemotherapy versus Plerixafor-Based Strategies in Patients with Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(10):1773-70. DOI:10.1016/j.bbmt.2016.06.016
42. Demiroğlu H, Çiftçiler R, Büyükaşık Y, Göker H. Prediction of Stem Cell Mobilization Failure in Patients with Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Turk J Haematol*. 2021;38(3):204-10. DOI:10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0409
43. Chanswangphuwana C, Kupatawintu P, Panjai P, et al. Successful peripheral blood stem cell mobilization using pegfilgrastim in allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2014;99(3):318-22. DOI:10.1007/s12185-014-1507-0
44. Neumann TA, Foote MA. The Safety Profile of Filgrastim and Pegfilgrastim. *Twenty Years of G-CSF*. 2011:395-408. DOI:10.1007/978-3-0348-0218-5\_21

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Экономическая эффективность применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при лечении лейомиосарком тела матки

В.В. Саевец<sup>1,2</sup>, Н.К. Кузьмин<sup>2</sup>, А.Ю. Шаманова<sup>1,2</sup>, А.А. Мухин<sup>1</sup>, А.В. Таратонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** При лечении пациенток с лейомиосаркомой тела матки главный подход к терапии – операция с последующей химиотерапией, которая является основой лечения. Жизнеугрожающим состоянием остается возникновение фебрильной нейтропении (ФН), поэтому применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) после каждого цикла химиотерапии у данной категории больных остается неотъемлемой частью лечения.

**Цель.** Оценить фармакоэкономическую эффективность применения Г-КСФ коротких и пролонгированных форм в условиях круглосуточного стационара (КСС).

**Материалы и методы.** На базе ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ проведен ретроспективный анализ экономических затрат за период с января 2018 по декабрь 2023 г. на проведенное лечение в условиях КСС 62 пациенток с диагнозом лейомиосаркомы матки IB–IVA-стадии согласно классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (2009 г.) высокой степени злокачественности. Всем больным проведено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками с последующей противоопухолевой лекарственной терапией с высоким риском развития ФН. При анализе экономических затрат сравнивались схемы лечения гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> 1 и 8-й день + доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> + эмпагфилграстим (код схемы sh1207.1) и гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> 1 и 8-й день + доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> + филграстим (код схемы sh1070). Учитывали также затраты на проведение клинических анализов крови и пребывания в условиях КСС.

**Результаты.** Пребывание в КСС составляло 9 койко-дней при схеме с применением Г-КСФ пролонгированного действия и 15 дней – при применении Г-КСФ короткого действия. При использовании схемы лечения с препаратом филграстим у 6 больных число койко-дней увеличено до 18 по причине стойкой нейтропении. Развития ФН не отмечено ни в одном случае. Расчеты складывались из стоимости койко-дня в КСС – 1660 руб., затрат учреждения на закупку Г-КСФ короткого и пролонгированного действия, без учета затрат на основную терапию. Затраты на лечение пациенток с применением Г-КСФ короткого действия и Г-КСФ пролонгированного действия сопоставимы.

**Заключение.** Схема с применением Г-КСФ пролонгированного действия является эффективной, удобной в применении и экономически выгодной в рамках работы койки КСС.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, лейомиосаркома тела матки, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, фебрильная нейтропения

**Для цитирования:** Саевец В.В., Кузьмин Н.К., Шаманова А.Ю., Мухин А.А., Таратонов А.В. Экономическая эффективность применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при лечении лейомиосарком тела матки. Современная Онкология. 2024;26(3):335–340. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203011

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Широкая распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) тела матки (ТМ) является значительной проблемой, стоящей перед системой здравоохранения всех стран мира [1, 2]. С морфологической точки зрения ЗНО ТМ можно подразделить на 3 большие группы – злокачественные эпителиальные опухоли (встречающиеся в клинической практике наиболее часто), злокачественные мезенхимальные и смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли.

Саркомы ТМ относятся к мезенхимальным ЗНО. Ввиду значительно большей редкости (3–7% в структуре заболева- ний ЗНО ТМ и примерно 1% от всей онкогинекологической патологии) и разнообразия гистологических форм саркомы

ТМ представляют наибольшую сложность для морфологов и клиницистов [3, 4].

Лейомиосаркома матки (ЛМСМ) составляет 60% всех сарком матки и 2–6% всех ЗНО матки. Ежегодный показатель заболеваемости достигает 0,8 на 100 тыс. женщин [5]. Прогноз при ЛМСМ неблагоприятен вне зависимости от стадии патологического процесса. Согласно данным Международной федерации гинекологии и акушерства, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет для ранних стадий более 50%, для I и II стадий – 75,8 и 60,1% соответственно [6]. При ЛМСМ III и IV стадий с рефрактерным течением заболевания и высоким риском рецидивов 5-летняя ОВ составляет 44,9 и 28,7% соответственно.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саевец Валерия Владимировна – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. отделением ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ, доц. каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: lalili2013@mail.ru

Кузьмин Никита Константинович – ординатор каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Шаманова Анна Юрьевна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом лабораторно-диагностической службы ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ, доц. каф. патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Мухин Арсентий Андреевич – врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ

Таратонов Алексей Владимирович – врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ

✉ Valeriya V. Saevets – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State Medical University. E-mail: lalili2013@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2572-2408

Nikita K. Kuzmin – Medical Resident, South Ural State Medical University. ORCID: 0009-0007-4139-2046

Anna Yu. Shamanova – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State Medical University. ORCID: 0000-0002-9280-0608

Arsentiy A. Mukhin – oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. ORCID: 0000-0002-2665-8607

Alexey V. Taratonov – oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. ORCID: 0000-0001-6178-912X

# Cost-effectiveness of using granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of uterine body leiomyosarcomas. A retrospective analysis

Valeriya V. Saevets<sup>1,2</sup>, Nikita K. Kuzmin<sup>2</sup>, Anna Yu. Shamanova<sup>1,2</sup>, Arsentiy A. Mukhin<sup>1</sup>, Alexey V. Taratonov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

<sup>2</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

## Abstract

**Background.** The main approach in the treatment of patients with uterine leiomyosarcoma is surgery followed by chemotherapy, which is the basis of treatment. Febrile neutropenia (FN) is a life-threatening condition, so the use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) after each cycle of chemotherapy in this category of patients remains an integral part.

**Aim.** To evaluate the pharmaco-economic efficacy of the use of short and long-acting G-CSF forms in a round-the-clock inpatient facility (RIF).

**Materials and methods.** A retrospective analysis of economic expenditures was performed at the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine in the RIF setting for the period from January 2018 to December 2023 for the treatment of 62 patients with high-grade uterine leiomyosarcomas of stage IB–IVA according to the classification of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (2009). All patients underwent surgical treatment, complete hysterectomy with appendages, followed by antitumor drug therapy with a high risk of FN. In the economic cost analysis, the treatment regimens gemcitabine 900 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and day 8 + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> + empegfilgrastim (regimen code sh1207.1) and gemcitabine 900 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and day 8 + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> + filgrastim (regimen code sh1070) were compared. The costs of clinical blood tests and staying in RIF were also considered.

**Results.** The stay in the RIF was 9 bed days with a long-acting G-CSF regimen and 15 days with a short-acting G-CSF regimen. When using a treatment regimen with filgrastim in 6 patients, the number of bed days increased to 18 due to persistent neutropenia. No FN events were reported. The calculations consisted of the cost of a bed day in the RIF (1,660 rubles) and purchasing of short- and long-acting G-CSF, without the cost of the main therapy. The costs of treating patients with short-acting G-CSF were comparable to those with long-acting G-CSF.

**Conclusion.** The regimen with long-acting G-CSF is effective, easy to use, and cost-effective in RIF settings.

**Keywords:** endometrial cancer, uterine body leiomyosarcoma, granulocyte colony-stimulating factor, febrile neutropenia

**For citation:** Saevets VV, Kuzmin NK, Shamanova AY, Mukhin AA, Taratonov AV. Cost-effectiveness of using granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of uterine body leiomyosarcomas. A retrospective analysis. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):335–340. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203011

Системная химиотерапия (ХТ) является основой и стандартом терапии ЛМСМ высокой степени злокачественности на любых стадиях заболевания [7, 8]. Согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) при распространенном и метастатическом процессах двойные режимы на основе антиметаболитов и таксанов, а также антрациклинов и алкилирующих агентов предпочтительны в терапии 1-й линии. За последнее десятилетие комбинация гемцитабина и доцетаксела продемонстрировала себя как эффективная опция при распространенном или метастатическом процессах в качестве 1 и 2-й линий терапии с частотой ответа от 27 до 36%, медианой выживаемости без прогрессирования (ВБП) от 4,4 до 5,6 мес и медианой ОВ от 14,7 до 17,9 мес [9, 10]. Несмотря на высокую эффективность, комбинация гемцитабина и доцетаксела достаточно токсична, прежде всего за счет миелосупрессивных эффектов. Лейко- и нейтропения 3–4-й степени являются наиболее частыми нежелательными явлениями, и наблюдаются они у 69,4 и 72,4% пациентов соответственно [11].

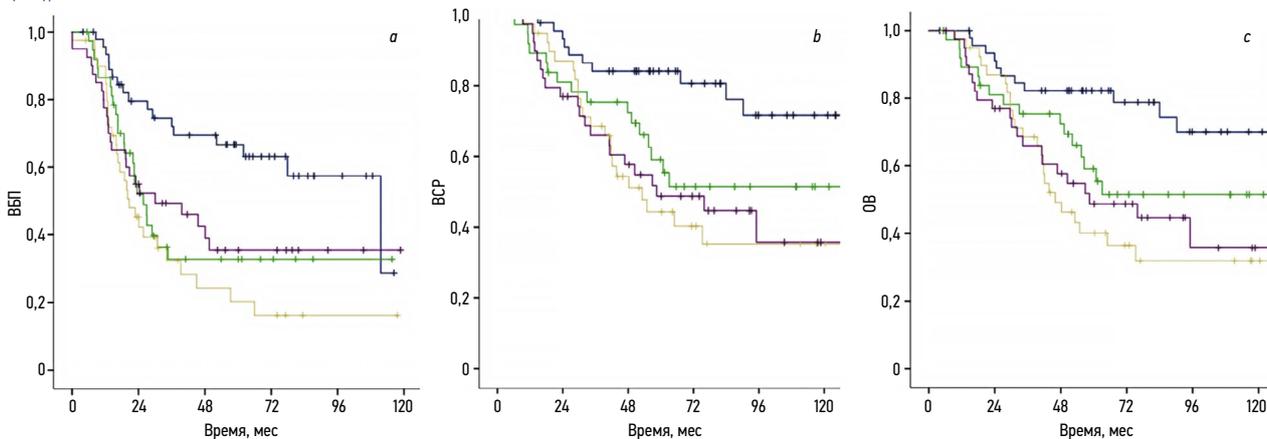
Фебрильная нейтропения (ФН) – чаще всего встречающиеся серьезные осложнения у больных онкологического профиля после ХТ [12]. Эти осложнения приводят к увеличению числа дней между циклами лечения, снижению доз химиопрепаратов и повышению риска инфицирования, что может поставить под угрозу ответ на лечение и в итоге ухудшить показатели ОВ и безрецидивной выживаемости пациентки [13]. Однако ввиду редкой встречаемости ЛМСМ исследования по цитостатическому лечению с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) после каждого цикла у данной категории больных отсутствуют.

Имеются исследования по лечению другой онкопатологии органов женской репродуктивной системы с использованием высокодозных режимов ХТ и Г-КСФ. Так, в исследовании V. Seebacher и соавт. при проведении ХТ у пациенток

с серозным раком яичников оценивали эффективность лечения в зависимости от увеличения числа дней между проведенными циклами (рис. 1; 5-летние показатели ВБП, выживаемости, специфичной для рака, – ВСР и ОВ для каждой группы риска приведены под рисунком, адаптировано из [14]). Отсрочка лечения более чем на 3 дня уже достоверно снижала показатели ОВ и ВБП почти в 2 раза. В исследовании G. Bonadonna и соавт. [15] при адьювантном лечении рака молочной железы (РМЖ) снижение дозовой интенсивности всего на 15% значительно ухудшало отдаленные результаты, тогда как снижение более чем на 35% полностью нивелировало эффект от адьювантной полихимиотерапии. Особенно в группу риска попадают пациенты онкологического профиля с отягощенным анамнезом по сопутствующим заболеваниям, что показано в исследовании N. Kudereg и соавт. из 115 медицинских центров США. Согласно исследованию, включившему 41 779 пациентов, госпитализированных с различными злокачественными заболеваниями и с развитием ФН в период с 1995 по 2000 г., пациенты с наличием сопутствующих заболеваний при проведении ХТ характеризуются высокими показателями смертности по причине развития ФН. В целом госпитальная смертность составила 9,5%. У больных без каких-либо серьезных сопутствующих заболеваний риск смертности составлял 2,6%, тогда как 1 серьезная сопутствующая патология была связана с риском смертности 10,3%, а более 1 серьезной сопутствующей патологии – с риском смерти  $\geq 21,4\%$  соответственно [16].

Более того, неотложная госпитализация пациентов с ФН создает дополнительное экономическое бремя. Согласно данным, представленным в статье Йельского университета, в США ФН занимает 1-е место по причине госпитализации пациентов с ЗНО: РМЖ, пищевода, головы и шеи, неходжкинскими лимфомами. Так, в период с января 2006 по декабрь 2015 г. ФН послужила причиной госпитализации более чем в 130 тыс. случаев, а стоимость терапии данного осложнения составила 5,52 млрд дол. США [17].

Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана–Мейера для пациентов, разделенных на группы риска в соответствии с увеличением продолжительности курса ХТ, приведены: а – для ВБП; б – ВСП; с – ОВ.  
 Fig. 1. Kaplan–Meier survival curves for patients divided into risk groups according to the delay in the total duration of chemotherapy: a – for PFS; b – for cancer-specific survival (CSS); c – for OS.



Кривая	Задержка в проведении ХТ, дни	Число пациентов, абс.	5-летняя выживаемость, % (стандартная погрешность)		
			ВБП	ВСП	ОВ
Синяя	0–2	46	66,7 (7,4)	84,1 (5,95)	82,2 (5,7)
Зеленая	3–8	50	32,8 (8,3)	59,1 (8,6)	59,1 (8,6)
Бежевая	9–19	45	20,2 (7,5)	44,3 (8,5)	40,1 (8,2)
Фиолетовая	>19	45	35,4 (8,2)	48,7 (8,6)	48,7 (8,3)

### Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Полипептидный цитокин – Г-КСФ – первоначально обнаружен в ходе испытаний на мышах в 1980 г., когда была найдена его активность в отношении костного мозга, заключающаяся в стимулировании колонии гранулоцитов и макрофагов. Однако название Г-КСФ не в полной степени отражает возможности данной молекулы. Так, уже в 1990-х годах в ряде публикаций описана способность Г-КСФ увеличивать продолжительность жизни зрелых миелоидных клеток (гранулоцитов, макрофагов, эозинофилов), главной функцией которых является уничтожение проникших в организм инфекционных агентов [18].

Г-КСФ уже давно доказал эффективность в предотвращении ФН, возникающей на фоне проведения режимов ХТ с высоким миелосупрессивным потенциалом. Это подтверждается рядом исследований и рекомендаций Американского общества клинической онкологии, Европейской ассоциации онкологических исследований, Европейского общества гинекологической онкологии, Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), Национальной всеобщей онкологической сети. Рекомендации данных организаций в целом имеют сходные критерии относительно признаков ФН и принципов назначения Г-КСФ с целью профилактики развития ФН. Критерии ФН, изложенные в практических рекомендациях RUSSCO, приведены в табл. 1. Г-КСФ используются для профилактики у пациентов, получающих схемы ХТ с высоким риском развития ФН (20% и выше). Для схем с промежуточным риском (10–20%) также рекомендуется рассмотрение возможности использования Г-КСФ, особенно если присутствуют дополнительные факторы риска, зависящие от характеристик пациента [19, 20].

### Филграстим

Миелоидспецифический цитокиновый фактор, моделирующий колониестимуляцию гранулоцитов (Г-КСФ), является основным фактором роста, используемым для увеличения продукции нейтрофилов. В середине 1960-х годов Брэдли и Меткалф в Мельбурне (Австралия) и Ичикава, Пуцник и Сакс в Реховоте (Израиль) независимо друг от друга открыли колониестимулирующие факторы. Прошло 20 лет между открытием Г-КСФ и его доступностью для клинических исследований,

Рекомендации организации	Критерии ФН	Тактика применения Г-КСФ
RUSSCO	Фебрильная лихорадка (однократное повышение температуры тела $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ либо $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ сохраняющаяся более 1 ч); АЧН $\leq 500$ кл./мкл; АЧН $\leq 1000$ кл./мкл, если в течение следующих 2 сут вероятно их снижение до $\leq 500$	При высоком прогнозируемом риске ФН; при нозологиях и режимах лечения с высоким риском развития ФН; при истощении костного мозга, в том числе у пациентов старше 65 лет, или вследствие повторных курсов противоопухолевого лечения; для обеспечения оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на выживаемость

наполненных волнениями и разочарованиями, когда многие исследователи пытались охарактеризовать эти факторы и понять их физиологическое значение. Исследования были сложными, поскольку ткани и биологические жидкости содержат только следовые количества колониестимулирующей активности. Обнаружение того, что уровень КСФ повышается при инфекциях и после воздействия эндотоксина и варьирует в зависимости от уровня нейтрофилов, позволило предположить его непосредственную роль в регуляции выработки и развертывания нейтрофилов. В период с 1984 по 1987 г. применение методов современной молекулярной биологии привело к тому, что ген Г-КСФ человека был трансдуцирован и включен с помощью технологии рекомбинантной ДНК в *Escherichia coli* и превращен в препарат филграстим, который одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 1991 г. Это открыло новую эру лечения онкологических больных с применением дозоинтенсивной ХТ [21].

В 2005 г. опубликованы результаты III фазы многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования использования филграстима в сопроводительной терапии у больных мелкоклеточным раком легкого (МКРЛ) [22]. Целью данного исследования было определение факторов риска развития ФН, а также произведен плацебо-контролируемый

анализ эффективности применения филграстима для профилактики развития и терапии ФН, развившейся на фоне комбинированной ХТ у больных МКРЛ.

В общую выборку исследования включены 244 пациента, проходящих шесть 21-дневных циклов ХТ с применением циклофосфида (1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день), доксорубина (50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день) и эпопозида (120 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни) по поводу распространенной стадии МКРЛ (без поражения костного мозга). Пациенты случайным образом распределены на 2 группы: экспериментальной группе через 24 ч после последнего введения химиопрепарата вводили филграстим в дозе 230 мг/м<sup>2</sup>, а в контрольной группе – эквивалентный объем плацебо. При первых признаках развития у пациентов ФН (температура  $\geq 38,2^{\circ}\text{C}$  одновременно с абсолютным числом нейтрофилов – АЧН < 1000 кл./мкл) больных вне зависимости от группы переводили на открытое введение филграстима. При отсутствии случаев ФН пациенты продолжали слепое исследование согласно изначальному распределению по группам. Из первоначальной общей выборки 5 пациентов исключены из исследования до начала лечения, таким образом, всего 233 пациента получали препарат и подлежали оценке безопасности. Ввиду случаев открытого введения филграстима, предусмотренного протоколом, только 231 пациент подлежал оценке эффективности. Из больных, подходящих для оценки эффективности, 120 рандомизированы для приема плацебо, а 111 – для приема филграстима. В результате анализа полученных данных наблюдались значительные различия в частоте развития ФН. Совокупный процент пациентов, у которых зарегистрировано развитие ФН на протяжении всего исследования, составил 74% (95% доверительный интервал – ДИ 66–82) в группе плацебо по сравнению с 38% (95% ДИ 29–47) в группе филграстима, снижение примерно на 50% ( $p < 0,0001$ ).

Только у 17% пациентов, изначально включенных в группу слепого плацебо, не наблюдалось признаков развития ФН, и, соответственно, они остались в данной группе до конца исследования. У пациентов, рандомизированных для приема плацебо, у которых отмечалась ФН и которые были переведены на прием филграстима открытого типа, частота последующего развития ФН составляла 14% (после перевода на открытое применение филграстима). У пациентов, рандомизированных в группу слепого применения филграстима, также отмечалось развитие ФН. В целом 13% слепых и открытых курсов филграстима осложнялись ФН. Во всех слепых циклах частота нейтропении 4-й степени составляла 89% в группе плацебо (95% ДИ 85–93) по сравнению с 56% в группе филграстима (95% ДИ 51–60;  $p < 0,0001$ ).

Результаты данного исследования продемонстрировали высокое значение применения филграстима с целью профилактики и терапии ФН у пациентов, получающих режимы ХТ с высоким риском развития ФН.

Важным с экономической точки зрения при профилактическом назначении филграстима является выбор продолжительности применения препарата. Так, в 2020 г. опубликованы результаты канадского исследования [23]. Его целью было сравнение эффективности разных по продолжительности схем профилактики ФН с использованием филграстима у пациентов с диагнозом РМЖ, проходящих ХТ.

Больные рандомизированы для приема филграстима в течение 5 (184, 39,5%) или 7/10 (282, 60,5%) дней. В первичном анализе разница в риске ФН или госпитализации по поводу лечения за цикл составила -1,52% (95% ДИ -3,22–0,19), что свидетельствует о меньшей эффективности 5-дневного режима приема филграстима по сравнению с 7/10 днями. Общая доля пациентов, у которых был хотя бы один случай ФН или госпитализации по поводу лечения, составила 11,8 и 14,96% для групп 5 и 7/10 дней соответственно (разница рисков -3,17%, 95% ДИ 9,51–3,18).

Тем не менее вопрос о целесообразности раннего прекращения введения филграстима не так однозначен. Одна из причин назначения филграстима до достижения уровня АЧН не менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  заключается в том, что в течение первых 48 ч после прекращения приема препарата уровень АЧН может снизиться примерно на 50% [24]. Следовательно, более раннее

прекращение приема филграстима может подвергнуть пациента большому риску развития ФН и связанных с ней негативных последствий.

Так, в пользу применения филграстима более 7 дней можно привести исследование D. Weusker и соавт. [25], в которое включены 5477 пациентов с солидными опухолями и неходжкинскими лимфомами, получающих ХТ. Риск развития ФН, требующей стационарного лечения с поправкой на характеристики пациентов, был в 2,4 (95% ДИ 1,6–3,4) и 1,9 (1,3–2,8) раза выше при 1–3 (N=8371) и 4–6 (N=3691) днях профилактики филграстимом соответственно по сравнению с 7 днями и более (N=2226). Среди пациентов, у которых развилась ФН, последствиями после 1–3 и 4–6 (по сравнению с днями и более) дней профилактики филграстимом были увеличение летальности: 8,4% (n/N=10/119) и 4,0% (3/75) против 0% (0/34); длительная продолжительность пребывания в стационаре: средние значения: 7,4 (N=243) и 7,1 (N=99) против 6,5 дней (N=40). Финансовая составляющая (затраты на лечение): средние значения – 18 912 (N=225) и 14 907 (N=94) дол. против 13 165 дол. (N=39).

В связи с этим невозможно сделать однозначные выводы о том, сколько дней должна длиться поддерживающая терапия. Длительность применения Г-КСФ короткого действия зависит от множества факторов, таких как схема ХТ, морфологический тип опухоли, общий статус пациентов, ранее проведенная терапия и сопутствующие заболевания.

### Эмпэгфилграстим

Отличием пролонгированных форм от коротких форм Г-КСФ является пегилирование – присоединение водорастворимого неионного полимера полиэтиленгликоля. Пегилирование увеличивает период полужизни молекулы и обеспечивает защиту от немедленного протеолиза, что делает невозможным выделение через почки при первом прохождении, а также распознавание антителами. Выведение пегилированных Г-КСФ осуществляется нейтрофилами. Этим и обеспечивается главное преимущество пролонгированных форм Г-КСФ – однократное введение препарата на курс ХТ. Более сложный технологический процесс производства увеличивает стоимость данного препарата [26], но при фармакоэкономическом подсчете в реальной практике это не всегда так.

В 2018 г. проведен метаанализ P. Cornes и соавт. [27], в котором исследователи сравнивали Г-КСФ короткого и пролонгированного действия. Проанализировано 4044 статьи и отобрано для метаанализа 36 публикаций. Авторы выделяют, что пролонгированные Г-КСФ снижают риск ФН на 13% и достоверно снижают частоту ФН-опосредованных госпитализаций на 32%.

Во 2-м метаанализе Y. Wang и соавт. [28] исследователи попытались сравнить основные 11 препаратов Г-КСФ (балуграстим, эмпэгфилграстим, филграстим, биоаналог коротких форм Г-КСФ, биоаналог пролонгированных форм Г-КСФ, ленограстим, леридистим, липэгфилграстим, мекапэгфилграстим, пэгфилграстим и пэгтеограстим) с точки зрения эффективности при ФН и тяжелой нейтропении, а также переносимости при лечении пациентов после цитотоксической ХТ. Для этого проведено сравнение 73 рандомизированных контролируемых исследований с участием 15 124 онкологических больных. Результат показал, что филграстим, пэгфилграстим, эмпэгфилграстим, ленограстим и мекапэгфилграстим могут снижать частоту ФН (отношение шансов – ОШ 0,49, 95% ДИ 0,38–0,62; ОШ 0,18, 95% ДИ 0,06–0,56; ОШ 0,47, 95% ДИ 0,29–0,76; ОШ 0,05, 95% ДИ 0,00–0,96) по сравнению с плацебо. Частота побочных эффектов была выше у пациентов, получавших филграстим, пэгфилграстим или ленограстим, по сравнению с плацебо (ОШ 2,07, 95% ДИ 1,08–3,97; ОШ 1,91, 95% ДИ 1,27–2,87; ОШ 8,31, 95% ДИ 4,11–16,8). Нужно акцентировать внимание на том, что филграстим был хуже, чем пэгфилграстим, с точки зрения снижения частоты ФН (ОШ 1,46, 95% ДИ 1,07–1,99) [28].

Таким образом, внедрение эмпэгфилграстима в клиническую практику целесообразно с точки зрения снижения частоты ФН и числа нежелательных побочных эффектов. Кроме этого, эмпэгфилграстим характеризуется удобством

в использовании для пациентов, улучшением психологического состояния пациентов путем создания поддерживающей и эмоционально благоприятной среды за счет сокращения сроков пребывания в стационаре.

Одним из сдерживающих факторов для назначения эмпагфилграса является стоимость препарата, которая превышает филграсим. Ввиду изложенного необходимо провести фармакоэкономический анализ, позволяющий оценить экономические затраты и компенсацию по клинико-статистическим группам (КСГ) для медицинского учреждения.

**Цель исследования** – оценка фармакоэкономической эффективности применения Г-КСФ коротких и пролонгированных форм в условиях круглосуточного стационара (КСС).

Такая оценка проводится впервые на базе ГАУЗ ЧОКЦОИЯМ.

## Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГАУЗ ЧОКЦОИЯМ. На основании медицинской документации проведен ретроспективный анализ с оценкой экономических затрат на проведенное лечение больных с диагнозом ЛМСМ в условиях КСС. За период с января 2018 по декабрь 2023 г. проведено лечение 62 пациенток с диагнозом ЛМСМ, саркома ТМ IV–IVA-стадии согласно классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (2009 г.) высокой степени злокачественности. Всем больным проведено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками с последующей противоопухолевой лекарственной терапией. ХТ проводили по следующей схеме: гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> 1 и 8-й день + доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> с применением Г-КСФ с учетом высокого риска развития ФН. Из всех случаев согласно данным историй болезни Г-КСФ короткого действия получали 38 человек (в среднем 7 введений), пролонгированного действия – 24 человека. Учитывали также затраты на проведение клинических анализов крови и пребывания в условиях КСС в медицинском учреждении.

## Результаты

При анализе экономических затрат сравнивались схемы лечения гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> 1 и 8-й день + доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> + эмпагфилграсим (код схемы sh1207.1) и гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> 1 и 8-й день + доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> + филграсим (код схемы sh1070). Число койко-дней (ЧКД) составляло 9 при схеме с применением Г-КСФ пролонгированного действия и 15 дней – при применении Г-КСФ короткого действия. Важно отметить, что при использовании схемы лечения с препаратом филграсим у 6 больных ЧКД увеличено до 18 по причине стойкой нейтропении. В связи с этим в дальнейшем в рамках клинических случаев потребовалось проведение дополнительных анализов крови, тогда как в схеме с эмпагфилграсимом такого не отмечалось. Развития ФН не отмечено ни в одном случае.

Расчеты складывались из стоимости койко-дня в КСС – 1660 руб. (по прайсу онкоцентра: chelonco.ru), затрат учреждения по средней цене в аукционах на закупку Г-КСФ короткого и пролонгированного действия без учета затрат на основную терапию (табл. 2).

Согласно данным табл. 2 затраты на лечение пациенток с применением Г-КСФ короткого действия по сравнению с Г-КСФ пролонгированного действия сопоставимы. Медицинская помощь в стационарных условиях и в условиях дневного стационара оплачивается за законченный случай лечения заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний, в том числе КСГ заболеваний. Таким образом, как 9, так и 15 дней госпитализации оплачиваются по одному тарифу. При помощи расчетов стоимости за койко-день продемонстрировано то, как на первый взгляд более доступная терапия фактически увеличивает стоимость всей госпитализации.

Применение более дорогой пролонгированной формы не приводит к увеличению стоимости терапии и является экономически более целесообразным за счет меньшего пребывания пациента в стационаре, что позволяет сделать вывод о рациональном распределении работы койки и влиянии на улучшение эффективности оплаты медицинской помощи по показателю средней длительности пребывания в стационаре [29].

**Таблица 2. Стоимость лечения (руб.) в КСС с применением Г-КСФ**  
Table 2. Cost of treatment (RUB) with granulocyte colony-stimulating factor in round-the-clock inpatient facility settings

Стоимость в КСС	Схема лечения (всего ЧКД госпитализации)	
	Гемцитабин 900 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8-й дни + доцетаксел 100 мг/м <sup>2</sup> на 8-й день + филграсим 150 мкг/м <sup>2</sup> или 5 мкг/кг в 9–15-й дни (15 ЧКД)	Гемцитабин 900 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8-й дни + доцетаксел 100 мг/м <sup>2</sup> на 8-й день + эмпагфилграсим 7,5 мг на 9-й день (9 ЧКД)
Стоимость госпитализации из расчета ЧКД	24 900	14 940
Г-КСФ короткого действия	29 400	–
Г-КСФ пролонгированного действия	–	41 500
Итого	54 300	56 440
Тариф КСГ	68 091,11	68 091,11

Таким образом, схема с применением Г-КСФ пролонгированного действия эффективна, удобна в применении и экономически выгодна в рамках работы койки стационара.

## Заключение

ЛМСМ – это агрессивная опухоль, требующая проведения эффективной противоопухолевой терапии. Основной схемой лекарственной терапии является комбинация препаратов гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> 1 и 8-й день + доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> + Г-КСФ. Схема требует длительного пребывания в КСС, что психологически негативно влияет на пациентку и нарушает качество их жизни. Важным фактором является и длительная загруженность койки. С учетом того, что данная схема сопряжена с высоким риском развития ФН (более 20%), согласно клиническим рекомендациям показано введение Г-КСФ короткого действия с 9 по 15-й день или однократное введение Г-КСФ пролонгированного действия. Данная терапия с применением эмпагфилграса позволяет на 6 дней сократить пребывание пациентки в стационаре, за счет этого она экономически более рентабельна. С учетом сравнительного анализа экономических затрат при использовании Г-КСФ пролонгированного и коротких форм установлено, что стоимость терапии является равнозначной, несмотря на более высокую стоимость препарата эмпагфилграсим. Кроме того, компенсация за данную схему лечения превышает затраты при лечении пациенток в условиях КСС.

Использование эмпагфилграса (Экстимия®) в условиях КСС нужно рассматривать как наиболее целесообразную схему для профилактики ФН с точки зрения высокой безопасности, эффективности, приверженности пациентов лечению в связи с удобством и низкой психологической нагрузкой нахождения в стационаре, а также в связи с меньшей экономической нагрузкой на бюджет медицинского учреждения.

**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

- Cancer Today. Available at: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group\\_populations=1&types=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&types=1). Accessed: 05.08.2024.
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2022 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow, 2022 (in Russian)].
- Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(Suppl. 2):51-8. DOI:10.1002/ijgo.12613
- Giuntoli RL 2<sup>nd</sup>, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: Prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*. 2003;89(3):460-9. DOI:10.1016/s0090-8258(03)00137-9
- Kostov S, Kornovski I, Ivanova V, et al. New aspects of sarcomas of uterine corpus – A brief narrative review. *Clin Pract*. 2021;11(4):878-900. DOI:10.3390/clinpract11040103
- Cui R, Wright J, Hou J. Uterine leiomyosarcoma: A review of recent advances in molecular biology, clinical management and outcome. *BJOG*. 2017;124(7):1028-37. DOI:10.1111/1471-0528.14579
- Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):263-79 [Nechushkina VM, Kolomic LA, Kravec OA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka tela matki i sarkom matki. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 1. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2023;13(3s2):263-79 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-263-279
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms Version 2.2024. March 6, 2024. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf). Accessed: 05.08.2024.
- Hensley ML, Blessing JA, Degeest K, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: A Gynecologic Oncology Group phase II Study. *Gynecol Oncol*. 2008;109(3):323-8. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.02.024
- Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol*. 2008;109(3):329-34. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.03.010
- Tanaka K, Joyama S, Chuman H, et al. Feasibility and efficacy of gemcitabine and docetaxel combination chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: multi-institutional retrospective analysis of 134 patients. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):306. DOI:10.1186/s12957-016-1059-2
- Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(2):109-18. DOI:10.6004/jnccn.2008.0012
- Rossi L, Tomao F, Lo Russo G, et al. Efficacy and safety analysis of once per cycle pegfilgrastim and daily lenograstim in patients with breast cancer receiving adjuvant myelosuppressive chemotherapy FEC 100: A pilot study. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:457-62. DOI:10.2147/TCRM.S48387
- 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
- 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(14):901-6. PMID:7877646
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258-66. DOI:10.1002/cncr.21847
- Jairam V, Lee V, Park HS, et al. Treatment-related complications of systemic therapy and radiotherapy. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1028-35. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.0086
- Handman E, Burgess AW. Stimulation by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor of *Leishmania tropica* killing by macrophages. *J Immunol*. 1979;122(3):1134-7. PMID:312818
- Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):62-71 [Sakaeva DD, Borisov KE, Bulavina IS, et al. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu febrilnoi neutropenii. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 2. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2023;13(3s2):62-71 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-62-71
- Griffiths EA, Roy V, Alwan L, et al. NCCN Guidelines® insights: Hematopoietic growth factors, version 1.2022: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(5):436-42. DOI:10.6004/jnccn.2022.0026
- Metcalf D. The colony stimulating factors. Discovery, development, and clinical applications. *Cancer*. 1990;65(10):2185-95. PMID:2189549
- Crawford J, Glaspy JA, Stoller RG, et al. Final results of a placebo-controlled study of filgrastim in small-cell lung cancer: exploration of risk factors for febrile neutropenia. *Support Cancer Ther*. 2005;3(1):36-46. DOI:10.3816/SCT.2005.n.023
- Clemons M, Fergusson D, Simos D, et al. A multicentre, randomised trial comparing schedules of G-CSF (filgrastim) administration for primary prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in early stage breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(7):951-7. DOI:10.1016/j.annonc.2020.04.005
- Gabrilove JL, Jakubowski A, Fain K, et al. Phase I study of granulocyte colony-stimulating factor in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Invest*. 1988;82(4):1454-61. PMID:2459163
- Weycker D, Barron R, Edelsberg J, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:189. DOI:10.1186/1472-6963-14-189
- Schellekens H, Hennink WE, Brinks V. The immunogenicity of polyethylene glycol: Facts and fiction. *Pharm Res*. 2013;30(7):1729-34. DOI:10.1007/s11095-013-1067-7
- 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
- Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования от 19.02.2024. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408486489/> Ссылка активна на 05.08.2024 [Metodicheskie rekomendatsii po sposobam oplaty meditsinskoi pomoshchi za schet sredstv obiazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniia ot 19.02.2024. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408486489/> Accessed: 05.08.2024 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Сравнение эффективности и безопасности терапии регорафенибом и анти-EGFR таргетной терапии при метастатическом колоректальном раке

Е.С. Кузьмина<sup>✉1</sup>, М.Ю. Федянин<sup>2-4</sup>, М.А. Лядова<sup>1,5</sup>, Д.С. Федоринов<sup>1,6</sup>, М.А. Полянский<sup>1</sup>, С.А. Партс<sup>1</sup>, И.А. Покатаев<sup>1</sup>, В.Н. Галкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Сравнение эффективности регорафениба и комбинации химиотерапии (ХТ) с анти-EGFR (цетуксимаб/панитумумаб) в 3-й линии лечения метастатического колоректального рака (МКРР).

**Материалы и методы.** Провели ретроспективный анализ проспективно ведущей базы пациентов с МКРР двух клиник Российской Федерации. В качестве основного критерия эффективности рассматривали общую выживаемость. Дополнительные критерии: выживаемость без прогрессирования (ВБП), объективный эффект (ОЭ) и частота развития токсичности. Статистическая гипотеза не предполагалась. Статистический анализ проводили с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM SPSS Statistics v. 20).

**Результаты.** В базе идентифицирован 51 пациент с морфологически подтвержденным МКРР левосторонней локализации с диким типом генов *RAS* и *BRAF*, получившие более двух линий противоопухолевой лекарственной терапии с 2010 по 2021 г., одна из которых включала анти-EGFR антитела в 3-й и последующих линиях лечения. Отобраны 30 пациентов, которым в 3-й линии проводили терапию регорафенибом, и 21 пациент, у которых в качестве 3-й линии назначена ХТ в комбинации с анти-EGFR, из них повторное назначение анти-EGFR выполнено у 7 пациентов, 14 пациентов получали анти-EGFR впервые. Медиана общей выживаемости с даты начала 3-й линии в группе ХТ в комбинации с анти-EGFR была нумерически выше [21 мес, доверительный интервал (ДИ) 9,0–32,9 мес], чем в группе регорафениба (10 мес, ДИ 2,4–17,5 мес);  $p=0,1$  по Log Rank (Mantel–Cox);  $p=0,2$  по Breslow–Wilcoxon;  $p=0,3$  (Tarone–Ware). ВБП также была выше в группе ХТ с анти-EGFR (6 мес, ДИ 3,8–8,2 мес), чем в группе регорафениба (3 мес, ДИ 1,2–4,7 мес);  $p=0,05$  по Breslow–Wilcoxon. ОЭ на терапии 3-й линии описан у 57,1% ( $n=12$ ) пациентов в группе ХТ с анти-EGFR, в группе регорафениба значительно реже – 10,3% ( $n=3$ ) пациентов ( $p=0,001$ ). Токсичность лекарственной терапии всех степеней в группе регорафениба описана у 86,2% ( $n=25$ ) пациентов, тогда как в группе ХТ с анти-EGFR значительно реже – у 52,4% ( $n=11$ ) пациентов ( $p=0,01$ ).

**Заключение.** В сравнении с регорафенибом назначение комбинации ХТ с анти-EGFR-препаратами в 3-й линии лечения пациентов с левосторонним МКРР с диким типом генов *RAS* и *BRAF* ассоциировано с лучшей ВБП и частотой ОЭ при значимо меньшей токсичности.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, регорафениб, химиотерапия, анти-EGFR, ретроспективное исследование

**Для цитирования:** Кузьмина Е.С., Федянин М.Ю., Лядова М.А., Федоринов Д.С., Полянский М.А., Партс С.А., Покатаев И.А., Галкин В.Н. Сравнение эффективности и безопасности терапии регорафенибом и анти-EGFR таргетной терапии при метастатическом колоректальном раке. Современная Онкология. 2024;26(3):341–347. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202889

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Кузьмина Евгения Сергеевна – врач-онколог, химиотерапевт, зав. отд-нием химиотерапии №2 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: kuz011@mail.ru; SPIN-код: 9668-5733

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка», ст. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. каф. онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 4381-5628

Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ассистент каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 8220-2854

Федоринов Денис Сергеевич – врач-онколог отд-ния химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ст. лаборант ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 1079-8460

Полянский Максим Александрович – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния химиотерапии №2 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

<sup>✉</sup>Evgeniya S. Kuzmina – oncologist, Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». E-mail: kuz011@mail.ru; ORCID: 0009-0007-2856-5176

Mikhail Fedyanin – D. Sci. (Med.), Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0001-5615-7806

Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education». ORCID: 0000-0002-9558-5579

Denis S. Fedorinov – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-5516-7367

Maxim A. Polyanskiy – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0009-0002-4402-5579

# Comparison of efficacy and safety of regorafenib and anti-EGFR targeted therapy in metastatic colorectal cancer: A retrospective study

Evgeniya S. Kuzmina<sup>✉1</sup>, Mikhail Fedyanin<sup>2-4</sup>, Marina A. Lyadova<sup>1,5</sup>, Denis S. Fedorin<sup>1,6</sup>, Maxim A. Polyanskiy<sup>1</sup>, Sergey A. Parts<sup>1</sup>, Ilya A. Pokataev<sup>1</sup>, Vsevolod N. Galkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russia;

<sup>6</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To compare the efficacy of regorafenib and the combination of chemotherapy (CT) with anti-EGFR (cetuximab/panitumumab) in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC).

**Materials and methods.** A retrospective analysis of a prospective database of patients with mCRC from two clinics in the Russian Federation was conducted. Overall survival was considered the primary efficacy criterion. Additional criteria were progression-free survival (PFS), objective effect (OE), and incidence of toxicity. No statistical hypothesis was assumed. Statistical analysis was performed using SPSS (IBM SPSS Statistics v. 20).

**Results.** The database identified 51 patients with morphologically confirmed left-sided mCRC with wild-type *RAS* and *BRAF* genes who received more than two lines of antitumor drug therapy from 2010 to 2021, one of which included anti-EGFR antibodies in the third and subsequent lines of treatment. Thirty patients who received regorafenib in the third line and 21 patients who received CT in combination with anti-EGFR in the third line were selected, of which 7 patients had a history of anti-EGFR use, and 14 patients received anti-EGFR for the first time. The median overall survival from the third line initiation date in the CT group in combination with anti-EGFR was numerically higher (21 months, CI 9.0–32.9 months) than in the regorafenib group (10 months, CI 2.4–17.5 months);  $p=0.1$  by log-rank test (Mantel–Cox test);  $p=0.2$  by Breslow–Wilcoxon test;  $p=0.3$  (Tarone–Ware test). PFS was also higher in the anti-EGFR CT group (6 months, CI 3.8–8.2 months) than in the regorafenib group (3 months, CI 1.2–4.7 months);  $p=0.05$  according to Breslow–Wilcoxon test. OE of third-line therapy was reported in 57.1% ( $n=12$ ) of patients in the CT with anti-EGFR group and significantly less often in the regorafenib group – 10.3% ( $n=3$ ) of patients ( $p=0.001$ ). The toxicity of drug therapy of all grades in the regorafenib group was reported in 86.2% ( $n=25$ ) of patients, while in the CT anti-EGFR group, it was significantly less common – in 52.4% ( $n=11$ ) of patients ( $p=0.01$ ).

**Conclusion.** Compared with regorafenib, combining CT with anti-EGFR agents in the third-line treatment of patients with left-sided mCRC with wild-type *RAS* and *BRAF* genes is associated with better PFS and the frequency of OE with significantly less toxicity.

**Keywords:** colorectal cancer, regorafenib, chemotherapy, anti-EGFR, retrospective study

**For citation:** Kuzmina ES, Fedyanin M, Lyadova MA, Fedorin DS, Polyanskiy MA, Parts SA, Pokataev IA, Galkin VN. Comparison of efficacy and safety of regorafenib and anti-EGFR targeted therapy in metastatic colorectal cancer: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):341–347. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202889

## Введение

Учитывая значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в терапии метастатического колоректального рака (мКРР), все большее число больных сохраняют хороший соматический статус после прогрессирования во 2-й линии терапии и нуждаются в назначении терапии 3-й линии [1]. Стандартом лечения 3-й линии в Российской Федерации считается регорафениб, показавший преимущество в общей выживаемости (ОВ) у больных мКРР после прогрессирования на оксалиплатине, иринотекане, антиангиогенных препаратах и EGFR-ингибиторах (при диком типе *RAS*) по сравнению с плацебо [2]. Однако небольшая эффективность и высокая токсичность регорафениба определяют необходимость поиска новых, более эффективных опций терапии 3-й линии. Как одна из них рассматривается возможность повторного назначения ранее

эффективных схем лечения [3, 4]. Наша группа уже проводила ретроспективное многоцентровое исследование по сравнению эффективности регорафениба и повторного назначения применявшихся ранее схем лечения. Мы не выявили отличий в ОВ у больных, получавших регорафениб или реинтродукцию в 3-й линии лечения. Однако выживаемость без прогрессирования (ВБП) была достоверно лучше в группе реинтродукции при меньшей токсичности [5]. Наличие опций, одинаково влияющих на ОВ, ставит вопрос о поиске подгрупп пациентов, которые выиграют от того или иного подхода. Известно, что при левосторонней локализации у пациентов с диким типом генов выживаемость выше в сравнении с правосторонней локализацией и/или мутациями в генах *RAS*, *BRAF*. Это, с одной стороны, определяет возможность получения пациентом большего числа линий терапии, ожидается эффективность при назначении

## Информация об авторах / Information about the authors

**Партс Сергей Адольфович** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 1350-6713

**Покатаев Илья Анатольевич** – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 7338-9428

**Галкин Всеволод Николаевич** – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 3148-4843

**Sergey A. Parts** – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0003-9954-4584

**Ilya A. Pokataev** – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0001-9864-3837

**Vsevolod N. Galkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0002-6619-6179

Таблица 1. Характеристика пациентов, n=51 Table 1. Patient's characteristics, n=51						
Показатель		ХТ с анти-EGFR, n=21		Регорафениб, n=30		p
		абс.	%	абс.	%	
Возраст (минимум–максимум; σ), лет		64 (48–92; 2)		60 (39–84; 2)		
Пол	женский	9	42,9	14	45,1	1,000
	мужской	12	57,0	16	54,9	
Показатель T	2	2	9,5	2	7,8	0,619
	3	9	42,9	10	37,3	
	4	10	47,6	18	54,9	
Показатель N	0	9	42,9	10	33,3	0,657
	1	9	42,9	13	43,3	
	2	3	14,3	7	23,3	
Показатель M	0	11	52,4	16	52,9	1,000
	1	10	47,6	14	47,1	
Удаление первичной опухоли	не выполнялось	2	9,5	6	20,0	0,445
	выполнялось	19	90,5	24	80,0	
Степень дифференцировки G	1	2	9,5	7	23,3	0,343
	2	18	85,7	20	66,7	
	3	1	4,8	3	10,0	
Адьювантная ХТ		9	42,9	13	43,3	1,000
Количество органов, пораженных метастазами на 3-й линии	1	6	28,6	5	16,7	0,579
	2	8	38,1	10	33,3	
	3	4	19,0	7	23,3	
	4	3	14,3	8	26,7	
Метастазы	в печень	18	85,7	20	66,7	0,193
	в легкие	15	71,4	17	56,7	0,381
	по брюшине	3	14,3	13	43,3	0,035
	в забрюшинные лимфоузлы	2	9,5	12	40,0	0,025
	в лимфоузлы средостения	1	4,8	4	13,3	0,391
	в кости	2	9,5	4	13,3	1,000
	в яичники	2	9,5	3	10,0	1,000
в головной мозг	1	4,8	2	6,7	1,000	
Локальный рецидив		1	4,8	5	16,7	0,381
Антиангиогенная терапия в 1 и 2-й линии		13	61,9	19	63,3	1,000
Анти-EGFR-антитела в 1 и 2-й линии		7	33,3	23	76,6	0,001
Не получали таргетную терапию в 1 и 2-й линии		5	23,8	1	3,3	0,070
Статус по шкале ECOG	0	5	23,8	3	10,0	0,466
	1	13	61,9	22	73,3	
	2	3	14,3	5	16,7	
	3	2	2,4	2	1,5	
Количество проведенных линий лечения	3	5	23,8	15	50,0	0,128
	4	7	33,3	19	30,0	
	5	9	42,9	6	20,0	

анти-EGFR-терапии, в том числе и реинтродукции. С другой стороны, длительный период метастатического заболевания и хороший функциональный статус являются предикторами длительного контроля болезни и при применении регорафениба. У пациентов с правосторонней локализацией опухоли и/или с мутациями в генах *RAS*, *BRAF* ситуация другая. Все это делает актуальным сравнение различных терапевтических подходов в 3-й линии лечения в отдельных подгруппах пациентов.

**Цель исследования** – сравнить эффективность и токсичность регорафениба и комбинации химиотерапии (ХТ)

с анти-EGFR (цетуксимаб/панитумумаб) в 3-й линии лечения пациентов с левосторонним мКРР с диким типом генов *RAS* и *BRAF*.

### Материалы и методы

Источником информации являлась проспективно ведущаяся база пациентов с метастатическим раком толстой кишки двух клиник России (Онкологический центр №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» г. Москвы, ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница» г. Салехарда).

Критериями включения в исследование были:

- пациенты с морфологически подтвержденным мКРР, которым проведено не менее трех линий терапии;
- дикий тип генов *RAS*, *BRAF*, левосторонняя локализация первичной опухоли;
- 3-я линия включала или регорафениб, или анти-EGFR-антитела;
- прогрессирование заболевания после применения фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана;
- представленные в первичной медицинской документации данные по основным прогностическим факторам.

Основным критерием эффективности стала ОВ, которая рассчитывалась с даты начала 3-й линии терапии до смерти или даты последнего наблюдения.

Вторичным критерием принята ВБП, которая рассчитывалась с даты начала 3-й линии до даты прогрессирования, смерти от любой причины или даты последнего наблюдения, если событие не отмечалось.

Дополнительными поисковыми задачами выделены:

- оценка частоты объективного эффекта (ОЭ) в группах терапии регорафенибом и повторного назначения анти-EGFR-антител;
- оценка токсичности проводимого лечения с точки зрения частоты развития и степени нежелательных явлений в группах с назначением ХТ в комбинации с анти-EGFR и регорафениба.

Мы проанализировали такие факторы прогноза, как возраст, пол, соматический статус по шкале ECOG, показатели оценки первичной опухоли – Т, регионарных лимфатических узлов – N, отдаленных метастазов – М, локализация метастазов, количество метастатических локусов, наличие в анамнезе адьювантной ХТ, удаление первичного опухолевого очага, хирургическое лечение метастазов.

Статистическая гипотеза не предполагалась, учитывая ретроспективный характер сбора данных и поисковый характер работы. Для расчета выживаемости применялся метод Каплана–Мейера. В зависимости от статистической ситуации сравнение групп больных по выживаемости проводили с помощью Log Rank теста, теста Breslow–Wilcoxon, Tarone–Ware или с помощью Cox-анализа. Для сравнения малых групп использовали  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Статистический анализ произведен с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM SPSS Statistics v. 20).

## Результаты

Критериям включения соответствовал 51 пациент: 30 пациентов, которым в 3-й линии проводили терапию регорафенибом, и 21 пациент, которым в качестве 3-й линии назначали анти-EGFR-антитела. В последней группе всем пациентам проводили терапию в комбинации с химиопрепаратами. Как видно из табл. 1, группы не отличались по основным прогностическим признакам. Однако в группе регорафениба большее число пациентов имели метастазы по брюшине ( $p=0,035$ ) и в забрюшинные лимфоузлы ( $p=0,025$ ).

Группы не различались по частоте назначения анти-VEGF в 1 и/или 2-й линии ( $p=1,0$ ). Однако различия по частоте назначения анти-EGFR-антител в 1 или 2-й линии были значимыми между группами: в группе регорафениба 23 (76,6%) пациента получали анти-EGFR в 1 или 2-й линии, в группе анти-EGFR только 7 (33,3%) пациентов ( $p=0,001$ ), 14 пациентов получали анти-EGFR-антитела впервые. В группе регорафениба только 1 (3,3%) пациент не получал таргетную терапию в 1 и 2-й линии лечения против 5 (23,8%) пациентов в группе с анти-EGFR-антителами в 3-й линии. В 3-й линии лечения совместно с анти-EGFR-антителами 7 (33,3%) пациентов получали режим FOLFOX, по 5 (23,8%) пациентов – режим de Gramont и иринотекан, 4 (19,0%) пациента – режим FOLFIRI (рис. 1, 2).

На 4-ю линию лечения перешли 16 (53,3%) пациентов из группы регорафениба и 15 (71,4%) из группы с анти-EGFR-антителами. Из группы с анти-EGFR 7 (46,7%) пациентов получали в 4-й линии комбинацию ХТ с анти-VEGF-антителами

Рис. 1. Последовательность лечения в группе анти-EGFR 3-й линии.  
Fig. 1. The treatment sequence in the 3-line anti-EGFR group.

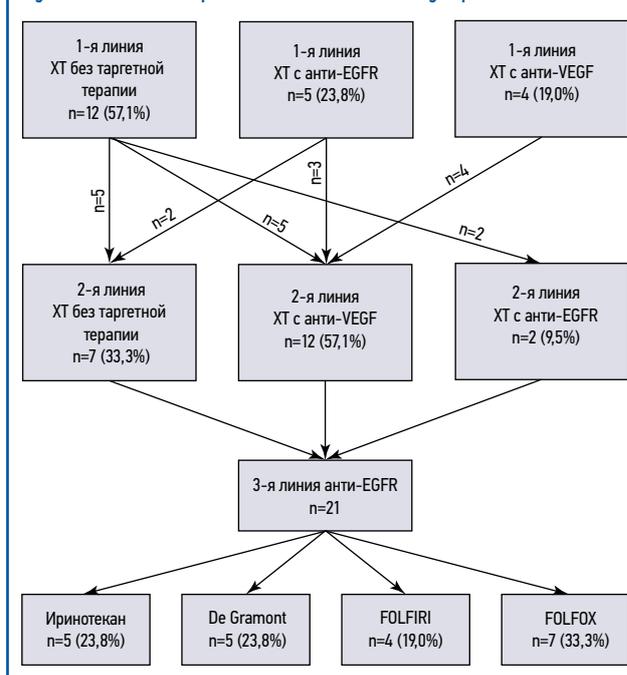
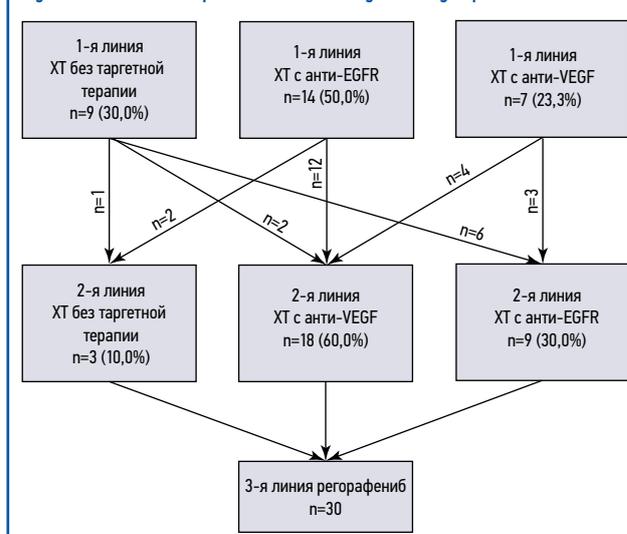


Рис. 2. Последовательность лечения в группе регорафениба в 3-й линии.  
Fig. 2. The treatment sequence in the 3-line regorafenib group.



(бевацизумаб/афлиберцепт), 3 (20,0%) пациента продолжили получать анти-EGFR с ХТ, 5 (33,3%) пациентов получили терапию регорафенибом. В группе регорафениба 9 (56,2%) пациентов получили комбинацию ХТ с анти-VEGF-антителами, 4 (25,0%) пациента получили комбинацию анти-EGFR с ХТ, 3 (18,8%) пациента – только ХТ; рис. 3.

Медиана ОВ в группе ХТ в комбинации с анти-EGFR составила 21 мес (ДИ 9,0–32,9 мес), в группе регорафениба – 10 мес (ДИ 2,4–17,5 мес); рис. 4. Однако статистической значимости в разнице ОВ между группами не отмечено:  $p=0,1$  по Log Rank (Mantel–Cox);  $p=0,2$  по Breslow–Wilcoxon;  $p=0,3$  по Tarone–Ware.

ВБП была выше в группе ХТ с анти-EGFR (6 мес, ДИ 3,8–8,2 мес), чем в группе регорафениба (3 мес, ДИ 1,2–4,7 мес;  $p=0,05$  по Breslow–Wilcoxon); рис. 5.

ОЭ на терапии 3-й линии описан у 12 (57,1%) пациентов в группе реинтродукции ХТ с анти-EGFR, в группе регорафениба значимо реже – у 3 (10,0%) пациентов ( $\chi^2=12,7$ ,  $df=1$ ;  $p=0,001$ ).

Токсичность лекарственной терапии всех степеней в 3-й линии лечения описана у 36 (70,5%) пациентов; в группе

Рис. 3. Последовательность лечения в 4-й линии в обеих группах.  
Fig. 3. The sequence of treatment in 4 lines in both groups.

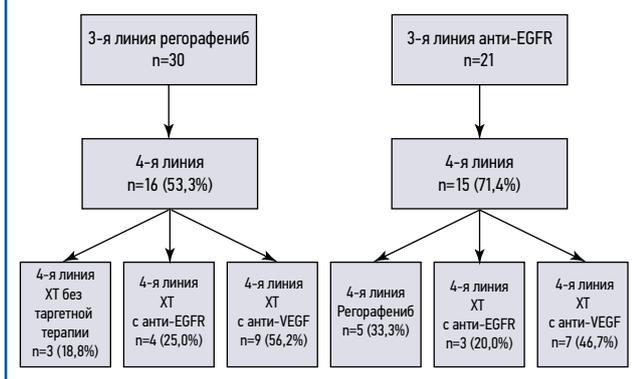


Рис. 4. Общая выживаемость.  
Fig. 4. Overall survival.

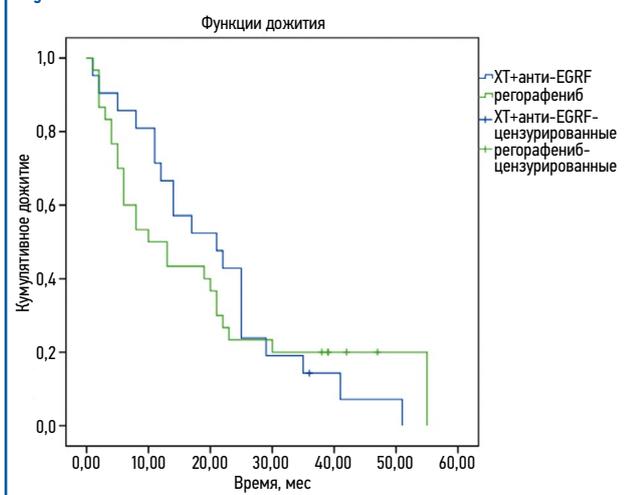
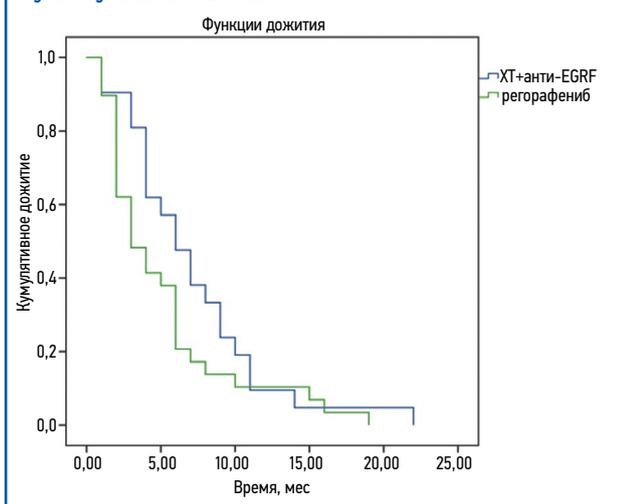


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования.  
Fig. 5. Progression-free survival.



регорafenиба – у 25 (83,3%) пациентов, тогда как в группе реинтродукции ХТ с анти-EGFR значимо реже – у 11 (52,4%) пациентов ( $p=0,01$ ); табл. 2. Наиболее часто в группе регорafenиба отмечена артериальная гипертензия всех степеней и астения (табл. 3).

**Обсуждение**

Мы показали преимущество в ВБП при назначении комбинации ХТ с анти-EGFR перед регорafenибом в 3-й линии лечения левостороннего мКРП с диким типом генов *RAS* и *BRAF* ( $p=0,05$ ) при значимо меньшей токсичности ( $p=0,01$ ).

Таблица 2. Осложнения на фоне реинтродукции ХТ с анти-EGFR и терапии регорafenибом  
Table 2. Complications associated with rechallenge of chemotherapy with anti-EGFR or regorafenib

Осложнения	Повторное назначение ХТ с анти-EGFR, n=21		Регорafenиб, n=30		p	
	абс.	%	абс.	%		
Токсичность	1–2-й степени	9	42,9	20	66,7	0,150
	3–4-й степени	3	14,3	5	16,7	1,000
	Все степени	12	57,1	25	83,3	0,010

Отличия в ОВ между группами носили нумерический характер и не были статистически значимы ( $p=0,1$  по Log Rank), вероятно, за счет последующих линий лечения. Процент перехода пациентов на 4-ю линию лечения достаточно высокий: 53,3% в группе регорafenиба, 71,4% в группе с анти-EGFR. В группе регорafenиба 81,2% пациентов из перешедших на 4-ю линию получали комбинацию ХТ с таргетной терапией. В группе анти-EGFR 33,3% пациентов, перешедших на 4-ю линию, получали регорafenиб, комбинацию ХТ с таргетной терапией – 66,7%.

Таким образом, в исследовании 4 пациента из группы регорafenиба перешли на анти-EGFR-антитела в 4-й линии и 5 пациентов из группы анти-EGFR в 3-й линии – на регорafenиб в 4-й. В рандомизированном исследовании II фазы REVERSE сравнивались эффективность и безопасность назначения в 3-й линии регорafenиба с последующим переходом на иринотекан + цетуксимаб и обратной последовательности для лечения пациентов с мКРП с диким типом гена *KRAS*, ранее получавших лечение оксалиплатином, иринотеканом и фторпиримидинами. Включенные в исследование пациенты ( $n=101$ ) рандомизированы 1:1 в группу последовательного лечения регорafenибом с последующим лечением цетуксимабом ± иринотеканом [экспериментальная (RC) группа] либо в группу последовательного лечения цетуксимабом ± иринотеканом с последующим переходом на регорafenиб [контрольная группа (CR)]. Медиана ОВ была выше в группе RC и составила 17,4 мес против 11,6 мес в контрольной группе (ОР 0,61, 95% ДИ 0,39–0,96;  $p=0,0293$ ). Медиана ВБП в 1-й группе составила 2,4 мес в группе RC и 4,2 мес в группе CR (ОР 0,97, 95% ДИ 0,62–1,54;  $p=0,91$ ), ВБП во 2-й группе составила 5,2 мес в группе RC и 1,8 мес в группе CR (ОР 0,29, 95% ДИ 0,17–0,50;  $p<0,0001$ ). Медиана ВБП на протяжении всего последовательного лечения составила 9,0 мес в группе RC и 7,1 мес в группе CR (ОР 0,55, 95% ДИ 0,34–0,90;  $p=0,015$ ). Таким образом, в данном исследовании экспериментальная последовательность продемонстрировала преимущество перед назначением анти-EGFR в 3-й линии с последующим переходом на регорafenиб [6].

Похожая работа представлена на постерной сессии ASCO в 2020 г. Авторы провели ретроспективный анализ лечения пациентов с мКРП в 3-й линии для сравнения эффективности комбинации ХТ и анти-EGFR с регорafenибом или TAS-102. Все включенные в исследование пациенты имели дикий тип генов *RAS* и *BRAF* и были стратифицированы по стороне локализации первичной опухоли. В результате анализа показано, что пациенты с правосторонней локализацией первичной опухоли не выигрывали от назначения ХТ и анти-EGFR по сравнению с регорafenибом или TAS-102 по ОВ – 9,3 мес против 9,2 мес (ОР 0,83, 95% ДИ 0,30–2,26;  $p=0,696$ ), ВБП – 3,5 мес против 3,8 мес (ОР 1,4, 95% ДИ 0,53–3,75;  $p=0,49$ ) и частоте ОЭ (11% против 10%;  $p=0,99$ ). В группе пациентов с левосторонним мКРП получены значимые отличия в ОВ – 15,2 мес против 11 мес (ОР 0,58, 95% ДИ 0,31–1,08;  $p=0,0428$ ) и ВБП – 7,3 мес против 3,6 мес (ОР 0,47, 95% ДИ 0,26–0,85;  $p=0,0028$ ) в пользу повторного назначения ХТ и анти-EGFR. Частота ОЭ, как и в нашем исследовании, была значимо выше в группе реинтродукции ХТ и анти-EGFR (43% против 0%;  $p<0,0001$ ) [7].

Таблица 3. Виды осложнений на фоне реинтродукции ХТ с анти-EGFR и терапии регорафенибом  
Table 3. Types of complications associated with rechallenge of chemotherapy with anti-EGFR or regorafenib

Осложнения		Повторное назначение ХТ с анти-EGFR, n=21		Регорафениб, n=30		p
		абс.	%	абс.	%	
Кожная токсичность	I–II степени	6	26,6	5	16,7	0,327
	III–IV степени	1	4,8	1	3,3	1,000
	все степени	7	23,3	7	33,3	0,529
Диарея	I–II степени	1	4,8	1	3,3	1,000
	III–IV степени	0	–	1	3,3	1,000
	все степени	1	4,8	2	6,7	1,000
Нейтропения	I–II степени	1	4,8	0	–	0,412
	III–IV степени	0	–	0	–	–
	все степени	1	4,8	0	–	0,412
Тромбоцитопения	I–II степени	0	–	1	3,3	1,000
	III–IV степени	0	–	0	–	–
	все степени	0	–	1	3,3	1,000
Ладонно-подошвенный синдром	I–II степени	0	–	4	13,3	0,134
	III–IV степени	0	–	0	–	–
	все степени	0	–	4	13,3	0,134
Неврологические	I–II степени	3	14,3	1	3,3	0,293
	III–IV степени	0	–	0	–	–
	все степени	3	14,3	1	3,3	0,293
Гепатотоксичность	I–II степени	0	–	0	–	–
	III–IV степени	1	4,8	0	–	0,412
	все степени	1	4,8	0	–	0,412
Артериальная гипертензия	I–II степени	1	4,8	7	23,3	0,119
	III–IV степени	0	–	2	6,7	0,506
	все степени	1	4,8	9	30	<b>0,034</b>
Анемия	I–II степени	0	–	2	6,7	0,506
	III–IV степени	0	–	0	–	–
	все степени	0	–	2	6,7	0,506
Тошнота	I–II степени	0	–	1	3,3	1,000
	III–IV степени	0	–	0	–	–
	все степени	0	–	1	3,3	1,000
Астения	I–II степени	0	–	8	26,7	<b>0,015</b>
	III–IV степени	1	4,8	0	–	0,412
	все степени	1	4,8	13	43,3	<b>0,003</b>
Стоматит	I–II степени	1	4,8	1	3,3	1,000
	III–IV степени	0	–	0	–	–
	все степени	1	4,8	1	3,3	1,000

При назначении анти-EGFR-антител в 3-й линии лечения на их эффективность могут оказывать влияние факторы, связанные с предшествующей терапией, например назначение анти-VEGF (бевацизумаба/афлиберцепта) во 2-й линии. В рандомизированном исследовании III фазы ASPЕCCT, сравнивавшем эффективность и безопасность панитумумаба и цетуксимаба в качестве 3-й линии лечения химиорефрактерного мКРР с диким типом гена KRAS, не выявлено отличий между группами в ОВ – 10,2 мес в группе панитумумаба и 9,9 мес в группе цетуксимаба (ОР 0,94) – и в ВВП – 4,2 и 4,4 мес соответственно (ОР 0,98). Однако в подгрупповом анализе показано, что пациенты, ранее получавшие лечение бевацизумабом, выигрывали в ОВ – медиана 11,3 мес против 9,8 мес (ОР 0,75, 95% ДИ 0,58–0,97) – и в ВВП – 4,7 мес против 3,2 мес (ОР 0,85, 95% ДИ 0,66–1,08) – от назначения панитумумаба в 3-й линии лечения по сравнению с цетуксимабом [8].

Рандомизированное исследование II фазы WJOG6510G сравнивало эффективность и безопасность панитумумаба и цетуксимаба в 3-й линии лечения пациентов с мКРР с диким типом гена KRAS, рефрактерных к фторпиримидинам, иринотекану и оксалиплатину, на этот раз в комбинации с иринотеканом. В исследовании показано, что панитумумаб не уступает в эффективности цетуксимабу: медиана ВВП составила 5,42 мес в группе панитумумаба и 4,27 мес в группе цетуксимаба (ОР 0,64, 95% ДИ 0,44–0,94;  $p < 0,001$  для не меньшей эффективности;  $p = 0,058$  для превосходства), медиана ОВ составила 14,85 и 11,53 мес (ОР 0,66, 95% ДИ 0,44–1,00;  $p = 0,05$  для превосходства) соответственно. Примечательно, что 97% пациентов, включенных в данное исследование, ранее были предлечены бевацизумабом [9]. В нашем исследовании 12 (57,1%) пациентов в группе анти-EGFR в 3-й линии предлечены анти-VEGF во 2-й линии, 4 (19,0%) пациента получали анти-VEGF-терапию

последовательно в 1 и 2-й линии (см. рис. 1). В 3-й линии лечения в группе анти-EGFR 14 (66,6%) пациентов получали панитумумаб, 7 (33,4%) пациентов – цетуксимаб.

В 2020 г. опубликованы результаты метаанализа исследований терапии мКРП 3-й линии, в котором показано, что панитумумаб (ОР 0,534) и цетуксимаб (ОР 0,550) имели большее превосходство над плацебо по сравнению с регорафенибом (ОР 0,634) и TAS-102 (ОР 0,651) при назначении в качестве терапии 3-й линии у пациентов с диким типом генов RAS [10].

В нашем исследовании часть пациентов с левосторонним мКРП получала анти-EGFR-антитела в 3-й линии впервые. Мы выделили в каждой группе пациентов, получавших терапию анти-EGFR в 1 или 2-й линии лечения, чтобы сравнить эффективность реинтродукции и регорафениба в 3-й линии лечения. В группе регорафениба анти-EGFR-антитела получали 23 пациента, в группе анти-EGFR 3-й линии – 7 пациентов. Медиана ОВ в группе реинтродукции анти-EGFR составила 25 мес (ДИ 14,5–35,2 мес), в группе регорафениба – 8 мес (ДИ 5,2–10,7 мес), отличие также носило нумерический характер;  $p=0,2$  по Log Rank (Mantel–Cox);  $p=0,1$  по Breslow–Wilcoxon;  $p=0,1$  по Tarone–Ware. Медиана ВВП в группе реинтродукции анти-EGFR-антител составила 8 мес (ДИ 5,4–10,5 мес) против 3 мес в группе регорафениба [ДИ 1,4–4,5 мес;  $p=0,5$  по Log Rank (Mantel–Cox);  $p=0,2$  по Breslow–Wilcoxon;  $p=0,3$  по Tarone–Ware]. ОЭ от лечения достигнут у 71,4% ( $n=5$ ) пациентов в группе реинтродукции анти-EGFR против 13,0% ( $n=3$ ) в группе регорафениба ( $p=0,007$ ).

Недостатком нашего исследования является его ретроспективный характер и небольшая мощность. Следует отметить, что довольно большой процент пациентов в группе анти-EGFR-антител получали их впервые в 3-й линии лечения – 14 (66%) пациентов. Мы не получили статистически значимых отличий по ОВ между группами еще и потому, что пациенты в группе регорафениба в большем проценте случаев получали таргетную терапию в 1 и 2-й линии, в 4-й линии лечения 33,3% пациентов из группы анти-EGFR перешли на регорафениб, тогда как в группе регорафениба 81,2% пациентов получали таргетную терапию в 4-й линии.

Для определения последовательности лечения и выбора терапии 3-й линии у пациентов с левосторонним мКРП, с диким типом генов RAS, BRAF необходимо проведение рандомизированного исследования.

## Заключение

ОВ у больных левосторонним мКРП с диким типом генов RAS и BRAF, получавших реинтродукцию комбинации ХТ с анти-EGFR в 3-й линии лечения, была выше, чем в группе регорафениба. Однако отличие не было статистически значимо. ВВП и частота ОЭ в группе ХТ с анти-EGFR достоверно выше. Токсичность в группе регорафениба значимо выше, чем в группе ХТ с анти-EGFR. Полученные данные могут стать основой для инициации более крупного исследования и учитываться при выборе лекарственной терапии 3-й линии.

**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: Е.С. Кузьмина, М.Ю. Федянин – написание текста статьи, статистическая обработка; М.А. Лядова, Д.С. Федоринов, М.А. Полянский, С.А. Паркс, И.А. Покатаев, В.Н. Галкин – сбор и обработка материалов, редактирование 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: E.S. Kuzmina, M. Fedyanin – writing the text of the article, statistical processing; M.A. Lyadova, D.S. Fedorin, M.A. Polyanskiy, S.A. Parts, I.A. Pokataev, V.N. Galkin – data collecting and processing, editing the text of the article.

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

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

**Информированное согласие на публикацию.** 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

- Shinozaki E, Makiyama A, Kagawa Y, et al. Treatment sequences of patients with advanced colorectal cancer and use of second-line FOLFIRI with antiangiogenic drugs in Japan: A retrospective observational study using an administrative database. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246160. DOI:10.1371/journal.pone.0246160
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al.; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303–12. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61900-X
- Calegari MA, Zurlo IV, Di Stefano B, et al. FOLFOX rechallenge versus regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: A retrospective analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(Suppl. 4):669. DOI:10.1200/JCO.2019.37.4\_suppl.669
- Köstek O, Насиоğlu MB, Sakin A, et al. Regorafenib or rechallenge chemotherapy: which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(1):115–22. DOI:10.1007/s00280-018-3713-6
- Кузьмина Е.С., Федянин М.Ю., Решетов И.В., и др. Сравнение эффективности и безопасности терапии регорафенибом и реинтродукции химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки – результаты ретроспективного многоцентрового исследования. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(4):34–43 [Kuzmina ES, Fedyanin MYu, Reshetov IV, et al. Efficacy and toxicity of regorafenib compared to reintroduction of chemotherapy in metastatic colon cancer: retrospective multicenter study. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(4):34–43 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2023-22-4-34-43
- Shitara K, Yamanaka T, Denda T, et al. REVERSE: a randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2019;30(2):259–65. DOI:10.1093/annonc/mdy526
- Salvatore L, Bensi M, Vivolo R, et al. Efficacy of third-line anti-EGFR-based treatment versus regorafenib or trifluridine/tipiracil according to primary tumor site in RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer patients. *Front Oncol*. 2023;13:1125013. DOI:10.3389/fonc.2023.1125013
- Price T, Kim TW, Li J, et al. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECTT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2016;68:51–9. DOI:10.1016/j.ejca.2016.08.010
- Sakai D, Taniguchi H, Sugimoto N, et al. Randomised phase II study of panitumumab plus irinotecan versus cetuximab plus irinotecan in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin (WJOG 6510G). *Eur J Cancer*. 2020;135:11–21. DOI:10.1016/j.ejca.2020.04.014
- Casadei-Gardini A, Vagheggin A, Gelsomino F, et al. Is There an Optimal Choice in Refractory Colorectal Cancer? A Network Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(2):82–90.e9. DOI:10.1016/j.clcc.2019.10.001

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024

# Современные подходы к оценке ответа рака прямой кишки на неoadъювантное лечение

А.Е. Орлов<sup>1,2</sup>, О.И. Каганов<sup>1,2</sup>, С.А. Фролов<sup>✉1,2</sup>, Н.В. Блинов<sup>1</sup>, Н.Б. Окулевич<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

## Аннотация

Совершенствование мультидисциплинарного подхода к лечению рака прямой кишки (РПК) на протяжении последних лет привело к тому, что в специализированных высокопотоковых онкологических клиниках удается достигать полного патоморфологического ответа на неoadъювантную терапию у 1/3 больных. Появление новых знаний о развитии опухолевого патоморфоза и накопление клинического опыта открывают перспективы более широкого использования органосберегающего подхода. Безусловно, принятие такого ответственного стратегического решения требует надежных и эффективных инструментов для прогнозирования и диагностики полного ответа опухоли на лечение. Обзор литературы посвящен методам оценки ответа опухоли на лечение у больных с диагнозом РПК. Представлен взгляд на проблему с позиции современных методов медицинской визуализации, молекулярных и генетических исследований, изучения особенностей иммунного ответа, новых клинических данных. Новые данные могут лечь в основу новых алгоритмов селекции больных для персонализированных протоколов лечения РПК, тем самым улучшив отдаленные результаты и качество жизни больных.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, полный патоморфологический ответ, неoadъювантное лечение, обзор

**Для цитирования:** Орлов А.Е., Каганов О.И., Фролов С.А., Блинов Н.В., Окулевич Н.Б. Современные подходы к оценке ответа рака прямой кишки на неoadъювантное лечение. Современная Онкология. 2024;26(3):348–352. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202760

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

# Current technologies of response assessment in rectal cancer after neoadjuvant treatment: A review

Andrey E. Orlov<sup>1,2</sup>, Oleg I. Kaganov<sup>1,2</sup>, Sergey A. Frolov<sup>✉1,2</sup>, Nikita V. Blinov<sup>1</sup>, Nikita B. Okulevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary, Samara, Russia;

<sup>2</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

## Abstract

Improvement of the multidisciplinary approach to the treatment of rectal cancer over recent years has led to the fact that in specialized high-volume oncology clinics it is possible to achieve a complete pathomorphological response to neoadjuvant therapy in a third of patients. The emergence of new knowledge about the development of tumor complete response and the accumulation of clinical experience opens up possibility for the wider use of an organ-sparing approach. Undoubtedly, making such a critical strategic decision requires reliable and effective tools for complete response predicting. This review is devoted to methods for assessing tumor response in patients diagnosed with rectal cancer. A look at the problem is presented from the perspective of modern methods of medical imaging, molecular and genetic studies, the study of the characteristics of the immune response, and a new look at clinical data. New data can form the basis for new patient selection algorithms for personalized treatment protocols for rectal cancer, thereby improving long-term results and quality of life for patients.

**Keywords:** rectal cancer, complete pathological response, neoadjuvant treatment, review

**For citation:** Orlov AE, Kaganov OI, Frolov SA, Blinov NV, Okulevich NB. Current technologies of response assessment in rectal cancer after neoadjuvant treatment: A review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(3):348–352. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202760

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фролов Сергей Александрович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием абдоминальной онкологии ГБУЗ СОКОД, ассистент каф. онкологии ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: fro\_l\_ser@mail.ru; SPIN-код: 6341-0137

**Орлов Андрей Евгеньевич** – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ СОКОД, проф. каф. управления качеством в здравоохранении Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ. SPIN-код: 8902-5712

**Каганов Олег Игоревич** – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача ГБУЗ СОКОД, зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО СамГМУ. SPIN-код: 2705-4187

**Блинов Никита Вячеславович** – врач-онколог ГБУЗ СОКОД. SPIN-код: 7464-0877

**Окулевич Никита Борисович** – врач-онколог ГБУЗ СОКОД

✉ **Sergey A. Frolov** – Cand. Sci. (Med.), Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary, Samara State Medical University. E-mail: fro\_l\_ser@mail.ru; ORCID: 0009-0004-1194-3220

**Andrey E. Orlov** – D. Sci. (Med.), Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary, Samara State Medical University. ORCID: 0000-0003-4816-5333; Scopus ID: 57200567222

**Oleg I. Kaganov** – D. Sci. (Med.), Prof., Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary, Samara State Medical University. ORCID: 0000-0003-1765-6965

**Nikita V. Blinov** – oncologist, Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary. ORCID: 0000-0002-0018-4634

**Nikita B. Okulevich** – oncologist, Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary. ORCID: 0009-0007-3516-1284

## Введение

Парадигма в лечении рака прямой кишки (РПК) в течение последних двух десятилетий существенно изменилась благодаря внедрению мультидисциплинарного подхода и новым комбинациям лечебных опций: лучевой терапии (ЛТ), химиотерапии и хирургического лечения. Популяризация и стандартизация Биллом Хилдом тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ), активное внедрение этой методики в комбинации с предоперационной ЛТ позволили достигнуть уровня локальных рецидивов менее 10%, тогда как 30 лет назад частота рецидивов могла достигать 20–40% [1, 2]. В большинстве клинических рекомендаций профессиональных сообществ по всему миру стандартный протокол лечения РПК подразумевал проведение неоадьювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) с последующим выполнением хирургического вмешательства, а также адьювантной химиотерапии при выявлении негативных факторов прогноза [3–5]. В последних клинических исследованиях RAPIDO и PRODIGE23 показано, что смещение лекарственной терапии на этап до начала проведения ХЛТ или после него может улучшить безрецидивную выживаемость [6, 7]. Таким образом, свое развитие получила концепция тотальной неоадьювантной терапии, позволяющая существенно повысить вероятность полного ответа опухоли на лечение. Так, традиционная ХЛТ позволяет достичь около 15% полных патоморфологических ответов [8, 9], в то время как интенсификация системного компонента в неоадьювантном режиме позволяет удвоить эту цифру, что свидетельствует о том, что у 30% пациентов можно обсуждать органосберегающий подход или даже наблюдательно-выжидательную тактику [6, 7]. В литературе активно обсуждается вопрос отказа от радикального хирургического лечения у больных с хорошим ответом на ХЛТ, однако результаты такого подхода в настоящее время противоречивы [10, 11]. Отказ от хирургического лечения может оказаться отличной опцией для пожилых пациентов, больных с сопутствующей патологией. Кроме того, нельзя не учитывать мнение пациента по этому вопросу. Даже в эру малоинвазивной высокотехнологичной хирургии частота послеоперационных осложнений может достигать 40%, доля инфекций области хирургического вмешательства – 13–20% [12]. Функциональные послеоперационные осложнения, такие как нарушения мочеполевой функции, синдром низкой передней резекции, наряду с необходимостью формирования кишечной стомы, существенно ухудшают качество жизни пациентов [13]. Революционным и многообещающим представляется подход watch and wait, требующий высокого профессионального уровня и ответственности мультидисциплинарной команды, а также вовлеченности и комплаентности пациента. В этой связи чрезвычайно важным является тщательное обследование больного на этапе стадирования опухоли, а также прецизионная оценка ответа опухоли на лечение. Обзор литературы посвящен современным методам оценки ответа опухоли на лечение у больных с диагнозом РПК.

## Современный взгляд на перспективы органосберегающего подхода у больных РПК

Несмотря на достаточно высокий уровень развития технологий медицинской визуализации, проблема констатации полного ответа на неоадьювантное лечение остается сложной и нерешенной. В качестве возможного варианта сохранения органа обсуждается возможность локального иссечения опухоли, в том числе в случае сомнений в ее полном ответе на ХЛТ [9]. Основным аргументом сторонников локального иссечения опухоли заключается в том, что эта методика позволяет получить истинные данные о патоморфозе опухоли. Приверженцы подхода watch and wait опираются на менее точные клинические и инструментальные данные. Так, получив заключение патолога об отсутствии полного ответа, как правило, принимается решение о выполнении ТМЭ. Однако в исследованиях, посвященных выжидательной стратегии, убедительно показано, что пролонгация сроков наблюдения приводит к тому, что «почти полный» ответ через несколько недель может превратиться в полный ответ. Конечно, безопасность пациента требует стандартизованного комплекса

обследований в динамике. Еще одним недостатком локального иссечения является тот факт, что в случае выполнения данного вмешательства и принятия решения о дальнейшем наблюдении оценка результатов эндоскопического исследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) будет существенно затруднена вследствие послеоперационных изменений, что может усложнить своевременную диагностику рецидива опухоли. Кроме этого, выполнение радикального хирургического вмешательства после ранее выполненного локального иссечения опухоли может быть связано с техническими трудностями в выполнении сфинктеросохраняющей операции, что вынудит хирурга выполнить брюшно-промежностную экстирпацию и сформировать постоянную стому.

Безусловно, важно не забывать о том, что при констатации клинически полного ответа не исключается наличие опухолевых клеток в организме пациента, которые не могут быть детектированы традиционными методами медицинской визуализации. Такая ситуация требует разработки соответствующего подхода к диагностике и лечению [14–16].

Одним из основных слабых моментов при принятии решения о сохранении прямой кишки у больных с хорошим ответом опухоли на лечение является риск оставления пораженных лимфатических узлов в мезоректальной клетчатке. В исследовании GRECCAR 2 сравнивали результаты локального иссечения и ТМЭ у больных с хорошим ответом на ХЛТ. Показано, что при радикальной операции при стадии pT1 не выявлено метастатических регионарных лимфоузлов, при pT2-опухолях метастазы выявлены в 8% случаев, а при pT3 – в 40% наблюдений [17]. Несмотря на это, при изучении отдаленных результатов показана безопасность органосберегающего подхода. Так, не выявлено различий в 5-летней общей выживаемости (84 и 82%), безрецидивной выживаемости (70 и 72%) при сравнении групп локального иссечения опухоли и ТМЭ. Выполнение ТМЭ после локального иссечения опухоли сопровождалось большим количеством осложнений, чем выполнение ТМЭ на I этапе. При изучении качества жизни больных показано, что при pT0 и pT1 выполнение локального иссечения сопровождается лучшим качеством жизни, чем выполнение ТМЭ. В исследовании GRECCAR 2 показано, что польза от локального иссечения опухоли для диагностики опухолевого ответа сомнительна, для определения стратегии лечения больного необходима экспертная неинвазивная оценка ответа на лечение.

При сравнении группы больных с клинически полным ответом на неоадьювантную терапию, которых лечили в рамках стратегии watch and wait, с группой пациентов с полным ответом, которым выполнено радикальное хирургическое вмешательство, значимых различий в общей выживаемости и канцерспецифической выживаемости не выявлено. В метаанализе, включавшем 23 клинических исследования и 867 пациентов, показано, что в течение 2 лет локальный повторный рост опухоли диагностирован у 15,7% больных [18]. Интересно, что независимо от метода лечения в 67% случаев опухоль до начала лечения имела стадию T3, а в 52% случаев пациенты имели пораженные регионарные лимфатические узлы. Следовательно, можно сделать вывод, что на возможность сохранения органа большее влияние оказывает вероятность наступления полного клинического ответа, а не запущенность изначальной стадии заболевания [19]. В исследовании A. Arezzo и соавт. показано, что среди различных изученных факторов прогноза развития рецидива опухоли после ХЛТ именно данные повторного стадирования опухоли предсказывают общую выживаемость надежнее, чем данные стадирования опухоли до начала лечения [14].

## Оценка опухолевого ответа на неоадьювантное лечение

В работах A. Habr-Gama и соавт. показано, что суждение о наличии клинически полного ответа опухоли на ЛТ следует основывать на данных пальцевого исследования прямой кишки и ректоскопии. В дальнейшем к суррогатам полного ответа стали относить побеление слизистой прямой кишки,

наличие телеангиоэктазий, фиброза. При наличии язвы или участка стенозированной прямой кишки следует думать о неполном ответе [20].

Интересная работа, посвященная количественной флюоресцентной эндоскопии и ее возможностям в оценке ответа опухоли прямой кишки на ХЛТ, опубликована J. Tjalma и соавт. в 2020 г. Технология заключается во внутривенном введении препарата на основе бевацизумаба, меченного молекулами вещества, способного к флюоресценции при осмотре в инфракрасном свете. Препарат накапливается избирательно в опухоли, и через 2–3 дня при выполнении ректоскопии выполняется количественная оценка интенсивности накопления препарата. Пилотное исследование демонстрирует оптимистичные данные об эффективности методики в оценке опухолевого ответа [21].

Конечно, полный клинический ответ не всегда подтверждается при патоморфологическом аудите препарата. В работе K. Vuјko и соавт. показано, что при изучении патологами препаратов прямой кишки пациентов, у которых диагностирован клинически полный ответ на ХЛТ, в 37,5% случаев выявлялась опухолевая ткань. Более того, полный патоморфологический ответ констатирован у 33% больных, которые клинически были расценены как пациенты с плохим ответом на ХЛТ [22].

Это еще раз свидетельствует о том, что ответственный вопрос оценки ответа опухоли на лечение требует комплексного подхода и участия хорошо обученной мультидисциплинарной команды.

### Современные возможности методов медицинской визуализации

В литературе, доступной для анализа, среди методов медицинской визуализации, вносящих наиболее весомый вклад в диагностику ответа опухоли на неoadъювантное лечение, особого внимания заслуживают МРТ малого таза и позитронно-эмиссионная томография. С практической точки зрения наиболее удобна в использовании шкала оценки ответа опухоли mTRG, продемонстрировавшая хорошую корреляцию с данными патогистологической оценки опухолевого ответа [23]. Повысить чувствительность этого метода может использование анализа в динамике диффузно-взвешенных изображений [24]. A. Nabr-Gama и соавт., G. Cascini и соавт. в своих исследованиях демонстрируют оптимистичные данные о возможностях комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии для прогнозирования ответа опухоли на ХЛТ. Так, показано, что интенсивность максимального накопления радиофармпрепарата в опухоли  $SUV_{max}$  до и после проведения терапии может хорошо коррелировать с выявлением больных с полным опухолевым ответом [24, 25]. В исследовании Европейского общества колоректологов (ESCP) в 2017 г., в которое были включены более 2500 пациентов, показано, что использование для рестадирования только МРТ привело к занижению стадии у 13% больных и к необоснованному завышению стадии у 34% пациентов [26]. Это еще раз говорит о том, что надежная оценка ответа опухоли на лечение не может основываться на результатах одного метода исследования и должна осуществляться хорошо обученной междисциплинарной командой. Особого внимания заслуживают сроки выполнения исследований для оценки опухолевого ответа. Имеющие наиболее обширный опыт по этой проблеме исследователи из Бразилии рекомендуют существовать пролонгировать выжидательный этап с 6–8 нед в ранних исследованиях до 12 нед в последних публикациях. Показано, что удлинение сроков наблюдения за больным после проведения ХЛТ позволяет в большем количестве наблюдений достичь полного ответа [20].

### Значение молекулярных предикторов опухолевого ответа

Изучение биологических маркеров – предикторов ответа опухоли на ХЛТ, молекулярной или клеточной природы, является активным полем научных изысканий. Раково-

эмбриональный антиген (РЭА) – наиболее хорошо известный и изученный биомаркер для определения прогноза и мониторинга заболевания в процессе комплексного лечения. В нескольких исследованиях показано, что низкий уровень РЭА на этапе стадирования является предиктором хорошего ответа опухоли на ХЛТ [27, 28]. В качестве порогового значения авторы указывают уровень РЭА до ХЛТ 3–5 нг/мл. Логично предположить, что использовать РЭА в качестве инструмента для прогнозирования опухолевого ответа вряд ли возможно, так как при локализованных стадиях РПК редко отмечается повышение концентрации этого маркера в системном кровотоке. Поэтому РЭА используется для наблюдения за пациентами и ранней диагностики прогрессии заболевания.

В литературе обсуждаются маркеры системного воспаления в качестве предикторов опухолевого ответа на ХЛТ. Так, в исследовании J. Lee и соавт. показана связь повышенного уровня фибриногена с хорошим опухолевым ответом на неoadъювантную терапию [29]. Часто выявляемый у онкологических больных тромбоцитоз является предиктором плохого ответа опухоли на ХЛТ. Аналогичное прогностическое значение имеет выявление лейкоцитоза до начала терапии [30, 31]. Интересно, что выявление индуцированной лечением лейкоцитоза может быть связано с улучшением общей и безрецидивной выживаемости. Изучалось также прогностическое значение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, которое оказалось негативным предиктором полного ответа опухоли на ХЛТ [32].

### Жидкостная биопсия – наиболее перспективный инструмент оценки опухолевого ответа

С определением циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) многие исследователи связывали определенные надежды при многих типах рака, в том числе при колоректальном раке [33]. ЦОК определялись в кровотоке в высокой концентрации у всех пациентов с метастатической болезнью и отсутствовали у здоровых лиц. Интересно, что количество ЦОК значительно снижалось у пациентов с хорошим ответом опухоли на ХЛТ [34]. Несмотря на такие обнадеживающие данные, ограничением использования этого маркера может быть низкая концентрация ЦОК в кровотоке, особенно при небольших опухолях [35]. Эту проблему можно преодолеть путем изучения других циркулирующих опухолевых элементов, таких как циркулирующая опухолевая ДНК (цДНК). В крови цДНК определяется в большей концентрации. Современное диагностическое оборудование позволяет выявлять и производить количественную оценку цДНК. Показано, что ее значительно снижение после проведения ХЛТ наблюдается у пациентов, демонстрировавших хороший опухолевый ответ [36, 37]. J. Tie и соавт. изучали уровень цДНК у больных РПК до лечения, после проведения ХЛТ, а также после проведения хирургического вмешательства, цДНК выявлена в 77, 8 и 12% случаев соответственно. Корреляции с вероятностью получения полного опухолевого ответа не выявлено. Однако показано, что выявленная цДНК после проведения ХЛТ является значимым предиктором системной прогрессии заболевания, более короткого безрецидивного периода и общей выживаемости [38]. В настоящее время определение цДНК представляется наиболее перспективным вариантом жидкостной биопсии как для оценки ответа опухоли на неoadъювантное лечение, так и для персонализации стратегии лечения больного, а также мониторинга заболевания. Возможности использования этого биомаркера в клинической практике изучены недостаточно, в частности в рамках подхода watch and wait.

### Генетические маркеры. Маркеры патологического иммунного ответа

В литературе широко обсуждается влияние генетических мутаций на опухолевый ответ на проведение ХЛТ. Изучение влияния мутации в гене TP53 привело исследователей к противоречивым результатам [39]. В метаанализе, включившем 30 клинических исследований и 1830 пациентов, показано, что

дикий тип гена *TP53* связан с хорошим ответом опухоли на неoadъювантное лечение [40]. В исследовании М. Chen и соавт., изучавших влияние генов *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, *PIK3CA* и *TP53* у 210 пациентов с диагнозом РПК, показано, что только мутация в гене *TP53* связана с плохим опухолевым ответом [41]. Активирующие мутации в 12 и 13 кодонах гена *KRAS* также оказались независимыми значимыми факторами прогноза плохого ответа на ХЛТ [42].

Помимо белка p53, стабильность генома обеспечивает и система репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair system). В ряде исследований изучалась роль микросателлитной нестабильности (microsatellite instability – MSI) в развитии опухолевого ответа на лечение. Планирование таких исследований имеет определенные сложности, потому что доля больных РПК с высоким уровнем MSI составляет 10–15%. Влияние на частоту выявления MSI оказывают также диагностические методы: полимеразная цепная реакция и иммуногистохимия. В большинстве исследований продемонстрировано, что практически все случаи полного ответа наблюдались у MSI-негативных опухолей [43]. М. Ми и соавт. и А. Серсек и соавт. показали возможность достижения полного ответа благодаря применению иммунотерапии у больных с MSI-позитивными опухолями [37, 44].

Бурное развитие иммунотерапии в клинической онкологии на протяжении последнего десятилетия привело к изучению иммунных биомаркеров. Среди наиболее обсуждаемых следует отметить уровень экспрессии PD-1 и PD-L1, мутационную опухолевую нагрузку, лимфоцитарную опухолевую инфильтрацию, хорошо коррелирующие с опухолевым ответом на проведение ХЛТ [45, 46].

## Заключение

Комплексная оценка опухолевого ответа позволит мультидисциплинарной команде подобрать наиболее эффективную стратегию лечения каждому больному с диагнозом РПК, обоснованно оценить перспективы органосберегающего подхода.

В основе правильного тактического решения всегда лежит компромисс между объективной оценкой риска локального и системного рецидива, ожидаемыми функциональными результатами, пожеланиями пациента. Современный подход не должен ограничиваться лишь констатацией изменений в объеме опухолевой массы. Необходимо учитывать кинетику биомаркеров, ассоциированных с опухолью и циркулирующих в крови, особенности иммунного ответа, варианты мутационно-генетического профиля опухоли. Внедрение таких перспективных биотехнологий в клиническую практику откроет новые возможности для персонализированного лечения онкологических больных.

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

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

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. 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

- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al.; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(9):638–46. DOI:10.1056/NEJMoa010580
- MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1993;341(8843):457–60. DOI:10.1016/0140-6736(93)90207-w
- Gérard JP, André T, Bibeau F, et al.; Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFEDO), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO). Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):359–67. DOI:10.1016/j.dld.2017.01.152
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1926–33. DOI:10.1200/JCO.2011.40.1836
- Bosset JF, Calais G, Daban A, et al.; EORTC Radiotherapy Group. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer*. 2004;40(2):219–24. DOI:10.1016/j.ejca.2003.09.032
- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al.; RAPIDO collaborative investigators. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):29–42. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30555-6. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021;22(2):e42. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30781-6
- Conroy T, Bosset J-F, Etienne P-L, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:702–15.
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy. *Trans Meeting Am Surg Assoc*. 2004;CXII:309–16.
- Rullier E, Perez RO. Surgery or a watch-and-wait approach for rectal cancer? *Lancet Oncol*. 2019;20:189–90.
- Gani C, Bonomo P, Zwirner K, et al. Organ preservation in rectal cancer – challenges and future strategies. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017;3:9–15.
- Glynn-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg*. 2012;99:897–909.
- Paun BC, Cassie S, MacLean AR, et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg*. 2010;251:807–18.
- Peeters KCMJ. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol*. 2005;23:6199–206.
- Arezzo A, Lo Secco G, Passera R, et al. Individual participant data pooled-analysis of risk factors for recurrence after neoadjuvant radiotherapy and transanal local excision of rectal cancer: the PARTLE study. *Tech Coloproctol*. 2019; 23:831–42.
- Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88:822–8.
- Fernandez LM, São Julião GP, Renehan AG, et al. The Risk of distant metastases in patients with clinical complete response managed by watch and wait after neoadjuvant therapy for rectal cancer: the influence of local regrowth in the International Watch and Wait Database. *Dis Colon Rectum*. 2023;66:41–9.
- Rullier E, Rouanet P, Tuech J-J, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:469–79.
- Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:501–13.

19. Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, et al. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(12):825-36. DOI:10.1016/S2468-1253(18)30301-7
20. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(12):1692-8. DOI:10.1007/DCR.0b013e3181f42b89
21. Tjalma JJJ, Koller M, Linssen MD, et al. Quantitative fluorescence endoscopy: an innovative endoscopy approach to evaluate neoadjuvant treatment response in locally advanced rectal cancer. *Gut*. 2020;69(3):406-10. DOI:10.1136/gutjnl-2019-319755
22. Bujko K, Kepka L, Michalski W, et al. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol*. 2006;80:4-12.
23. Patel UB, Brown G, Rutten H, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2842-52. DOI:10.1245/s10434-012-2309-3
24. Perez RO, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, et al. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation. *Cancer*. 2011;118:3501-11.
25. Cascini GL, Avallone A, Delrio P, et al. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med*. 2006;47:1241-8.
26. 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. Evaluating the incidence of pathologic complete response in current international rectal cancer practice: the barriers to widespread safe deferral of surgery. *Colorectal Dis*. 2018;20(Suppl. 6):58-68. DOI:10.1111/codi.14361
27. Lee JH, Kim SH, Jang HS, et al. Preoperative elevation of carcinoembryonic antigen predicts poor tumor response and frequent distant recurrence for patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision: a multi-institutional analysis in an Asian population. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28:511-7.
28. Park JW, Lim S-B, Kim DY, et al. Carcinoembryonic antigen as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:810-7.
29. Lee JH, Hyun JH, Kim DY, et al. The role of fibrinogen as a predictor in preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:209-15.
30. Policicchio A, Mercier J, Digkila A, et al. Platelet and neutrophil counts as predictive markers of neoadjuvant therapy efficacy in rectal cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2019;50:894-900.
31. Diefenhardt M, Hofheinz R-D, Martin D, et al. Leukocytosis and neutrophilia as independent prognostic immunological biomarkers for clinical outcome in the CAO/ARO/AIO-04 randomized phase 3 rectal cancer trial. *Int J Cancer*. 2019;145:2282-91.
32. Dudani S, Marginean H, Tang PA, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictive and prognostic markers in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation. *BMC Cancer*. 2019;19(1):664. DOI:10.1186/s12885-019-5892-x
33. Cabel L, Proudhon C, Gortais H, et al. Circulating tumor cells: clinical validity and utility. *Int J Clin Oncol*. 2017;22:421-30.
34. Sun W, Li G, Wan J, et al. Circulating tumor cells: a promising marker of predicting tumor response in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiation therapy. *Oncotarget*. 2016;7:69507-17.
35. Pan R-J, Hong H-J, Sun J, et al. Detection and clinical value of circulating tumor cells as an assisted prognostic marker in colorectal cancer patients. *CMAR*. 2021;13:4567-78.
36. Hasan S, Renz P, Wegner RE, et al. Microsatellite instability (MSI) as an independent predictor of pathologic complete response (PCR) in locally advanced rectal cancer: a National Cancer Database (NCDB) Analysis. *Ann Surg*. 2020;271:716-23.
37. Mi M, Ye C, Yuan Y. Neoadjuvant PD-1 blockade: a promising nonoperative strategy for mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):361. DOI:10.1038/s41392-022-01216-3
38. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Serial circulating tumour DNA analysis during multimodality treatment of locally advanced rectal cancer: a prospective biomarker study. *Gut*. 2019;68:663-71.
39. Vidal J, Casadevall D, Bellosillo B, et al. Clinical impact of presurgery circulating tumor DNA after total neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer: a biomarker study from the GEMCAD 1402 trial. *Clin Cancer Res*. 2021;27:2890-8.
40. Saw RPM, Morgan M, Koorey D, et al. p53, deleted in colorectal cancer gene, and thymidylate synthase as predictors of histopathologic response and survival in low, locally advanced rectal cancer treated with preoperative adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(2):192-202. DOI:10.1007/s10350-004-6524-2
41. Chen MB, Wu XY, Yu R, et al. P53 status as a predictive biomarker for patients receiving neoadjuvant radiation-based treatment: a meta-analysis in rectal cancer. *PLoS One*. 2012;7(9):e45388. DOI:10.1371/journal.pone.0045388
42. Sciafani F, Wilson SH, Cunningham D, et al. Analysis of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and TP53 mutations in a large prospective series of locally advanced rectal cancer patients. *Int J Cancer*. 2020;146:94-102.
43. Oh CR, Kim JE, Kang J, et al. Prognostic Value of the Microsatellite Instability Status in Patients With Stage II/III Rectal Cancer Following Upfront Surgery. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(4):e679-85. DOI:10.1016/j.clcc.2018.07.003
44. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(25):2363-76. DOI:10.1056/NEJMoa2201445
45. Zeitoun G, Sissy CE, Kirilovsky A, et al. The Immunoscore in the clinical practice of patients with colon and rectal cancers. *Chirurgia (Bucur)*. 2019;114:152-61.
46. El Sissy C, Kirilovsky A, Van den Eynde M, et al. A diagnostic biopsy-adapted Immunoscore predicts response to neoadjuvant treatment and selects patients with rectal cancer eligible for a watch-and-wait strategy. *Clin Cancer Res*. 2020;26:5198-207.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024

# Сравнительный анализ эффективности и безопасности комбинированной иммунотерапии и иммунотаргетной терапии в 1-й линии лечения распространенного почечно-клеточного рака: исследование реальной клинической практики

И.А. Покатаев<sup>✉1</sup>, О.А. Стативко<sup>1</sup>, М.И. Волкова<sup>1,2</sup>, А.Н. Федорова<sup>1</sup>, Е.В. Зуева<sup>1</sup>, М.Р. Ибрагимова<sup>1</sup>, Е.В. Царева<sup>1</sup>, Т.Г. Антонова<sup>1</sup>, О.Р. Синицына<sup>1</sup>, В.А. Черняев<sup>1</sup>, Я.В. Гриднева<sup>1,3</sup>, А.В. Оскарчев<sup>1</sup>, В.Н. Галкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Сравнить эффективность и безопасность комбинированной иммунотерапии (dual immune-oncology – IO combination therapies, IO-IO; IO-IO комбинация, IO-IO) и иммунотаргетной терапии (ИТТ) 1-й линии у больных распространенным почечно-клеточным раком (ПКР), получавших лечение в широкой клинической практике.

**Материалы и методы.** В амбиспективное исследование включались пациенты с метастатическим ПКР в возрасте ≥18 лет, с измеряемыми опухолевыми очагами, которым в 1-й линии проводилась IO-IO или ИТТ. Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП).

**Результаты.** В исследование включены данные 126 пациентов, которым проводили IO-IO [46 (36,5%) пациентов групп промежуточного и плохого прогноза IMDC] или ИТТ [80 (63,5%) пациентов всех групп прогноза IMDC]. При медиане наблюдения за всеми больными 16,1 (0,1–44,9) мес медиана ВБП равнялась 16,1 (10,9–21,3) мес, медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута; однолетняя ОВ – 83,0%; частота объективных ответов (ЧОО) на 1-ю линию терапии составила 44,4% при частоте полных ответов 3,2%. Частота контроля над опухолью – 88,1%. Во всей популяции ИТТ по сравнению с IO-IO комбинацией обеспечивала значимое преимущество ЧОО (51,2% vs 32,6%;  $p=0,032$ ), ВБП (медиана 22,9 мес vs 8,0 мес;  $p<0,001$ ) и ОВ (медиана не достигнута vs 26,9 мес;  $p=0,009$ ). Лечебные группы разбалансированы по частоте синхронных метастазов ( $p=0,030$ ) и распределению по прогнозу IMDC ( $p<0,0001$ ). После обратного взвешенного распределения пациентов в лечебные группы сохраняются преимущества ИТТ по сравнению с IO-IO комбинацией в отношении ЧОО (50,0% vs 32,6%;  $p=0,053$ ), медианы ВБП (21,0 мес vs 8,0 мес;  $p=0,004$ ) и однолетней ОВ (87,5% vs 65,2%;  $p=0,042$ ). В популяции обратного взвешенного распределения многофакторный анализ подтвердил независимую прогностическую значимость режима терапии для ВБП (отношение рисков 2,3, 95% доверительный интервал 1,1–4,8;  $p=0,037$ ) и ОВ (отношение рисков 2,3, 95% доверительный интервал 1,1–4,8;  $p=0,037$ ). Различий профиля безопасности IO-IO комбинации и ИТТ не выявлено.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют сформировать гипотезу о более высокой эффективности ИТТ по сравнению с IO-IO комбинацией в 1-й линии лечения распространенного ПКР групп промежуточного и плохого прогноза IMDC.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, комбинированная иммунотерапия, ингибиторы тирозинкиназ, IO-IO комбинация, иммунотаргетная терапия

**Для цитирования:** Покатаев И.А., Стативко О.А., Волкова М.И., Федорова А.Н., Зуева Е.В., Ибрагимова М.Р., Царева Е.В., Антонова Т.Г., Синицына О.Р., Черняев В.А., Гриднева Я.В., Оскарчев А.В., Галкин В.Н. Сравнительный анализ эффективности и безопасности комбинированной иммунотерапии и иммунотаргетной терапии в 1-й линии лечения распространенного почечно-клеточного рака: исследование реальной клинической практики. Современная Онкология. 2024;26(3):353–359. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202888

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: pokia@mail.ru; SPIN-код: 7338-9428

Стативко Олеся Алексеевна – врач-химиотерапевт, зав. химиотерапевтическим отд-нием №4 Центра амбулаторной онкологической помощи Северо-Восточного административного округа Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 3627-0262

Волкова Мария Игоревна – д-р мед. наук, врач-онколог онкологического отд-ния №8 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.С. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 8942-0678

Федорова Алина Николаевна – врач-химиотерапевт химиотерапевтического отд-ния №4 Центра амбулаторной онкологической помощи Северо-Восточного административного округа Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Зуева Елена Владимировна – канд. мед. наук, врач-химиотерапевт химиотерапевтического отд-ния №4 Центра амбулаторной онкологической помощи Северо-Восточного административного округа Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

<sup>✉</sup>Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". E-mail: pokia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9864-3837

Olesia A. Stativko – oncologist, Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0002-1084-1551

Maria I. Volkova – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-7754-6624

Alina N. Fedorova – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0007-2569-7632

Elena V. Zueva – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0004-7926-2798

# Comparative analysis of efficacy and safety of combined immunotherapy and immune targeted therapy in the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: a real-world study

Ilya A. Pokataev<sup>✉1</sup>, Olesia A. Stativko<sup>1</sup>, Maria I. Volkova<sup>1,2</sup>, Alina N. Fedorova<sup>1</sup>, Elena V. Zueva<sup>1</sup>, Mulaim R. Ibragimova<sup>1</sup>, Elena V. Tsareva<sup>1</sup>, Tatiana G. Antonova<sup>1</sup>, Ogulshat R. Sinitsyna<sup>1</sup>, Vitalii A. Cherniaev<sup>1</sup>, Yana V. Gridneva<sup>1,3</sup>, Albert V. Oskarev<sup>1</sup>, Vsevolod N. Galkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

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

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To compare of efficacy and safety of combined immune therapy (dual immune-oncology – IO combination therapies, IO-IO) and immune targeted therapy (ITT) in the first line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) treated in real world clinical practice.

**Materials and methods.** The ambispective study enrolled patients with metastatic RCC aged  $\geq 18$  years, with measurable neoplastic lesions, who were treated with first-line IO-IO therapy or ITT. The primary endpoint was progression-free survival (PFS).

**Results.** The study included data from 126 patients treated with IO-IO [46 (36.5%) patients of the IMDC intermediate and poor prognostic groups] or ITT [80 (63.5%) patients of all IMDC prognostic groups]. In a median follow-up of all patients of 16.1 (0.1–44.9) months, the median PFS was 16.1 (10.9–21.3) months, the median overall survival (OS) was not reached; one-year OS was 83.0%; the objective response rate on the first line of therapy was 44.4% with a complete response rate of 3.2%. The rate of tumor control was 88.1%. In the overall population, ITT versus IO-IO provided a significant benefit in terms of ORR (51.2% vs 32.6%;  $p=0.032$ ), PFS (median 22.9 months vs 8.0 months;  $p=0.004$ ) and one-year OS (87.5% vs 65.2%;  $p=0.042$ ). In the IPTW population, multivariate analysis confirmed the independent prognostic significance of the treatment regimen for PFS (hazard ratio, 2.3; 95% confidence interval, 1.1–4.8;  $p=0.037$ ) and OS (hazard ratio, 2.3; 95% confidence interval 1.1–4.8;  $p=0.037$ ). No difference in the safety profile of IO-IO and ITT was identified.

**Conclusion.** The results support the hypothesis that ITT is more effective than IO-IO in the first-line treatment of advanced RCC in patients of IMDC intermediate and poor prognostic groups.

**Keywords:** renal cell carcinoma, combination immune therapy, tyrosine kinase inhibitors, IO-IO, immune targeting therapy

**For citation:** Pokataev IA, Stativko OA, Volkova MI, Fedorova AN, Zueva EV, Ibragimova MR, Tsareva EV, Antonova TG, Sinitsyna OR, Cherniaev VA, Gridneva YaV, Oskarev AV, Galkin VN. Comparative analysis of efficacy and safety of combined immunotherapy and immune targeted therapy in the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: a real-world study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):353–359. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202888

## Введение

Несмотря на постепенную миграцию стадии рака почки в сторону увеличения доли локализованных форм заболевания, диссеминированный почечно-клеточный рак (ПКР) на момент первичного обращения диагностируется приблизительно в 1/3 случаев, а у каждого четвертого пациента, подвергнутого радикальному лечению метастатического ПКР, при дальнейшем наблюдении развиваются метастазы [1]. От 75 до 85% больных диссеминированным ПКР имеют факторы риска, выделенные International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC), что позволяет

классифицировать подобных пациентов в группы промежуточного (1–2 фактора риска) или неблагоприятного (3 и более факторов риска) прогноза [2]. Последние исследования показали, что у больных метастатическим ПКР (мПКР) групп промежуточного и неблагоприятного прогноза значимое преимущество общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВВП) обеспечивают комбинированные терапевтические режимы, основанные на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа [3–7], что отражено в текущих международных [8] и национальных [9, 10] рекомендациях по лечению рака почки. При этом

## Информация об авторах / Information about the authors

**Ибрагимова Мулаим Руфатовна** – врач-химиотерапевт химиотерапевтического отделения №4 Центра амбулаторной онкологической помощи Северо-Восточного административного округа Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

**Царева Елена Владимировна** – врач-химиотерапевт химиотерапевтического отделения №4 Центра амбулаторной онкологической помощи Северо-Восточного административного округа Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

**Антонова Татьяна Галаятдиновна** – зав. дневным стационаром противоопухолевой и лекарственной терапии Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

**Синицына Огульшат Ремезановна** – врач-онколог, зав. онкоурологическим отделением №1 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

**Черняев Виталий Александрович** – канд. мед. наук, зав. онкоурологическим отделением №3 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

**Mulaim R. Ibragimova** – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0002-1615-2055

**Elena V. Tsareva** – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0006-0637-9826

**Tatiana G. Antonova** – oncologist, Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0007-6646-7454

**Ogulshat R. Sinitsyna** – oncologist, Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0003-7184-0410

**Vitalii A. Cherniaev** – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0003-1258-0922

среди режимов предпочтения с равным уровнем доказательности фигурируют комбинированная иммунотерапия (dual immune-oncology – IO combination therapies, IO-IO; IO-IO) ниволумабом с ипилимумабом и иммунотаргетная терапия – ИТТ (пембролизумаб с лenvатинибом или акситинибом, ниволумаб с кабозантинибом). В качестве альтернативного режима выделен авелумаб с акситинибом [8–10]. Как IO-IO, так и все режимы ИТТ в регистрационных исследованиях сравнивались с предшествующим стандартом 1-й линии терапии мПКР [3–7]. Однако прямое сравнение IO-IO и ИТТ не проводилось.

Исследование предпринято с целью сравнения эффективности и безопасности IO-IO и ИТТ в 1-й линии лечения больных распространенным ПКР в широкой клинической практике.

## Материалы и методы

В амбиспективное исследование включены медицинские данные 126 ранее не получавших противоопухолевой терапии больных верифицированным распространенным ПКР в возрасте  $\geq 18$  лет с измеряемыми опухолевыми очагами, которым проводилась IO-IO или ИТТ с 3 марта 2020 по 6 декабря 2023 г. Всем пациентам назначали 1-ю линию противоопухолевой терапии: 46 (36,5%) больных групп промежуточного и неблагоприятного прогноза получали ниволумаб с ипилимумабом, 80 (63,5%) пациентов всех групп риска – ИТТ, пембролизумаб с акситинибом (73; 57,9%) или лenvатинибом (7; 5,6%).

Терапию 1-й линии проводили согласно инструкции по применению препаратов, лечение прекращали при непереносимой токсичности или прогрессировании заболевания. Всем пациентам не более чем за 1 мес до старта терапии выполняли радиологическое обследование, основанное на компьютерной томографии органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и органов таза с контрастным усилением. При противопоказаниях к введению йодсодержащего контрастного препарата компьютерная томография заменялась магнитно-резонансной томографией; при подозрении на метастазы в костях выполнялось сканирование скелета; при предполагаемом поражении головного мозга – магнитно-резонансная томография головы. Всем пациентам в процессе терапии производили регулярную оценку эффекта каждые 3 мес или по клиническим показаниям с большей частотой. Достигнутый эффект трактовали по критериям RECIST 1.1.

У всех пациентов регистрировали нежелательные явления (НЯ), оценивали их возможную взаимосвязь с терапией, определяли степень тяжести по критериям CTCAE v. 5.0 [11], а также отмечали случаи редукции доз, перерывов в лечении и отмены терапии 1-й линии.

Первичной конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), ко вторичным точкам относились общая выживаемость (ОВ), частота (ЧОО) и длительность (ДО) объективного ответа, частота (ЧКО) и длительность контроля над опухолью, а также безопасность.

Данные пациентов консолидировали в виде электронных таблиц Excel с помощью специально разработанного

кодификатора. Анализ результатов осуществляли с применением блока статистических программ IBM SPSS Statistics. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и  $\chi^2$  с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ . Продолжительность жизни рассчитывали от даты начала противоопухолевой терапии до последнего дня наблюдения или неблагоприятного исхода. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста. Для исключения влияния на результаты дисбаланса потенциально значимых для прогноза факторов между лечебными группами использовали методику обратного взвешенного распределения (IPTW).

## Результаты

Медиана возраста всех 126 пациентов составила 65,1 года, соотношение мужчин и женщин – 3:1. Клинически значимое снижение соматического статуса на момент старта терапии 1-й линии, соответствующее по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2–3 баллам, отмечено в 25 (37,1%) случаях. Преобладали больные светлоклеточным ПКР – 120 (96,0%), однако у 5 (4,0%) пациентов верифицирован несветлоклеточный вариант опухоли: папиллярный – 3 (2,4%), хромофобный – 1 (0,8%), неклассифицируемый – 1 (0,8%). Саркоматоидная дифференцировка ПКР верифицирована в 25 (17,9%) препаратах. Доминировали больные с местно-распространенными первичными опухолями почки Т3-4 (86; 68,3%), не имевшие регионарных метастазов на момент постановки диагноза (N0 – 91; 31,7%), с синхронными метастазами (67; 53,2%) одной локализации (68; 64,0%). Чаще всего диагностировали метастатическое поражение легких – 77 (61,1%), нерегионарных лимфоузлов – 42 (33,6%) и костей скелета – 39 (31,0%). Первичная опухоль до старта противоопухолевого лечения удалена в 79 (62,7%) случаях. На момент инициации терапии 1-й линии в группу благоприятного прогноза IMDC классифицированы 17 (13,5%), промежуточного прогноза – 74 (58,7%), неблагоприятного прогноза – 34 (27,0%) пациента. У 1 (0,8%) больного группа риска не определена (табл. 1).

Медиана наблюдения за всеми больными составила 16,1 (0,1–44,9) мес. Терапию 1-й линии завершили 74 (58,7%) пациента: из-за прогрессирования – 60 (47,6%), непереносимой токсичности – 8 (6,3%), тяжелых коморбидных состояний, не связанных с ПКР и противоопухолевой терапией, – 6 (4,8%). Последующую терапию, основанную на тирозинкиназных ингибиторах I и II поколения, ингибиторах mTOR и PD-1, получили 48 (38,0%) больных. На момент завершения сбора данных 92 (73,0%) пациента живы с метастазами, 31 (24,6%) больной умер от прогрессирования рака почки, 3 (2,4%) пациента умерли с метастазами, без признаков прогрессирования ПКР при последнем радиологическом обследовании, от иных причин.

Во всей популяции исследования медиана ВБП равнялась 16,1 (10,9–21,3) мес, медиана ОВ не достигнута. Однолетняя

## Информация об авторах / Information about the authors

**Гриднева Яна Владимировна** – канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением №8 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», доц. каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). SPIN-код: 4189-6387

**Оскарев Альберт Валерьевич** – врач-онкоуролог, зав. онкоурологическим отделением №2 Центра амбулаторной онкологической помощи Северо-Восточного административного округа Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

**Галкин Всеволод Николаевич** – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

**Yana V. Gridneva** – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9015-2002

**Albert V. Oskarev** – oncurologist, Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0003-0847-4449

**Vsevolod N. Galkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0002-6619-6179

**Таблица 1. Характеристика пациентов всей популяции исследования**  
Table 1. Characteristics of patients of the overall study population

Характеристика	ИО-ИО (n=46)		ИТТ (n=80)		p	Вся популяция	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Возраст, медиана (min–max), лет	64,1 (38–86)		65,6 (44–86)		0,241	65,1 (38–86)	
Мужской пол	34	73,9	60	75,0	0,527	94	74,6
ECOG>1	11	23,9	14	17,5	0,260	25	19,8
Светлоклеточный рак	44	95,7	76	96,2	0,609	120	96,0
Саркоматоидный компонент в опухоли	10	27,8	10	13,2	0,055	20	17,9
Категория Т3-4	32	69,6	54	67,5	0,486	86	68,3
Категория N1	13	28,3	22	28,2	0,576	35	28,2
Категория M1	30	65,2	37	46,3	0,030	67	53,2
Метастазы ≥1 локализации	19	41,3	39	48,8	0,267	58	46,0
Локализация метастазов							
лимфоузлы	15	32,6	27	34,2	0,509	42	33,6
легкие	30	65,2	47	58,8	0,300	77	61,1
кости	15	32,6	24	30,0	0,456	39	31,0
печень	4	8,7	15	18,8	0,102	19	15,1
головной мозг	2	4,3	3	3,8	0,604	5	4,0
Удалена первичная опухоль	27	58,7	52	65,0	0,303	79	62,7
Группа прогноза IMDC							
благоприятный	0	0,0	17	21,3	0,001	17	13,5
промежуточный	28	60,9	46	57,5		74	58,7
неблагоприятный	18	39,1	16	20,0	<0,0001	34	27,0
не оценен	0	0,0	1	1,3		1	0,8

**Таблица 2. Эффективность терапии 1-й линии у пациентов всей популяции исследования, групп промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC, больных с саркоматоидной дифференцировкой опухоли**  
Table 2. Efficacy of first-line therapy in patients of the overall study population, IMDC intermediate and poor prognosis groups, patients with sarcomatoid tumor differentiation

Эффективность терапии 1-й линии	ИО-ИО	ИТТ	p	Вся популяция
Вся популяция	n=46	n=80		n=126
Лучший ответ на лечение, абс. (%)				
ПО	1 (2,2)	3 (3,8)		4 (3,2)
частичный	14 (30,4)	38 (47,5)		52 (41,3)
стабилизация	20 (43,5)	35 (43,8)		55 (43,7)
прогрессирование	6 (13,0)	2 (2,5)	0,026	8 (6,3)
не оценен	5 (10,9)	2 (2,5)		7 (5,6)
Объективный ответ, абс. (%)	15 (32,6)	41 (51,2)	0,032	56 (44,4)
Медиана длительности, мес (95% ДИ)	12,3 (6,1–18,4)	18,9 (9,6–28,1)	0,165	17,0 (6,9–26,8)
Контроль над опухолью, абс. (%)	35 (76,1)	76 (95,0)	0,002	111 (88,1)
Медиана длительности, мес (95% ДИ)	10,7 (2,2–19,1)	16,4 (7,1–25,7)	0,387	14,6 (5,7–24,5)

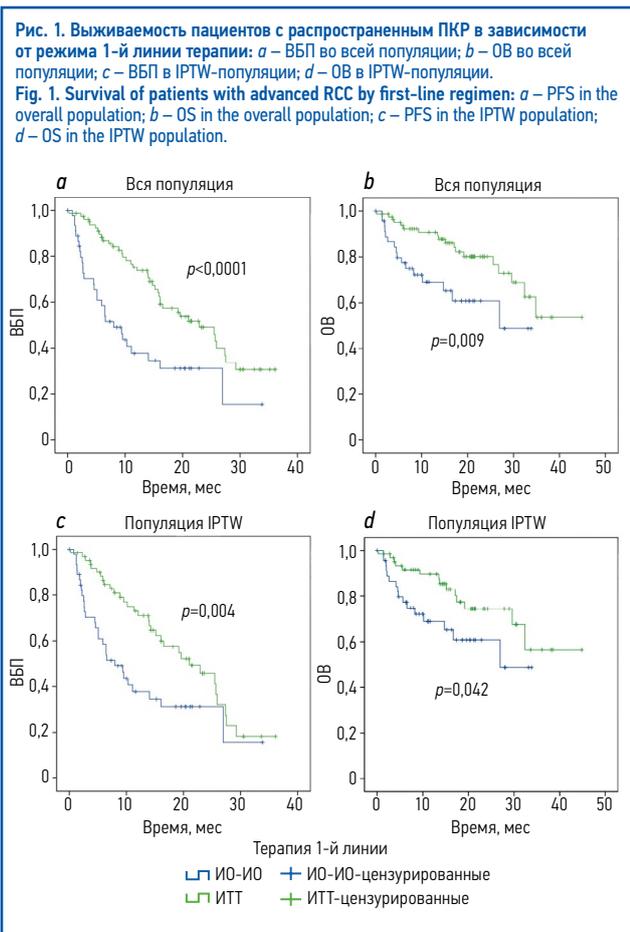
**Таблица 2 (Окончание). Эффективность терапии 1-й линии у пациентов всей популяции исследования, групп промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC, больных с саркоматоидной дифференцировкой опухоли**  
Table 2 (End). Efficacy of first-line therapy in patients of the overall study population, IMDC intermediate and poor prognosis groups, patients with sarcomatoid tumor differentiation

Эффективность терапии 1-й линии	ИО-ИО	ИТТ	p	Вся популяция
Медиана ВВП, мес (95% ДИ)	8,0 (4,4–11,6)	22,9 (16,3–29,4)	<0,0001	16,1 (10,9–21,3)
Медиана ОВ, мес (95% ДИ)	26,9 (18,1–НД)	НД	0,009	НД
Однолетняя ОВ, %	69,0	89,2		83,0
Промежуточный прогноз IMDC	n=28	n=46		
Лучший ответ на лечение, абс. (%)				
ПО	1 (3,6)	3 (6,5)	0,054	4 (5,4)
Объективный ответ, абс. (%)	10 (35,7)	24 (52,2)	0,075	34 (45,9)
Контроль над опухолью, абс. (%)	23 (82,1)	46 (100,0)	0,006	69 (93,2)
Медиана ВВП, мес (95% ДИ)	10,3 (7,5–13,1)	22,9 (16,1–29,7)	0,108	19,6 (10,7–28,6)
Медиана ОВ, мес (95% ДИ)	НД	НД	0,184	НД
Однолетняя ОВ, %	84,0	90,3		89,7
Неблагоприятный прогноз IMDC	n=18	n=16		
Лучший ответ на лечение, абс. (%)				
ПО	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000	0 (0,0)
Объективный ответ, абс. (%)	5 (27,8)	7 (43,8)	0,179	12 (35,5)
Контроль над опухолью, абс. (%)	12 (66,7)	12 (75,5)	0,258	24 (70,6)
ВВП, мес (95% ДИ)	5,1 (0,9–9,2)	19,1 (10,8–27,6)	0,038	8,0 (0,1–17,2)
ОВ, мес (95% ДИ)	6,5 (3,6–10,1)	19,2 (5,7–32,6)	0,237	17,4 (8,9–25,9)
Саркоматоидная дифференцировка	n=10	n=10		
Лучший ответ на лечение, абс. (%)				
ПО	0 (0,0)	1 (10,0)	0,198	1 (5,0)
Объективный ответ, абс. (%)	3 (30,0)	7 (70,0)	0,089	10 (50,0)
Контроль над опухолью, абс. (%)	5 (50,0)	9 (90,0)	0,070	14 (70,0)
ВВП, мес (95% ДИ)	4,4 (0,7–8,3)	НД	0,006	10,3 (4,2–16,4)
Однолетняя ОВ, %	46,7	80,0	0,037	77,9

**Примечание.** НД – не достигнута.

ОВ составила 83,0%, ЧОО на 1-ю линию терапии – 44,4% при частоте полных ответов (ПО) 3,2%. Медиана ДО – 17,0 (6,9–26,8) мес. ЧКО (отсутствие прогрессирования ПКР) достигла 88,1%, медиана длительности контроля над опухолью – 14,6 (5,7–24,5) мес (табл. 2).

Во всей популяции исследования в группе ИТТ по сравнению с группой ИО-ИО отмечено значимое увеличение ВВП



(медиана ВБП 22,9 мес vs 8,0 мес;  $p < 0,001$ ) и ОВ (медиана ОВ не достигнута vs 26,9 мес;  $p = 0,009$ ); см. табл. 2; рис. 1, а, б. ИТТ по сравнению с ИО-ИО обеспечивала значимое преимущество ЧОО (51,2% vs 32,6%;  $p = 0,032$ ) и ЧКО (95,0% vs 76,1%;  $p = 0,002$ ) при сопоставимых медианах ДО и длительности контроля над опухолью ( $p > 0,05$  для всех).

ИТТ продемонстрировала большую эффективность, чем ИО-ИО, как у пациентов, классифицированных в группу промежуточного, так и у больных, относившихся к группе неблагоприятного прогноза IMDC (см. табл. 2). Среди пациентов с саркоматоидной дифференцировкой в опухоли ( $n = 20$ ) при использовании в 1-й линии терапии ИТТ по сравнению с ИО-ИО отмечена тенденция к увеличению ЧОО с 30,0 до 70,0% ( $p = 0,089$ ), ЧКО с 50,0 до 90,0% ( $p = 0,070$ ) и значимое увеличение медианы ВБП с 4,4 мес до недостигнутой при медиане наблюдения 15,1 (1,1–33,6) мес;  $p = 0,006$  (см. табл. 2).

Группы ИО-ИО и ИТТ оказались сбалансированными по основным демографическим характеристикам, морфологическим признакам и распространенности опухолевого процесса ( $p > 0,05$  для всех). Среди пациентов, получивших ИО-ИО, была значимо выше частота синхронных метастазов ( $p = 0,030$ ), а также доля больных группы неблагоприятного прогноза IMDC ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с группой ИТТ (см. табл. 1). Для устранения влияния дисбаланса групп ИО-ИО и ИТТ по прогностически значимым характеристикам на различия результатов эффективности лечения из анализа исключены пациенты группы хорошего прогноза. В когорте пациентов групп промежуточного и плохого прогноза IMDC факторами риска ВБП в однофакторном анализе являлись соматический статус ECOG > 1 ( $p = 0,042$ ) и метастазы в костях ( $p < 0,0001$ ). В регрессионном анализе доказана независимая прогностическая значимость костных метастазов (отношение рисков – ОР 2,3, 95% доверительный интервал – ДИ 1,3–4,0;  $p = 0,004$ ). Произведено обратное взвешенное распределение пациентов в лечебные группы (табл. 3).

**Таблица 3. Характеристика пациентов популяции IPTW в лечебных группах**  
**Table 3. Characteristics of patients in the IPTW population in treatment groups**

Параметры	ИО-ИО (n=46)		ИТТ (n=62)		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, медиана (min–max), лет	64,1 (38–86)		64,9 (44–82)		0,158
Мужской пол	34	73,9	51	82,3	0,157
ECOG > 1	11	23,9	14	22,6	0,525
Категория Т3–4	32	69,6	44	71,0	0,520
Категория N1	13	28,3	22	35,8	0,280
Категория M1	30	65,2	36	58,1	0,280
Метастазы ≥ 1 локализации	19	41,3	22	35,5	0,459
<b>Локализация метастазов</b>					
лимфоузлы	15	32,6	24	39,3	0,305
легкие	30	65,2	40	64,5	0,552
кости	15	32,6	22	35,5	0,459
печень	4	8,7	12	19,4	0,101
головной мозг	2	4,3	2	3,2	0,571
Светлоклеточный рак	44	95,7	59	96,7	0,578
Саркоматоидный компонент в опухоли	10	27,8	9	15,5	0,121
Удалена первичная опухоль	27	58,7	34	54,8	0,420
<b>Группа прогноза IMDC</b>					
промежуточный	28	60,9	46	74,2	0,525
неблагоприятный	18	39,1	16	25,8	

**Таблица 4. Эффективность терапии 1-й линии у больных популяции IPTW**  
**Table 4. Efficacy of first-line therapy in patients of IPTW population**

Эффективность терапии 1-й линии	ИО-ИО (n=46)	ИТТ (n=62)	p
<b>Лучший ответ на лечение, абс. (%)</b>			
полный	1 (2,2)	3 (4,8)	
частичный	14 (30,4)	28 (45,2)	
стабилизация	20 (43,5)	27 (43,5)	
прогрессирование	6 (13,0)	2 (3,2)	0,099
не оценен	5 (10,9)	2 (3,2)	
<b>Объективный ответ, абс. (%)</b>			
	15 (32,6)	31 (50,0)	0,053
<b>Медиана длительности, мес (95% ДИ)</b>			
Контроль над опухолью, абс. (%)	35 (76,1)	58 (93,5)	0,010
Медиана длительности, мес (95% ДИ)	10,7 (2,2–19,1)	15,1 (6,4–23,8)	0,642
ВБП, мес (95% ДИ)	8,0 (4,4–11,6)	21,0 (12,9–29,1)	0,004
Однолетняя ОВ, %	65,2	87,5	0,042

В популяции IPTW ( $n = 108$ ) ИТТ по сравнению с ИО-ИО сохраняла преимущества в отношении увеличения медианы ВБП (21,0 мес vs 8,0 мес;  $p = 0,004$ ) и однолетней ОВ (87,5% vs 65,2%;  $p = 0,042$ ), а также ЧОО (50,0% vs 32,6%;  $p = 0,053$ ) и ЧКО (93,5% vs 76,1%;  $p = 0,010$ ); табл. 4; рис. 1, с, д.

Помимо режима 1-й линии терапии в популяции IPTW факторами неблагоприятного прогноза ВБП, по данным однофакторного анализа, являлись низкий соматический статус (ECOG > 1;  $p = 0,042$ ) и метастазы в костях ( $p < 0,0001$ ). В многофакторном анализе подтверждена независимая негативная прогностическая значимость группы неблагоприятного прогноза IMDC по сравнению с группой промежуточного прогноза

(ОР 2,6, 95% ДИ 1,1–5,9;  $p=0,028$ ) и ИО-ИО в 1-й линии лечения по сравнению с ИТТ (ОР 2,3, 95% ДИ 1,1–4,8;  $p=0,037$ ).

Кроме режима 1-й линии терапии в популяции IPTW факторами неблагоприятного прогноза ОВ, по данным однофакторного анализа, являлись низкий соматический статус (ECOG>1;  $p=0,001$ ), группа прогноза IMDC ( $p<0,0001$ ), синхронные метастазы ( $p=0,050$ ), метастазы в печени ( $p=0,044$ ) и костях ( $p=0,008$ ). В многофакторном анализе подтверждена независимая негативная прогностическая значимость групп неблагоприятного прогноза IMDC (ОР 2,6, 95% ДИ 1,1–5,9;  $p=0,028$ ) и ИО-ИО в 1-й линии лечения по сравнению с ИТТ (ОР 2,3, 95% ДИ 1,1–4,8;  $p=0,037$ ).

Во всей популяции исследования частота НЯ 3–5-й степени тяжести сопоставима между группами ИО-ИО (14; 30,5%) и ИТТ (29; 36,3%). Смерть из-за НЯ зарегистрирована в одном случае в каждой лечебной группе (2,2 и 1,3% соответственно;  $p>0,05$  для всех). Отмечена тенденция к большей частоте изменения режима терапии в связи с развитием проявлений токсичности в группе ИТТ – 20 (25,0%) из 80 – по сравнению с ИО-ИО – 7 (15,2%) из 46;  $p=0,088$ . Однако частота отмены обоих препаратов комбинации в группах была одинакова – 6 (7,5%) и 3 (6,5%) соответственно;  $p=0,543$ .

## Обсуждение

Режимами предпочтения для 1-й линии терапии распространенного ПКР независимо от группы риска IMDC являются различные режимы ИТТ, а также ИО-ИО у пациентов групп промежуточного и неблагоприятного прогноза [8–10]. Основанием для подобных рекомендаций стали результаты завершённых рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы, в которых комбинированная терапия продемонстрировала значимое преимущество ВБП, ОВ и ЧОО по сравнению с предыдущим стандартом 1-й линии лечения сунитинибом в целевых популяциях больных [3–7]. Прямое сравнение ИО-ИО и ИТТ в РКИ не проводилось, что затрудняет выбор оптимальной лечебной тактики у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза.

Мы провели амбиспективное исследование, включившее 126 пациентов с распространенным ПКР, получавших противоопухолевую терапию в реальной клинической практике и ожидаемо отклонявшихся по характеристикам от традиционных критериев включения в РКИ. Так, в нашей популяции 37,1% пациентов имели соматический статус ECOG 2–3, 4% больных имели несветлоклеточный вариант ПКР, частота саркоматоидной дифференцировки в опухоли оказалась высокой и достигла 17,9%. Демографические показатели, доля выявленных de novo метастазов, а также распределение больных по локализациям метастатического поражения оказались типичными, как и распределение пациентов в группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC (1:6:3) [3–7]. Выбор терапии 1-й линии осуществлялся на основании группы риска с индивидуальным учетом коморбидного фона: 36,5% пациентов получали ИО-ИО, 63,5% – ИТТ, преимущественно пембролизумаб с акситинибом (57,9%).

Эффективность комбинированной терапии, основанной на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа, в реальной практике оказалась удовлетворительной. ЧОО у наших пациентов составила 44,4%, что сопоставимо с 43% в группе ИО-ИО из РКИ CheckMate 214 [12] и несколько ниже 60,6% в регистрационном РКИ пембролизумаба с акситинибом KEYNOTE-426 [13]. Тем не менее частота ПО (3,2%) существенно уступает результатам РКИ (12% на фоне ИО-ИО в РКИ CheckMate 214 [12] и 11% в группе ИТТ в РКИ KEYNOTE-426 [13]). Расхождение наших результатов с данными РКИ могут быть обусловлены как прогностически неблагоприятными характеристиками пациентов, так и более низким качеством оценки ответа на лечение в реальной клинической практике. ЧКО, достигшая в нашем исследовании 88,1%, сопоставима с данными РКИ (73% в группе ИО-ИО из РКИ CheckMate 214 [12] и 88,4% в группе ИТТ в РКИ KEYNOTE-426 [13]). Медиана длительности достигнутых ответов (17,0 мес) и контроля над опухолью (14,6 мес) оказалась

высокой и соответствовала ранее опубликованным данным РКИ [12, 13].

Во всей популяции нами отмечено достоверное преимущество ИТТ по сравнению с ИО-ИО в отношении ЧОО ( $p=0,032$ ), ЧКО ( $p=0,002$ ), ВБП ( $p<0,001$ ) и ОВ ( $p=0,009$ ). При этом наибольшую клиническую и статистическую значимость выигрыш от ИТТ обеспечивал в когортах пациентов с высоким риском прогрессирования и смерти от ПКР – в группе неблагоприятного прогноза IMDC и при саркоматоидной дифференцировке опухоли. Обратное взвешенное распределение пациентов в группы лечения позволило подтвердить преимущество ИТТ по сравнению с ИО-ИО в сбалансированных когортах больных, реализовавшееся в отношении всех ключевых критериев оценки эффективности, включая ЧОО, ЧКО, ВБП и ОВ. Более того, регрессионный анализ, включавший общепризнанные факторы риска, влиявшие на выживаемость и в нашей серии наблюдений (низкий соматический статус, группа неблагоприятного прогноза IMDC, синхронные метастазы, метастазы в печени и костях), подтвердил независимое влияние режима терапии 1-й линии на прогноз как ВБП, так и ОВ.

Ранние метаанализы данных РКИ 1-й линии терапии при распространенном ПКР групп промежуточного и плохого прогноза IMDC не выявляли значимых различий эффективности ИО-ИО и ИТТ [14]. По мере появления результатов РКИ ИТТ с новыми тирозинкиназными ингибиторами II поколения и увеличения сроков наблюдения за больными из первых РКИ соотношения рисков стали увеличиваться в пользу ИТТ. Последний метаанализ РКИ III фазы (2024 г.) свидетельствует о сопоставимом снижении риска смерти и увеличении вероятности ПО при использовании ИО-ИО и ИТТ по сравнению с сунитинибом. Однако ИТТ обеспечивает более выраженное снижение риска прогрессирования и смерти, а также большую вероятность достижения объективного ответа, чем ИО-ИО по сравнению с сунитинибом [15].

В ретроспективном когортном исследовании (2024 г.) с участием 582 больных мПКР, получавших ИО-ИО ( $n=286$ ) или ИТТ ( $n=296$ ), включая пембролизумаб с акситинибом или ленаватинибом, авелумаб с акситинибом, кабантиниб с ниволумабом или атезолизумабом, проводили сравнительный анализ ОВ во всей популяции исследования, в когортах с базовой коррективкой лечебных групп по полу и возрасту, а также в группах, сопоставленных методом IPTW. Авторы продемонстрировали значимое снижение риска смерти при использовании ИТТ по сравнению с ИО-ИО во всей популяции исследования (ОР 0,65, 95% ДИ 0,45–0,93), после равномерного распределения больных в лечебных группах по демографическим характеристикам (ОР 0,55, 95% ДИ 0,37–0,83), а также при обратном взвешенном распределении пациентов в лечебные группы (ОР 0,61, 95% ДИ 0,39–0,97) [16]. Эти результаты сопоставимы с данными, полученными нами.

Мы не выявили значимых различий профиля безопасности ИО-ИО и ИТТ, что противоречит данным метаанализа РКИ, свидетельствующего о преимуществах ниволумаба с ипилимумабом по сравнению с иммунотаргетными комбинациями в отношении частоты тяжелых НЯ [17].

Несомненно, наше исследование имеет существенные ограничения, не позволяющие полностью полагаться на приведенные результаты. Ретроспективный набор большинства пациентов, малая выборка, отсутствие рандомизации и возможные риски, связанные с неучтенными факторами, потенциально способными повлиять на прогноз, обуславливают низкий уровень доказательности полученных данных. Тем не менее результаты позволяют сформировать гипотезу о более высокой эффективности ИТТ по сравнению с ИО-ИО в 1-й линии лечения распространенного ПКР групп промежуточного и плохого прогноза, требующую подтверждения в дальнейших исследованиях.

## Заключение

В проведенном нами амбиспективном наблюдательном исследовании выявлено значимое увеличение ЧОО, ВБП и ОВ пациентов с мПКР, получавших в 1-й линии терапии ИТТ, по

сравнению с ИО-ИО. После обратного взвешенного распределения пациентов в лечебные группы преимущество эффективности ИТТ у больших групп промежуточного и неблагоприятного прогноза IMDC сохраняется. Различный профиля безопасности ИО-ИО и ИТТ не выявлено. Полученные результаты позволяют сформировать гипотезу о более высокой эффективности ИТТ по сравнению с ИО-ИО в 1-й линии лечения распространенного ПКР групп промежуточного и плохого прогноза IMDC, требующую подтверждения в рандомизированных исследованиях.

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

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

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

данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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

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

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2022 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. PA Gertsena – filial FGBU «NMI Ts radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
2. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794–9. DOI:10.1200/JCO.2008.21.4809
3. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al.; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1289–300. DOI:10.1056/NEJMoa2035716
4. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 15):abstr 4500.
5. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al.; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):829–41. DOI:10.1056/NEJMoa2026982
6. Larkin J, Oya M, Martignoni M, et al. Avelumab Plus Axitinib as First-Line Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: Long-Term Results from the JAVELIN Renal 100 Phase Ib Trial. *Oncologist.* 2023;28(4):333–40. DOI:10.1093/oncolo/oyac243
7. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al.; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277–90. DOI:10.1056/NEJMoa1712126
8. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. NCCN Guidelines® Insights: Kidney Cancer, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(1):4–16. DOI:10.6004/jnccn.2024.0008
9. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* 2022;12(#3s2):579–88 [Volkova MI, Alekseev BI, Gladkov OA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu pochechnokletochno go raka. *Zlokachestvennyye Opukholi: Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO.* 2022;12(#3s2):579–88 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588
10. Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации. 2023 [Rak parenkhimyi pochki. Klinicheskie rekomendatsii. 2023 (in Russian)].
11. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5.0. National Cancer Institute. Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf). Accessed: 28.05.2024.
12. Tannir NM, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs sunitinib (SUN) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): Long-term follow-up data from the phase 3 CheckMate 214 trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 4):abstr 363. DOI:10.1200/JCO.2024.42.4\_suppl.363
13. Plimack ER, Powles T, Stus V, et al. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: 43-month Follow-up of the Phase 3 KEYNOTE-426 Study. *Eur Urol.* 2023;84(5):449–54. DOI:10.1016/j.eururo.2023.06.006. Erratum in: *Eur Urol.* 2023;84(5):e123–4. DOI:10.1016/j.eururo.2023.08.010. Erratum in: *Eur Urol.* 2024;85(2):e58–9. DOI:10.1016/j.eururo.2023.11.016
14. Hoeh B, Flammia RS, Hohenhorst L, et al. IO-IO vs IO-TKI efficacy in metastatic kidney cancer patients: A structured systematic review over time. *Semin Oncol.* 2022;49(5):394–9. DOI:10.1053/j.seminoncol.2022.10.001
15. Yanagisawa T, Mori K, Matsukawa A, et al. Updated systematic review and network meta-analysis of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma with extended follow-up data. *Cancer Immunol Immunother.* 2024;73(2):38. DOI:10.1007/s00262-023-03621-1
16. Bolan P, Hui G, Low Y, et al. Real world evidence comparison of first-line (1L) immune-oncology (IO)/tyrosine kinase inhibitor (TKI) vs IO/IO combination therapy in renal cell carcinoma (RCC). *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42(Suppl. 4): abstr 402. DOI:10.1200/JCO.2024.42.4\_suppl.402
17. Nocera L, Karakiewicz PI, Wenzel M, et al. Clinical Outcomes and Adverse Events after First-Line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Urol.* 2022;207(1):16–24. DOI:10.1097/JU.0000000000002252

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024

# Значение иммуногистохимических факторов прогноза при разных видах иммунотерапии метастатической меланомы. Ретропроспективное исследование

Л.В. Оганесян<sup>✉1,2</sup>, Л.Э. Завалишина<sup>1</sup>, Н.А. Огнерубов<sup>1</sup>, Ю.В. Косталанова<sup>3,4</sup>, О.И. Каганов<sup>3,4</sup>, И.В. Поддубная<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Стандартным методом лечения пациентов с метастатической меланомой в настоящее время является использование иммунотерапии (ИТ) с применением анти-PD-1-препаратов. Однако в клинической практике ИТ эффективна только у части пациентов. Отсутствие доказанных факторов прогноза при использовании различных иммунопрепаратов требует всестороннего и углубленного изучения данного вопроса.

**Цель.** Показать улучшение результатов 1-й линии терапии диссеминированной меланомы на основании выявления 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 – ниволумабом или пролголимабом в 1-й линии.

**Результаты.** Установлено, что предиктором эффективной терапии является экспрессия PD-L1>10% на опухолевых клетках: в группе ниволумаба 2-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) при наличии уровня PD-L1>10% являлась высокой и составила 79% (95% доверительный интервал – ДИ 61–100); 1-летняя БРВ равна 89% (95% ДИ 78–100) по сравнению с 17% (95% ДИ 3,2–88) при меньшем уровне экспрессии PD-L1 ( $p<0,0001$ ). В группе пролголимаба 2-летняя БРВ при наличии уровня PD-L1>10% тоже оказалась высокой и составила 78% ( $p<0,0001$ , ДИ 54–100), 1-летняя БРВ равна 94% (95% ДИ 84–100) по сравнению с 35% (95% ДИ 17–73);  $p<0,0001$ ; при меньшем уровне экспрессии PD-L1. Изучение наличия и формы лимфоидной инфильтрации опухоли выявило следующую прямую зависимость: в группе ниволумаба 2-летняя БРВ составила 94% (95% ДИ 83–100) по сравнению с 8,3% (95% ДИ 1,3–54), в группе пролголимаба 1-летняя БРВ – 82% (95% ДИ 68–100) по сравнению с 15% (95% ДИ 2,6–86);  $p<0,0001$ . Выявлено, что позитивное влияние на результаты ИТ оказывает соотношение CD4+ и CD8+: в группе ниволумаба 2-летняя БРВ составила 87% (95% ДИ 74–100) по сравнению с 19% (95% ДИ 4–91) при отсутствии преобладания CD8 над CD4; в группе пролголимаба 2-летняя БРВ составила 73% (95% ДИ 51–100) в группе, где CD8 преобладает над CD4 ( $p=0,0001$ ). Однолетняя БРВ составила 85% (95% ДИ 70–100) и 25% (95% ДИ 8,4–76);  $p=0,0001$ .

**Заключение.** Результаты проведенного исследования позволяют высказать обоснованное мнение о том, что такие иммуногистохимические характеристики, как уровень экспрессии PD-L1>10%, одновременное наличие пери- и интратуморальной лимфоидной инфильтрации опухоли, соотношение степени выраженности лимфоидной инфильтрации TILs и преобладание CD8 над CD4 могут рассматриваться как предикторы эффективности ИТ с использованием ниволумаба и пролголимаба.

**Ключевые слова:** метастатическая меланوما, 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., Каганов О.И., Поддубная И.В. Значение иммуногистохимических факторов прогноза при разных видах иммунотерапии метастатической меланомы. Ретропроспективное исследование. Современная Онкология. 2024;26(3):360–366. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202955

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Оганесян Лиана Вачагановна** – аспирант каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-онколог 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, чл. Российского общества патологоанатомов

**Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., проф. каф. онкологии им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru

**Косталанова Юлия Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии ФГБОУ ВО СамГМУ, зав. химиотерапевтическим отд-нием №2 ГБУЗ СОКОД

**Каганов Олег Игоревич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО СамГМУ, зам. глав. врача по научной работе ГБУЗ СОКОД

**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

✉ **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.), Cand. Sci. (Law), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

**Iuliia V. Kostalanova** – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0001-7395-0136

**Oleg I. Kaganov** – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0003-1765-6965

**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

# Role of immunohistochemical prognostic factors in various types of immunotherapy for metastatic melanoma: A retro-prospective study

Liana V. Oganessian<sup>1,2</sup>, Larisa E. Zavalishina<sup>1</sup>, Nikolai A. Ognerubov<sup>1</sup>, Iuliia V. Kostalanova<sup>3,4</sup>, Oleg I. Kaganov<sup>3,4</sup>, Irina V. Poddubnaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>4</sup>Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia

## Abstract

**Background.** Anti-PD-1 immunotherapy (IT) is the standard of care for patients with metastatic melanoma. However, in the real world, IT is effective only in a fraction of patients. The lack of valid prognostic factors for various immunotherapy agents warrants a comprehensive and advanced study of this topic.

**Aim.** To improve the outcomes of the first-line therapy for disseminated melanoma based on identifying immunohistochemical predictors of IT efficacy.

**Materials and methods.** Data from 130 patients who were treated with immune checkpoint inhibitors nivolumab or prolgolimab in the first-line therapy for disseminated melanoma between 2017 and 2024 were analyzed.

**Results.** The expression of PD-L1>10 on tumor cells was found to be a predictor of effective therapy: in the nivolumab group, the 2-year disease-free survival (DFS) with PD-L1 level >10% was high at 79% (95% confidence interval – CI 61–100); the 1-year DFS was 89% (95% CI 78–100) compared to 17% (95% CI 3.2–88) with a lower level of PD-L1 expression ( $p<0.0001$ ). In the prolgolimab group, the 2-year DFS with PD-L1>10% was also high at 78% ( $p<0.0001$ ; CI 54–100), the 1-year DFS was 94% (95% CI 84–100) compared to 35% (95% CI 17–73) with a lower level of PD-L1 expression ( $p<0.0001$ ). A less severe course of the disease was observed in patients with both peritumoral and intratumoral locations versus those with only peritumoral locations of the immune infiltrate. The study of the presence and form of lymphoid infiltration of the tumor showed the following direct relationship: in the nivolumab group, the 2-year DFS was 94% (95% CI 83–100) compared to 8.3% (95% CI 1.3–54), in the prolgolimab group, the 1-year DFS was 82% (95% CI 68–100) compared to 15% (95% CI 2.6–86);  $p<0.0001$ . It was found that the predominance of CD8+ over CD4+ is associated with better results of IT: in the nivolumab group, the 2-year DFS was 87% (95% CI 74–100) compared to 19% (95% CI 4–91) in the absence of CD8+ predominance over CD4+; in the prolgolimab group, the 2-year DFS was 73% (95% CI 51–100) in patients with CD8+ predominance over CD4+ ( $p=0.0001$ ). In patients without CD8 predominance over CD4, 2-year DFS was not achieved. The one-year DFS was 85% (95% CI 70–100) and 25% (95% CI 8.4–76), respectively;  $p=0.0001$ .

**Conclusion.** The results of the study suggest that immunohistochemical characteristics such as a PD-L1 expression level >10%, the simultaneous presence of peri- and intratumoral lymphoid infiltration of the tumor, the ratio of the intensity of lymphoid infiltration with tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), and the predominance of CD8+ over CD4+ can be considered predictors of IT efficacy with nivolumab and prolgolimab.

**Keywords:** metastatic melanoma, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, tumor-infiltrating lymphocytes, TILs, programmed cell death ligand, PD-1, nivolumab, prolgolimab

**For citation:** Oganessian LV, Zavalishina LE, Ognerubov NA, Kostalanova IuV, Kaganov OI, Poddubnaya IV. Role of immunohistochemical prognostic factors in various types of immunotherapy for metastatic melanoma: A retro-prospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):360–366. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202955

## Введение

Терапия метастатической меланомы является одной из сложных проблем современной клинической онкологии.

Меланома – злокачественная опухоль, возникающая в результате неконтролируемой пролиферации меланоцитов.

Меланома кожи является одной из самых иммуногенных опухолей за счет высокой геномной мутационной нагрузки и высоко чувствительна к иммунотерапии (ИТ) ингибиторами контрольных точек. Кроме того, в настоящее время, по мировым данным, меланома может быть чувствительна к новой когорте ингибиторов контрольных точек, нацеленных на В- и Т-лимфоциты (ВТЛА), иммуноглобулин Т-клеток, домен муцина-3 (ТИМ-3) и ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3), проверка чего является целью будущих исследований [1, 2]. Несмотря на эти значительные достижения в ИТ опухоли, большая часть пациентов с меланомой кожи не чувствительны к ИТ, что приводит к быстрому рецидиву (40–65% случаев неэффективности лечения у пациентов, получавших анти-PD-1) и к неэффективности лечения более чем у 70% пациентов, получавших анти-CTLA-4 [2–4].

Несомненным прорывом в лечении метастатической меланомы является использование ИТ, в частности применение ингибиторов иммунных контрольных точек. Однако широкая палитра ИТ, отсутствие доказанных факторов прогноза при использовании различных иммунопрепаратов требуют всестороннего и углубленного изучения данного вопроса.

ИТ в настоящее время считается многообещающим и единственным подходом к лечению метастатической меланомы [5, 6],

так как меланома кожи характеризуется устойчивостью к лучевой терапии и цитотоксической химиотерапии (ХТ). В прошлом ключевым препаратом для лечения меланомы являлся дакарбазин с эффективностью 10–20%, также отсутствовали различия между монотерапией дакарбазинем и комбинированной ХТ. Не зарегистрированы и положительные результаты лучевой терапии при меланоме кожи [7–9].

По данным мировых исследований, при меланоме кожи опухолевая ткань в большинстве случаев имеет следующие особенности: определяется высокая инфильтрация иммунокомпетентными клетками, отмечается особенность опухолевого микроокружения, выявляются иммуногенность и высокая мутационная нагрузка. В связи с этим внедрение в практику нового варианта ИТ ингибиторами контрольных точек позволило достичь улучшения показателей непосредственной эффективности и отдаленных результатов терапии метастатической меланомы кожи [10, 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 меланомы кожи, что имеет большое значение для клинической практики [12–14].

Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (tumor infiltrating lymphocytes – TILs) – один из источников аутологичных цитотоксических Т-клеток для адоптивной ИТ, уже показавший высокую значимость в формировании ответа на лечение метастазирующей меланомы.

Выделяют 4 степени выраженности TILs-инфильтрации:

- 0 – инфильтрация отсутствует;
- I – слабая/умеренная фокальная или слабая мультифокальная инфильтрация;
- II – выраженная фокальная, умеренная/выраженная мультифокальная или слабая диффузная инфильтрация;
- III – умеренная/выраженная диффузная инфильтрация.

TILs могут располагаться интрамурально, стромально или перитуморально [14–16]. Интрамуральные иммунные клетки локализуются непосредственно в злокачественном «гнезде» опухолевых клеток [15]. Стромальная область состоит из кровеносных сосудов, соединительной ткани и различных иммунных клеток. Внешняя граница опухоли известна как инвазивная передняя часть [16]. Таким образом, термин «перитуморальный» может применяться к клеткам вокруг инвазивного очага, в строме или в прилегающих к нему невовлеченных тканях. Как интрамуральные, так и перитуморальные лимфоциты могут быть оценены и проанализированы на предмет корреляции с различными клиническими параметрами [15].

Лимфоидная инфильтрация опухоли – это внедрение в опухоль иммунокомпетентных клеток, в частности Т-лимфоцитов, со специфической противоопухолевой активностью и других лимфоцитов, например натуральных киллеров (NK или TILs – клетки, которые способны вызывать лизис опухолевых клеток). Изучение феномена инфильтрации опухолевой ткани лимфоцитами показало, что это является одним из благоприятных прогностических факторов, коррелирующих с выживаемостью пациентов при опухолях различного гистогенеза, в частности при меланоме [17, 18].

В настоящее время проведены многочисленные исследования по изучению влияния инфильтрации опухоли Т-клетками на течение болезни. Полученные данные неоднозначны и различаются при опухолях различного гистогенеза. Установлено, например, что при раке молочной железы общее количество инфильтрирующих опухоль Т-клеток не оказывает значимого влияния на прогноз.

При меланоме кожи аналогичные исследования единичны.

Также показана четкая корреляция между различной интенсивностью или степенью TIL и разными значениями прогноза. Более высокий уровень TIL при меланоме позволяет предполагать более низкую частоту метастазирования в сторожевые лимфатические узлы (СЛУ) или лучшую общую выживаемость (ОВ) [19–21].

A. Letsa и соавт. с 2005 по 2016 г. наблюдали 403 пациентов с меланомой. Меланомой кожи диагностирована у 173 пациентов, и им выполнена биопсия СЛУ. Эффективность с гистологически доказанной регрессией отмечена в 37 (21,3%) случаях меланомы на фоне ИТ. Авторы констатируют, что именно у этих пациентов выявлена выраженная и умеренная степень инфильтрации (II и III группа) TIL и интактный сторожевой узел. Прогрессирование заболевания имело место у 42 (24,2%) больных. При многофакторном анализе обнаружено, что положительный СЛУ и индекс по Бреслоу выше 2 мм не повлияли на выживаемость без прогрессирования (ВБП). Однако данные критерии с наличием умеренной TIL значимо коррелировали с ОВ. Наличие лекарственного патоморфоза не оказало влияния на ВБП или ОВ. Исходные данные в виде толщины опухоли >2 мм и наличие положительного СЛУ коррелировали с развитием рецидива [20–22].

M. Гуден и соавт. в 2011 г. провели метаанализ литературы с целью установления объединенной оценки результатов выживаемости на основе наличия TIL при раке. Включены исследования, в которых в солидных опухолях различного гистогенеза определяли прогностическую значимость внутриопухолевых CD3+, CD4+, CD8+ и FoxP3+ лимфоцитов, а также соотношение между этими подгруппами.

Результаты метаанализа показали, что в объединенном анализе CD3+ TIL оказали положительное влияние на выживаемость: с отношением рисков (ОР) 0,58 (95% доверительный интервал – ДИ 0,43–0,78), как и CD8+ TIL с ОР 0,71 (95% ДИ 0,62–0,82). Регуляторные TIL FoxP3+ не оказывали влияния на ОВ: ОР составило 1,19 (95% ДИ 0,84–1,67). Соотношение CD8/FoxP3 показало более впечатляющие результаты: риск

смерти: ОР 0,48, 95% ДИ 0,34–0,68. Следует указать, что изучение этого показателя выполнено в относительно небольшом количестве исследований. Размер выборки и время наблюдения, по-видимому, повлияли на результаты исследования. Авторы сделали выводы, что любые будущие исследования должны быть тщательно спланированы, чтобы не допустить переоценки влияния TIL на прогноз [19, 23, 24].

Приведенные данные литературы свидетельствуют о недостаточном числе исследований и разнородности высказываемых мнений о прогностическом значении лимфоидной инфильтрации опухоли и подтверждают актуальность изучения этого показателя при метастатической меланоме кожи.

**Цель.** Показать улучшение результатов 1-й линии терапии диссеминированной меланомы на основании выявления иммуногистохимических предикторов эффективности ИТ.

## Материалы и методы

Проанализированы данные 130 пациентов из ГБУЗ СОКОД, ГБУЗ ТООКД, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», которые по поводу диссеминированной меланомы в период с 2017 по 2024 г. получали лекарственное лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в 1-й линии. В 1-й группе терапия пролголимабом (1 мг/кг 1 раз в 2 нед) проведена 60 пациентам; во 2-й группе ниволумаб (240 мг 1 раз в 2 нед или 480 мг 1 раз 4 нед) получали 70 пациентов. Средний возраст пациентов – 64 (18–92) года, из них 56 (43%) мужчин и 74 (57%) женщины. Первичная опухоль локализовалась на коже – 124 (95%) пациентов; у 6 (5%) пациентов – в слизистых оболочках.

Общее состояние по ECOG оказалось в пределах 0–2 во всех наблюдениях: ECOG-0 – 9 пациентов, ECOG-1 – 116 случаев, ECOG-2 – в 5 наблюдениях. Уровень лактатдегидрогеназы являлся повышенным у 32 (25%) пациентов. ИТ проводилась в том числе и пациентам с коморбидностью (наличие таких сопутствующих заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, трофическая язва стопы, нефросклероз, хроническая почечная недостаточность, гепатит С); табл. 1.

Клиническая картина отягощена наличием метастазов в головной мозг 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.

Имуногистохимическое исследование (ИГХ) проведено 74 пациентам, где оценивался уровень экспрессии PD-L1, CD4 и CD8, а также наличие, характер и степень лимфоидной инфильтрации. Сравнимые группы являлись сопоставимыми по клиническим и морфологическим признакам.

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;
- 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-исследование проводилось в автоматизированном режиме по стандартным протоколам на автоматическом иммуностойнере 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 (рис. 1). Определяли количество таких позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток и выражали данное соотношение в процентах. В качестве порогового значения позитивного статуса принимали 1% позитивно окрашенных клеток опухоли [14].

**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	Женщины	40	57,1	34	56,7
	Мужчины	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-L>10%	Да	28	75,7	19	51,4
	Нет	9	24,3	18	48,6
	Всего	37	100,0	37	100,0
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.

**Таблица 2. Локализация гематогенных метастазов**  
**Table 2. Location of hematogenous metastases**

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

**Примечание.** ЦНС – центральная нервная система.

**Таблица 3. Непосредственная эффективность ИТ**  
**Table 3. Immediate efficacy of immunotherapy**

Показатель, абс. (%)	Ниволумаб	Пролголимаб
Общая эффективность	17 (24,2)	7 (11,7%)
Полный ответ	12 (17,1%)	6 (10,0)
Частичный ответ	5 (7,1%)	1 (1,6%)
Стабилизация	34 (48,5%)	37 (61,6%)
Прогрессирование	19 (27,1%)	16 (26,7)
Смерть	0 (0,0)	4 (6,7)

Статистические расчеты проведены с использованием программы Statistica 10 для Windows. Клиническая эффективность определялась на основании критериев оценки для солидных опухолей RECIST1.1. Медиана числа проведенных курсов ИТ составила 17 введений (4–100). Медиана наблюдения равна 8,6 (0,9; 78,6) мес [14].

**Результаты**

При оценке эффективности ИТ общая эффективность в группе ниволумаба составила 24,2 %, пролголимаба – 11,7%. Изучение отдаленных результатов при ИТ позволило продемонстрировать выявление полного ответа в группе ниволумаба у 12 (17,1%), в группе пролголимаба – 6 (10,0%). Частичный ответ в группе ниволумаба наблюдался у 5 (7,1%), в группе пролголимаба – у 1 (1,6%). Медиана времени наступления полного ответа в группе ниволумаба составила 9,9 мес, а в группе пролголимаба – 4,3 мес. Время наступления частичного ответа в группе ниволумаба (медиана) составило 8,3 мес, а в группе пролголимаба – 2,3 мес. Стабилизация процесса наблюдалась у 34 (48,5%) пациентов в группе ниволумаба и 37 (61,6%) – в группе пролголимаба. Прогрессирование процесса отмечено в 19 (27,1%) случаях в группе ниволумаба, 16 (26,7%) – в группе пролголимаба.

Летальный исход наступил в 6,7% случаев: при ИТ пролголимабом 4 пациента умерли в связи с прогрессированием (табл. 3).

Клинически важен факт установления времени наступления эффекта, так как это существенно влияет на качество жизни этой сложной категории больных. Несомненными достижениями пролголимаба являются быстрое наступление эффекта и высокий контроль роста опухоли (стабилизация).

Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) оказались сопоставимы при изучении двух иммунопрепаратов, используемых в монорежиме. Двухлетняя БРВ составила в группе ниволумаба 53% (95% ДИ 40–72,  $p<0,05$ ), пролголимаба – 56% (95% ДИ 42–74,  $p=0,059$ ); рис. 2.

ИГХ-исследование проводилось 74 пациентам: 37 пациентам в группе ниволумаба и 37 – в группе пролголимаба.

При ИГХ-исследовании в подгрупповом анализе в группе ниволумаба 2-летняя БРВ составила 87% (95% ДИ 74–100) по сравнению с 19% (95% ДИ 4–91) при отсутствии преобладания CD8 над CD4 ( $p=0,0001$ ). Медиана БРВ не достигнута при преобладании инфильтрации опухоли CD8-лимфоцитами над CD4 по сравнению с 9,6 мес (6,2; -) при отсутствии этой характеристики (рис. 3).

В группе пролголимаба 2-летняя БРВ составила 73% (95% ДИ 51–100) в группе, где CD8 преобладает над CD4 ( $p=0,001$ ). Однолетняя БРВ составила 85% (95% ДИ 70–100) и 25% (95% ДИ 8,4–76);  $p=0,001$ . Медиана БРВ не достигнута при преобладании инфильтрации опухоли CD8-лимфоцитами над CD4 по сравнению с 6,1 мес (5,1; -) при отсутствии этой характеристики (рис. 4).

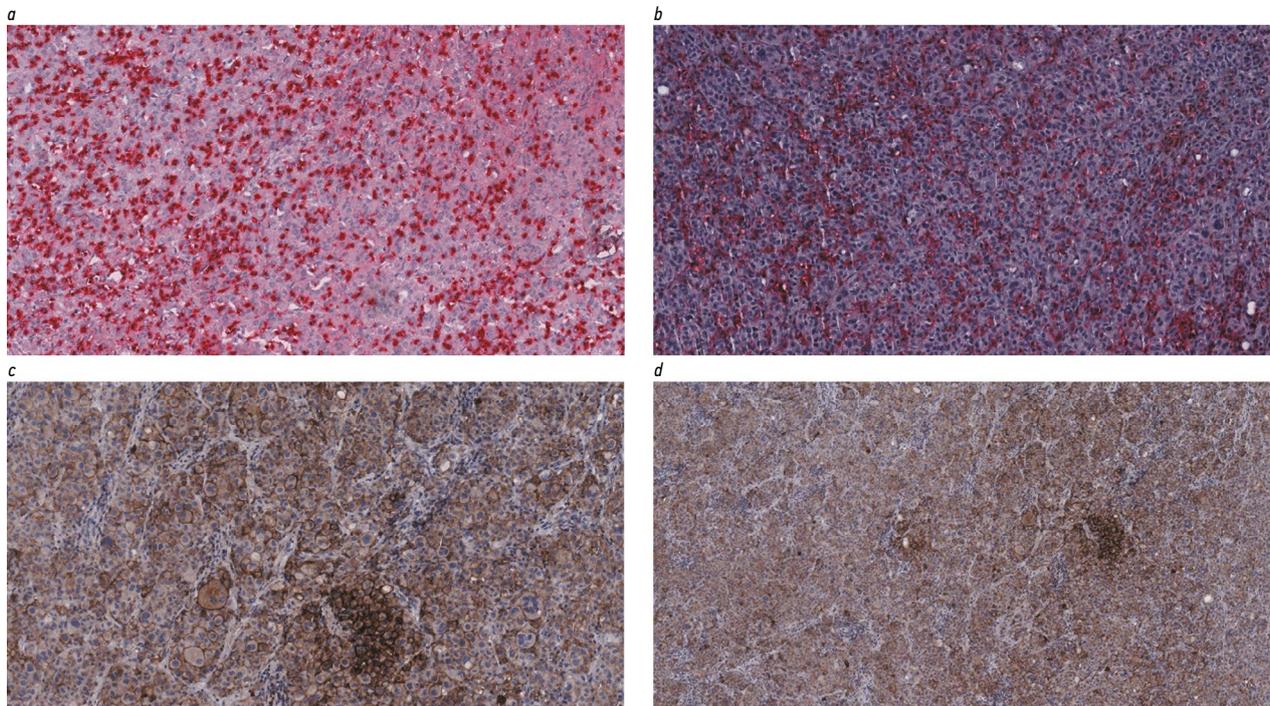
Изучение гистологического расположения иммунного лимфоидного инфильтрата показало, что перитуморальное его расположение наблюдалось у всех 74 (100%) пациентов, а интратуморальное расположение выявлено реже – у 25 пациентов в группе ниволумаба и 27 – в группе пролголимаба. Установлено, что благоприятное влияние на течение болезни наблюдалось при наличии одновременно и пери-, и интратуморального расположения иммунного инфильтрата. В группе ниволумаба 2-летняя БРВ составила 94% (95% ДИ 83–100) по сравнению с 8,3% (95% ДИ 1,3–54);  $p<0,0001$ ; медиана БРВ не достигнута.

При отсутствии одновременно и пери-, и интратуморального расположения иммунного инфильтрата медиана БРВ составила только 5,2 мес (3,6; -); рис. 5.

В группе пролголимаба 1-летняя БРВ составила 82% (95% ДИ 68–100) по сравнению с 15% (95% ДИ 2,6–86);  $p<0,0001$ ; медиана БРВ не достигнута.

При отсутствии одновременно и пери-, и интратуморального расположения иммунного инфильтрата медиана БРВ составила только 6,1 мес (2,9; -); рис. 6.

Рис. 1: а – ИГХ-реакция с антителами к CD8 в меланоме об.  $\times 20$ ; б – ИГХ-реакция с антителами к CD4 в меланоме об.  $\times 20$ ; в – ИГХ-реакция с антителами к PD-L1 (SP263), положительная реакция в 65% клеток опухоли об.  $\times 20$ ; д – ИГХ-реакция с антителами к PD-L1 (SP263), положительная реакция в 65% клеток опухоли об.  $\times 10$ .  
 Fig. 1: а – IHC reaction with anti-CD8 antibodies in melanoma,  $\times 20$ ; б – IHC reaction with anti-CD4 antibodies in melanoma,  $\times 20$ ; в – IHC reaction with anti-PD-L1 (SP263) antibodies, positive reaction in 65% of tumor cells,  $\times 20$ ; д – IHC reaction with anti-PD-L1 (SP263) antibodies, positive reaction in 65% of tumor cells,  $\times 10$ .



При исследовании уровня экспрессии PD-L1 пороговым значением считалось PD-L1 $\geq$ 10%. В подгрупповом анализе в группе ниволумаба 2-летняя БРВ при наличии уровня PD-L1 $>$ 10% оказалась высокой и составила 79% (95% ДИ 61–100);  $p < 0,0001$ . Однолетняя БРВ равна 89% (95% ДИ 78–100) по сравнению с 17% (95% ДИ 3,2–88) при меньшем уровне экспрессии PD-L1 ( $p < 0,0001$ ); медиана БРВ не достигнута, а во 2-й группе составляет лишь 4,2 мес (рис. 7).

В группе прогалимаба 2-летняя БРВ при наличии уровня PD-L1 $>$ 10% тоже являлась высокой и составила 78% (95% ДИ 54–100);  $p < 0,0001$ . Однолетняя БРВ равна 94% (95% ДИ 84–100) по сравнению с 35% (95% ДИ 17–73) при меньшем уровне экспрессии PD-L1;  $p < 0,0001$ ; медиана БРВ достигнута, а во 2-й группе составляет лишь 8,3 мес (рис. 8).

Нами также проанализировано соотношение степени выраженности лимфоидной (иммунной) инфильтрации TILs I, II и III степени. Значения степени выраженности лимфоидной (иммунной) инфильтрации TILs различаются, статистически достоверных отличий не выявлено в группе ниволумаба в отличие от прогалимаба. В группе ниволумаба 2-летняя БРВ в группе TILs II и III степени составила 57% (95% ДИ 38–86);  $p = 0,8$ ; по сравнению с 69% (95% ДИ 40–100);  $p = 0,8$ ; TILs I степени; медиана БРВ не достигнута в обеих группах (рис. 9).

В группе прогалимаба 2-летняя БРВ в группе TILs II и III степени составила 74% (95% ДИ 59–93) по сравнению с 67% (95% ДИ 38–100);  $p = 0,029$ ; TILs I степени; медиана БРВ не достигнута, а во 2-й группе составляет лишь 8,3 мес (2,2; -); рис. 10.

## Выводы

1. Общая эффективность ИТ ингибиторами контрольных иммунных точек в 1-й линии метастатической меланомы составила 18,5% и различалась при применении различных препаратов: при монотерапии ниволумабом – 24,2%, прогалимабом – 11,7%. Медиана времени до наступления максимального эффекта равна 8,0 мес.

2. Изучение непосредственной эффективности позволяет констатировать низкую частоту наступления полных ремиссий: ниволумаб – 17,1%, прогалимаб – 10%. Основным ответом на терапию является стабилизация процесса: в группе

Рис. 2. БРВ в зависимости от ИТ.  
 Fig. 2. Disease-free survival (DFS) depending on immunotherapy.

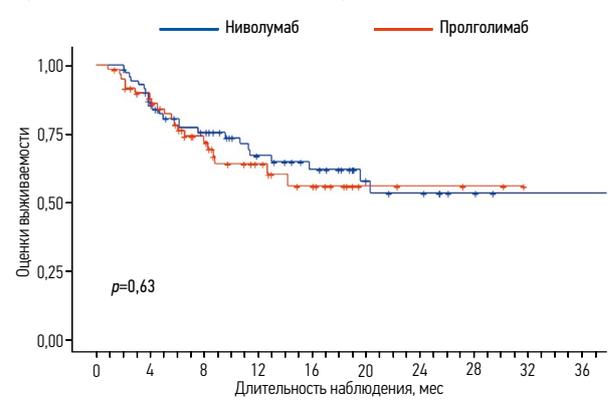
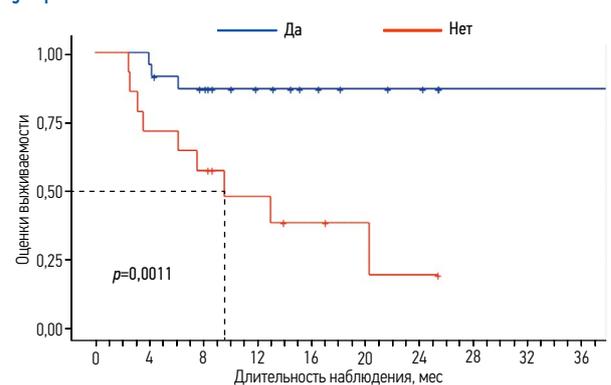
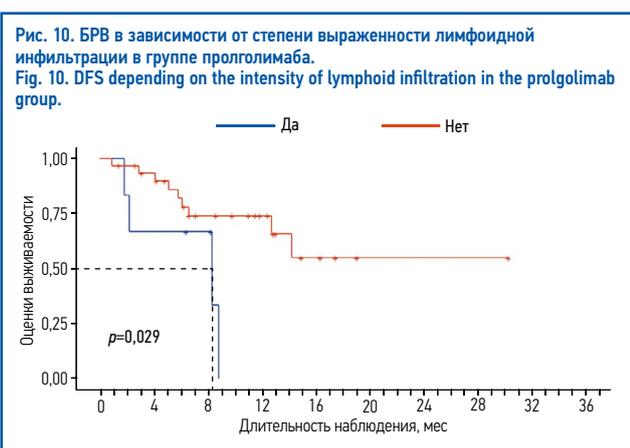
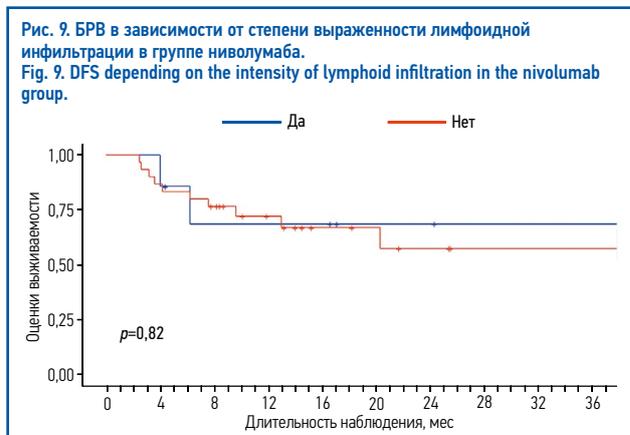
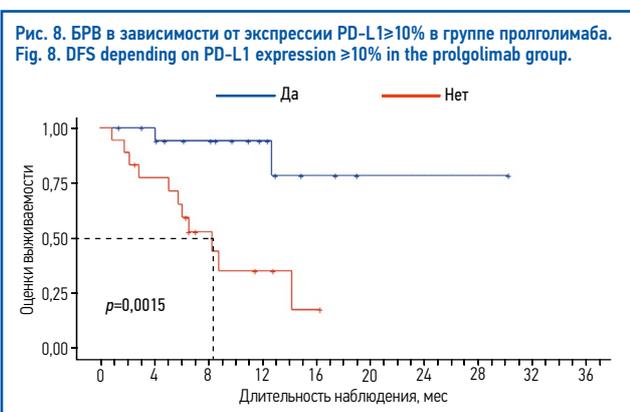
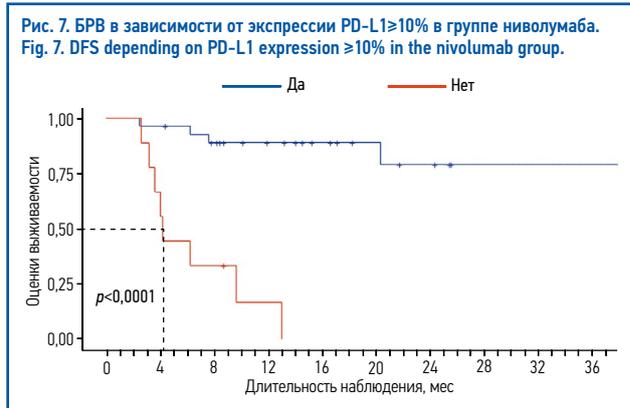
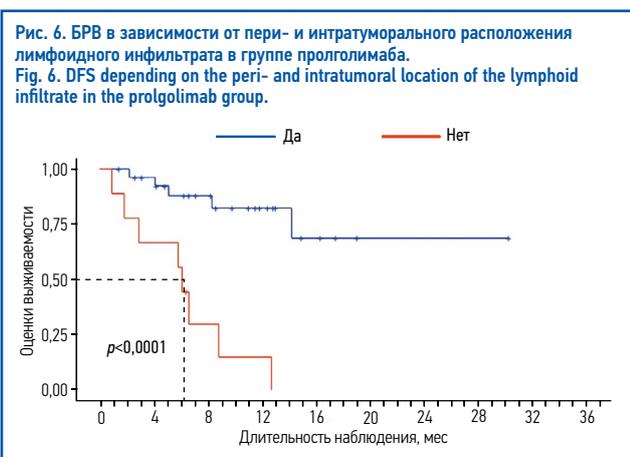
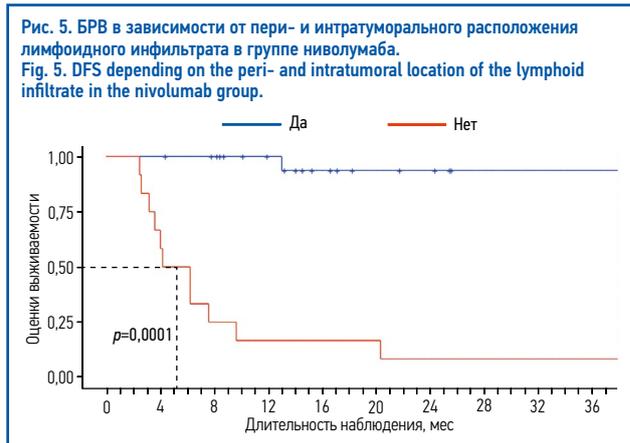
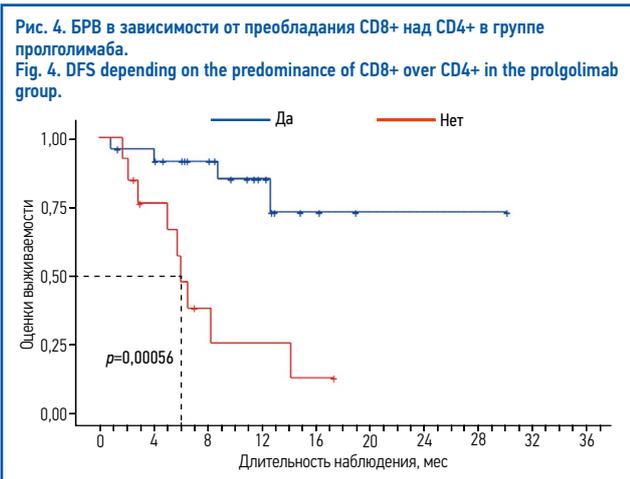


Рис. 3. БРВ в зависимости от преобладания CD8+ над CD4+ в группе ниволумаба.  
 Fig. 3. DFS depending on the predominance of CD8+ over CD4+ in the nivolumab group.





ниволумаба – 48,5%, в группе пролголимаба – 61,6%. У 1/3 (30,0%) пациентов развилось прогрессирование болезни на фоне проведения ИТ.

3. Установлено, что предиктором эффективной терапии является экспрессия PD-L1 >10% на опухолевых клетках: в группе ниволумаба 2-летняя БРВ при наличии уровня PD-L1 >10% оказалась высокой и составила 79% (95% ДИ 61–100), 1-летняя БРВ равна 89% (95% ДИ 78–100) по сравнению с 17% (95% ДИ 3,2–88) при меньшем уровне экспрессии PD-L1;  $p < 0,0001$ . В группе пролголимаба 2-летняя БРВ при наличии уровня PD-L1 >10% тоже являлась высокой и составила 78% (95% ДИ 54–100), 1-летняя БРВ равна 94% (95% ДИ 84–100) по сравнению с 35% (95% ДИ 17–73) при меньшем уровне экспрессии PD-L1 ( $p < 0,0001$ ).

4. Изучение наличия и формы лимфоидной инфильтрации опухоли выявило следующую прямую зависимость: в группе ниволумаба 2-летняя БРВ составила 94% (95% ДИ 83 – 100) по сравнению с 8,3% (95% ДИ 1,3–54), в группе пролголимаба 1-летняя БРВ составила 82% (95% ДИ 68–100) по сравнению с 15% (95% ДИ 2,6–86);  $p < 0,0001$ .

5. Выявлено, что позитивное влияние на результаты ИТ оказывает соотношение CD8+ и CD4+: в группе ниволумаба 2-летняя БРВ составила 87% (95% ДИ 74–100) по сравнению с 19% (95% ДИ 4–91) при отсутствии преобладания CD8 над CD4 ( $p=0,0001$ ); в группе пролголимаба 2-летняя БРВ составила 73% (95% ДИ 51–100) в группе, где CD8 преобладает над CD4 ( $p=0,001$ ). Однолетняя БРВ составила 85% (95% ДИ 70–100) и 25% (95% ДИ 8,4–76);  $p=0,001$ .

## Заключение

Метастатическая меланома – злокачественное новообразование с неблагоприятным прогнозом. Внедрение ИТ как в отдельности, так и в сочетании с ХТ, радиотерапией или таргетной терапией значительно изменило подход к лечению этой опухоли. Ниволумаб и пролголимаб – это препараты, которые в основном используются в клинической практике. Будущие направления в лечении метастатической меланомы включают ИТ антителами к PD1 или таргетную терапию ингибиторами BRAF и MEK. Накапливаются данные об использовании новых терапевтических агентов для иммуномодулирующего лечения, однако в настоящее время оптимальное лечение 1-й линии для пациентов с запущенной меланомой все еще неоднозначно.

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, соотношение степени выраженности лимфоидной инфильтрации TILs и преобладание CD8 над CD4 могут рассматриваться как предикторы эффективности ИТ с использованием ниволумаба и пролголимаба.

**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

- Woo SR, Fuentes MB, Corrales L, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors. *Immunity*. 2014;41(5):830–42.
- Marzagalli M, Ebel ND, Manuel ER. Unraveling the crosstalk between melanoma and immune cells in the tumor microenvironment. *Sem Cancer Biol*. 2019;59:236–50.
- Fabienne M, Hassan S. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma. *Front Immunol*. 2020;11:2105. DOI:10.3389/fimmu.2020.02105
- Singhal S, Bhojnagarwala PS, O'Brien S, et al. Origin and role of a subset of tumor-associated neutrophils with antigen-presenting cell features in early-stage human lung. *Cancer Cancer Cell*. 2016;30(1):120–35.
- Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *J Immunol Res*. 2020;2020:9235638. DOI:10.1155/2020/9235638
- Ubara H. Recent advances in therapeutic strategies for unresectable or metastatic melanoma and real-world data in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(12):1508–14. DOI:10.1007/s10147-018-1246-y
- Tran KB, Buchanan CM, Shepherd PR. Evolution of molecular targets in melanoma treatment. *Cur Pharmaceut Des*. 2020;26(4):396–414. DOI:10.2174/1381612826666200130091318
- Franken MG, Leeneman B, Georghie M, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma. *European J Cancer*. 2019;123:58–71. DOI:10.1016/j.ejca.2019.08.032
- Wilson MA, Schuchter LM. Chemotherapy for melanoma. *Cancer Treatment Res*. 2016;167:209–29. DOI:10.1007/978-3-319-22539-5\_8
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *New Engl J Med*. 2005;353(20):2135–47. DOI:10.1056/NEJMoa050092
- Титов К.С., Маркин А.А., Шурьгина Е.И., и др. Морфологический и иммуногистохимический анализ опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов, м2-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, BCL6 and SOX10 in the tumor microenvironment of nodular cutaneous melanoma. *Head and Neck Tumors*. 2023;13(1):65–74 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2023-13-1-65-74
- Sadozai H, Gruber T, Hunger RE, Schenk M. Recent successes and future directions in immunotherapy of cutaneous melanoma. *Front Immunol*. 2017;8:1617. DOI:10.3389/fimmu.2017.01617
- Reddy BY, Miller DM, Tsao H. Somatic driver mutations in melanoma. *Cancer*. 2017;123(S11):2104–17. DOI:10.1002/cncr.30593
- Оганесян Л.В., Завалишина Л.Э., Огнерубов Н.А., и др. Иммуногистохимические факторы прогноза иммунотерапии метастатической меланомы. *Современная Онкология*. 2024;26(2):190–6 [Oganesyanyan LV, Zavalishina LE, Ognerubov NA, et al. Immunohistochemical factors of prognosis of immunotherapy for metastatic melanoma: A prospective and retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):190–6 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2024.2.202803
- Barnes TA, Amir E. HYPE or HOPE: the prognostic value of infiltrating immune cells in cancer. *Br J Cancer*. 2017;117:451–60. DOI:10.1038/bjc.2017.220
- Ruiter D, Bogenrieder T, Elder D, Herlyn M. Melanoma-stroma interactions: structural and functional aspects. *Lancet Oncol*. 2002;3:35–43. DOI:10.1016/S1470-2045(01)00620-9
- Titov KS, Chikileva IO, Kiselevskiy MV, Kazakov AM. Lymphoid infiltration as a predictor of successful immunotherapy with melanoma. *Malignant Tumours*. 2017;1:61–6.
- Burton AL, Roach BA, Mays MP, et al. Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in melanoma. *Am Surg*. 2011;188–92.
- Ladányi A. Prognostic and predictive significance of immune cells infiltrating cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28:490–500. DOI:10.1111/pcmr.12371
- Fu Q, Chen N, Ge C, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncimmunology*. 2019;8:1593806.
- Letca AF, Ungureanu L, Senila SC, et al. Regression and Sentinel Lymph Node Status in Melanoma Progression. *Med Sci Monit*. 2018;24:1359–65.
- Cybulska-Stopa B, Zietek M. Comparison of the efficacy and toxicity of anti-PD-1 monoclonal antibodies (nivolumab versus pembrolizumab) in treatment of patients with metastatic melanoma, 2021. ASCO.
- Vanni I, Tanda ET, Spagnolo F, et al. The current state of molecular testing in the BRAF-mutated melanoma landscape. *Front Mol Biosci*. 2020;7:113.
- Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2011;105(1):93–103. DOI:10.1038/bjc.2011.189

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024

# Комбинация леватиниба и пембролизумаба при лечении пациентов с метастатическим раком почки и факторами неблагоприятного прогноза: опыт клиник города Москвы

И.А. Покатаев<sup>✉1</sup>, Д.Л. Строяковский<sup>2</sup>, М.Ю. Федянин<sup>3-5</sup>, Л.Г. Жукова<sup>6</sup>, О.А. Стативко<sup>1</sup>, И.И. Андреяшкина<sup>6</sup>, М.И. Волкова<sup>1,7</sup>, М.В. Волконский<sup>2</sup>, Н.И. Польшина<sup>6</sup>, Е.В. Котова<sup>5</sup>, Д.А. Кравчук<sup>4</sup>, А.А. Быстров<sup>2</sup>, Т.Г. Антонова<sup>1</sup>, М.А. Лядова<sup>1,8</sup>, Е.С. Кузьмина<sup>1</sup>, С.А. Партс<sup>1</sup>, М.Х. Салпагаров<sup>6</sup>, В.Н. Галкин<sup>1</sup>, А.В. Климов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

<sup>6</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>7</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>8</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Комбинированное лекарственное лечение является стандартом при метастатическом раке почки при промежуточном и неблагоприятном прогнозах. В прогностической классификации IMDC степень распространенности опухолевого процесса и гистологический вариант не учитываются ввиду отсутствия независимого влияния на общую выживаемость. Проведенное исследование CLEAR продемонстрировало преимущество комбинации леватиниба и пембролизумаба в отношении отдаленных результатов лечения, в том числе общей выживаемости, при неблагоприятном прогнозе по сравнению с сунитинибом. Исследование KEYNOTE-B61 продемонстрировало высокую эффективность данной комбинации у пациентов с несветлоклеточным раком почки.

**Цель.** Оценить эффективность комбинации леватиниба и пембролизумаба при большой опухолевой нагрузке и несветлоклеточных гистотипах.

**Материалы и методы.** В данное проспективное наблюдательное исследование включены 54 пациента с метастатическим почечно-клеточным раком, которые получали комбинацию леватиниба и пембролизумаба в 1-й линии в период с 2022 по май 2024 г. в онкологических клиниках, подведомственных Департаменту здравоохранения г. Москвы. Светлоклеточный гистотип представлен в 79,6% случаев, у 14,8% – папиллярный рак и у 5,6% пациентов – хромофобный рак. Первичной конечной точкой выбрана частота объективных ответов.

**Результаты.** Объективный эффект оценен у 50 пациентов. Частота объективных ответов составила 38%, в том числе у 2% получен полный эффект по критериям RECIST 1.1, прогрессирование зафиксировано у 8% пациентов. Медиана глубины эффекта составила -25% (от -100% до +28%). Медиана времени до развития эффекта составила 12,4 нед (1,1–38,3).

**Заключение.** Непосредственная эффективность комбинации леватиниба и пембролизумаба в реальной клинической практике за пределами критериев включения в исследование CLEAR является клинически значимой и позволяет рассчитывать на улучшение даже у пациентов с большим объемом метастатического процесса и несветлоклеточным гистотипом, однако ожидаемая польза у пациентов в неудовлетворительном соматическом статусе остается дискутабельной.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, метастатический рак почки, светлоклеточный, несветлоклеточный, леватиниб, пембролизумаб

**Для цитирования:** Покатаев И.А., Строяковский Д.Л., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г., Стативко О.А., Андреяшкина И.И., Волкова М.И., Волконский М.В., Польшина Н.И., Котова Е.В., Кравчук Д.А., Быстров А.А., Антонова Т.Г., Лядова М.А., Кузьмина Е.С., Партс С.А., Салпагаров М.Х., Галкин В.Н., Климов А.В. Комбинация леватиниба и пембролизумаба при лечении пациентов с метастатическим раком почки и факторами неблагоприятного прогноза: опыт клиник города Москвы. Современная Онкология. 2024;26(3):367–373. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202977

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Покатаев Илья Анатольевич** – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: ipokataev@gmail.com

**Строяковский Даниил Львович** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ МГОБ №62

**Федянин Михаил Юрьевич** – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка», ст. науч. сотр. онкологического отд.-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. каф. онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 4381-5628

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

✉ **Ilya A. Pokataev** – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin", Moscow Healthcare Department. E-mail: ipokataev@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9864-3837

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

**Mikhail Fedyanin** – D. Sci. (Med.), Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0001-5615-7806

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

# The combination of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of patients with metastatic kidney cancer and factors of poor prognosis: experience of clinics in Moscow: A prospective observational study

Ilya A. Pokataev<sup>✉1</sup>, Daniil L. Stroyakovskiy<sup>2</sup>, Mikhail Fedyanin<sup>3-5</sup>, Liudmila G. Zhukova<sup>6</sup>, Olesia A. Stativko<sup>1</sup>, Irina I. Andreyashkina<sup>6</sup>, Maria I. Volkova<sup>1,7</sup>, Mikhail V. Volkonskiy<sup>2</sup>, Natalya I. Polshina<sup>6</sup>, Ekaterina V. Kotova<sup>5</sup>, Darya A. Kravchuk<sup>4</sup>, Alexandr A. Bystrov<sup>2</sup>, Tatiana G. Antonova<sup>1</sup>, Marina A. Lyadova<sup>1,8</sup>, Evgeniya S. Kuzmina<sup>1</sup>, Sergey A. Parts<sup>1</sup>, Magomet Kh. Salpagarov<sup>6</sup>, Vsevolod N. Galkin<sup>1</sup>, Alexey V. Klimov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow City Oncology Hospital №62, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Pirogov National Medical and Surgical Center;

<sup>6</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>8</sup>Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russia

## Abstract

**Background.** Combination therapy is the standard of care for intermediate and poor prognosis metastatic renal cell carcinoma. In the IMDC prognostic classification, tumor stage and histological type are not considered due to the lack of independent impact on overall survival. The CLEAR study demonstrated the efficacy of lenvatinib and pembrolizumab combination in long-term treatment outcomes, including overall survival in poor prognosis compared to sunitinib. The KEYNOTE-B61 study demonstrated high efficacy of this combination in patients with non-clear cell renal cell carcinoma.

**Aim.** To evaluate the efficacy of the combination of lenvatinib and pembrolizumab in patients with high tumor burden and non-clear cell histotypes.

**Materials and methods.** This prospective observational study included 54 patients with metastatic renal cell carcinoma who received a combination of lenvatinib and pembrolizumab in the first line between 2022 and May 2024 in oncology clinics of the Moscow Department of Health. Clear cell histotype was represented in 79.6% of cases, 14.8% had papillary cancer, and 5.6% of patients had chromophobe cancer. The primary endpoint was the objective response rate.

**Results.** The objective response was assessed in 50 patients. The objective response rate was 38%, including 2% complete response according to RECIST 1.1, disease progression was in 8% of patients. The median depth of response was -25% (from -100% to +28). The median time to response was 12.4 weeks (1.1–38.3).

**Conclusion.** The efficacy of the combination of lenvatinib and pembrolizumab in real-life clinical practice outside the inclusion criteria of the CLEAR study is clinically significant and allows us to expect improvement even in patients with a large volume of metastatic process and non-clear cell histotype, but the expected benefit in patients with unsatisfactory somatic status remains disputed.

**Keywords:** renal cell carcinoma, metastatic kidney cancer, clear cell, non-clear cell, lenvatinib, pembrolizumab

**For citation:** Pokataev IA, Stroyakovskiy DL, Fedyanin M, Zhukova LG, Stativko OA, Andreyashkina II, Volkova MI, Volkonskiy MV, Polshina NI, Kotova EV, Kravchuk DA, Bystrov AA, Antonova TG, Lyadova MA, Kuzmina ES, Parts SA, Salpagarov MKh, Galkin VN, Klimov AV. The combination of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of patients with metastatic kidney cancer and factors of poor prognosis: experience of clinics in Moscow: A prospective observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):367–373. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202977

## Информация об авторах / Information about the authors

**Стативко Олеся Алексеевна** – зав. химиотерапевтическим отделением №4, врач-химиотерапевт Центра амбулаторной онкологической помощи Северо-Восточного административного округа Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 3627-0262

**Андрейашкина Ирина Ивановна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научного отд. общей онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зам. гл. внештатного специалиста-онколога Департамента здравоохранения г. Москвы

**Волкова Мария Игоревна** – д-р мед. наук, проф., врач онкологического отделения №8 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Волконский Михаил Викторович** – канд. биол. наук, зав. дневным стационаром №1 (химиотерапевтическим) ГБУЗ «МГОб №62»

**Польшина Наталья Ивановна** – врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

**Котова Екатерина Владимировна** – врач-ординатор ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

**Olesia A. Stativko** – Head of the Chemotherapy Department, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0002-1084-1551

**Irina I. Andreyashkina** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-2646-499X

**Maria I. Volkova** – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-7754-6624

**Mikhail V. Volkonskiy** – Cand. Sci. (Biol.), Moscow City Oncology Hospital №62. ORCID: 0000-0003-4060-5015

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

**Ekaterina V. Kotova** – Resident, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0009-0003-2140-352X

## Введение

В настоящее время комбинированное лекарственное лечение, включающее иммунотаргетные комбинации и комбинацию двух иммунотерапевтических препаратов, является стандартом при метастатическом раке почки при промежуточном и неблагоприятном прогнозах [1]. Проведенное исследование CLEAR продемонстрировало преимущество комбинации леватиниба и пембролизумаба в отношении отдаленных результатов лечения, в том числе общей выживаемости (ОВ), при неблагоприятном прогнозе по сравнению с сунитинибом [2]. При этом метаанализ Т. Yanagisawa и соавт. 2024 г. продемонстрировал, что данная комбинация является лидером среди всех возможных опций терапии 1-й линии рака почки по частоте объективных эффектов [3]. Кроме того, опубликованное исследование KEYNOTE-V61 II фазы продемонстрировало высокую эффективность данной комбинации у пациентов с несветлоклеточным раком почки [4].

Степень распространения опухолевого процесса и гистологический вариант не нашли отражения в прогностической классификации International mRCC Database Consortium (IMDC) ввиду отсутствия независимого влияния на ОВ [5]. Поэтому мы решили в рамках проспективного наблюдательного исследования оценить эффективность данной комбинации при большой опухолевой нагрузке и несветлоклеточных гистотипах.

## Материалы и методы

Проведен анализ результатов проспективного наблюдательного исследования, в котором пациенты с метастатическим почечно-клеточным раком получали комбинацию леватиниба и пембролизумаба в период с 2022 по май 2024 г. в онкологических клиниках, подведомственных Департаменту здравоохранения г. Москвы: ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка», ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» и ГБУЗ «МГОБ №62». Все пациенты на момент начала лечения обсуждались на общегородском онкологическом консилиуме, и критериями для назначения терапии леватинибом и пембролизумабом стали следующие:

- несветлоклеточный гистологический вариант любой группы прогноза по IMDC;
- промежуточный или неблагоприятный прогноз согласно критериям IMDC в случае светлоклеточного гистотипа;
- значительная опухолевая нагрузка или выраженные клинические симптомы, требующие быстрого достижения объективного эффекта.

Первичной конечной точкой выбрана частота объективных эффектов. Объективный эффект оценивался по критериям RECIST 1.1. Статистическая гипотеза рассчитана исходя из того, что частота объективных эффектов при несветлоклеточных карциномах составляет 50%, в когорте светлоклеточного рака с размерами образований >6–10 см – 71%. При ожидаемой частоте эффектов в нашем исследовании 55%, ошибке первого рода  $\alpha$  0,05, мощности исследования 80% и потере данных у 10% больных необходимо включить 51 пациента.

В качестве ключевых вторичных конечных точек оценивались глубина эффектов, выживаемость без прогрессирования (ВБП), ОВ, а также нежелательные явления (НЯ) и редукции доз/отмены препаратов. ВБП рассчитывалась от даты начала лечения до прогрессирования заболевания по данным инструментальных методов обследования или смерти по любой причине. Продолжительность жизни рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти или последнего контакта с пациентом для цензурируемых наблюдений. Токсичность лечения оценивалась по критериям токсичности Национального института рака CTC AE v 5.0.

Описательная статистика номинальных и порядковых переменных предусматривала расчет доли и представлена в виде  $n$  (%). Описательная статистика количественных переменных включала расчет медианы, а также минимального и максимального значений переменной. Использование такого способа представления результатов продиктовано ненормальным характером распределения при анализе количественных переменных.

Сравнительный анализ номинальных и порядковых переменных проводился критерием  $\chi^2$ , а также точным критерием Фишера. При применении критерия  $\chi^2$  в таблицах сопряжения

## Информация об авторах / Information about the authors

**Кравчук Дарья Александровна** – врач-онколог онкологического отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка»

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

**Антонова Татьяна Галаятудиновна** – зав. дневным стационаром противоопухолевой и лекарственной терапии Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

**Лядова Марина Александровна** – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ассистент каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Кузьмина Евгения Сергеевна** – врач-онколог, химиотерапевт, зав. отд-нием химиотерапии №2 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: kuz011@mail.ru; SPIN-код: 9668-5733

**Партс Сергей Адольфович** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 1350-6713

**Салпагаров Магомед Хасанович** – зав. отд-нием онкоурологии, онколог Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

**Галкин Всеволод Николаевич** – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

**Климов Алексей Вячеславович** – ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

**Darya A. Kravchuk** – oncologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka». ORCID: 0000-0002-8780-6159

**Alexandr A. Bystrov** – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital №62

**Tatiana G. Antonova** – Head of the Day Hospital for Antitumor and Drug Therapy Department, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0007-6646-7454

**Marina A. Lyadova** – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education". ORCID: 0000-0002-9558-5579

**Evgeniya S. Kuzmina** – oncologist, Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". E-mail: kuz011@mail.ru; ORCID: 0009-0007-2856-5176

**Sergey A. Parts** – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0003-9954-4584

**Magomet Kh. Salpagarov** – Head of the Oncology Department, Logvinov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0009-0002-1562-8944

**Vsevolod N. Galkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0002-6619-6179

**Alexey V. Klimov** – Senior Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-0727-2976

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование Table 1. Characteristics of the study patients	
Параметр	Число пациентов, абс. (%)
Учреждение ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка»» ГБУЗ «МГОб №62» ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»	3 (5,6) 9 (16,7) 14 (25,9) 16 (29,6) 12 (22,2)
Мужской пол Женский пол	40 (74,1) 14 (25,9)
Возраст, лет Медиана (мин–макс)	61 (35–76)
Гистологический тип Светлоклеточный Папиллярный Хромобобный	43 (79,6) 8 (14,8) 3 (5,6)
Саркоматоидная дифференцировка	4 (7,4)
Статус Карновского 80–100% 70% 60% или менее	29 (53,7) 18 (33,3) 7 (13,0)
Группа прогноза IMDC Благоприятный Промежуточный Неблагоприятный	1 (1,9) 32 (59,3) 21 (38,9)
Нефрэктомия в анамнезе	25 (46,3)
Количество анатомических областей с метастазами 1 2 3 или более	13 (24,1) 14 (25,9) 27 (50,0)
Метастазы в костях	26 (48,1)
Метастазы в печени	20 (37,0)
Метастазы по брюшине	5 (9,3)
Метастазы в головном мозге	4 (7,4)
Сумма размеров целевых очагов До 6 см 6–11 см >11 см Только неизмеряемые очаги	10 (18,5) 14 (25,9) 29 (53,7) 1 (1,9)

Таблица 2. Непосредственные результаты лечения Table 2. Immediate treatment outcomes	
Параметр	Значение
Время на лечение, нед Медиана (мин–макс)	31,4 (4–103,7)
Завершили лечение, абс. (%) • по причине НЯ • по причине прогрессирования	20 (37,0) 6 (11,1) 14 (25,9)
Максимальный ответ на лечение по RECIST 1.1, абс. (%) Полный Частичный Стабилизация Прогрессирование	1 (2) 18 (36) 27 (54) 4 (8)
Время до развития эффекта, нед Медиана (мин–макс)	12,4 (1,1–38,3)
Доля уменьшения суммы диаметров целевых очагов, Медиана (мин–макс)	-25% (от -100 до 28%)

2×2 использована поправка Йейтса. Сравнительный анализ выживаемости проведен с помощью логрангового теста. Расчет выживаемости проведен методом Каплана–Мейера. Влияние основных клинических факторов на ВВП проанализировано методом регрессионного анализа Кокса.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием программ Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics v. 20.0. Различия считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Характеристика пациентов

В период с мая 2022 по май 2024 г. в исследование включены 54 пациента. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Преобладали пациенты мужского пола (40; 74,1%), медиана возраста составила 61 год (от 35 до 76 лет). Светлоклеточный гистотип представлен в 43 (79,6%) случаях, у 8 (14,8%) пациентов – папиллярный рак и у 3 (5,6%) пациентов – хромобобный рак. Саркоматоидный компонент выявлен в 4 (7,4%) случаях светлоклеточного рака.

У 7 (13,0%) пациентов статус Карновского составил 60% или ниже, у 18 (33,3%) пациентов – 70%, остальные 53,7% пациентов имели удовлетворительное общее состояние (статус Карновского 80–100%) на момент старта лечения.

Только 1 пациент имел благоприятный прогноз по шкале IMDC, он включен в исследование, поскольку имел хромобобный гистологический тип карциномы; 32 (59,3%) пациента имели промежуточный прогноз и 21 (38,9%) – неблагоприятный прогноз по IMDC.

У 13 (24,1%) пациентов имелась только одна зона метастатического поражения, в 1/2 случаев наблюдалось 3 или более органа, пораженных метастазами. Метастазы в костях выявлены в 48,1% случаев, метастазы в печени – в 37% случаев, по брюшине – 9,3%, в головном мозге – 7,4% случаев.

Медиана суммы диаметров измеряемых очагов составила 149 мм (от 12 до 848 мм). Более 1/2 (54%) пациентов имели сумму диаметров очагов >110 мм (см. табл. 1).

### Эффективность лечения

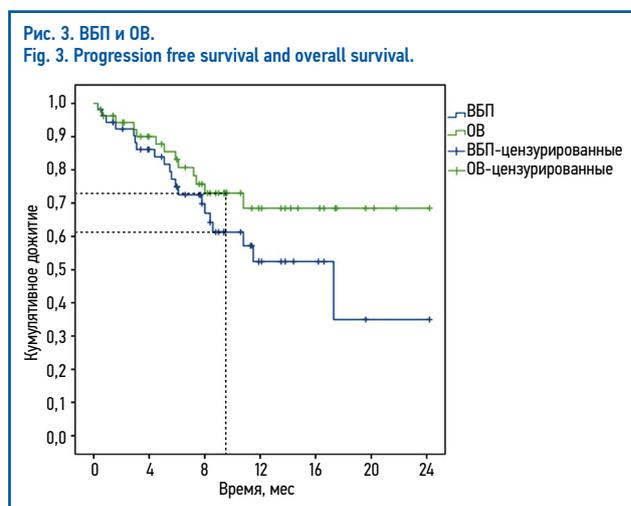
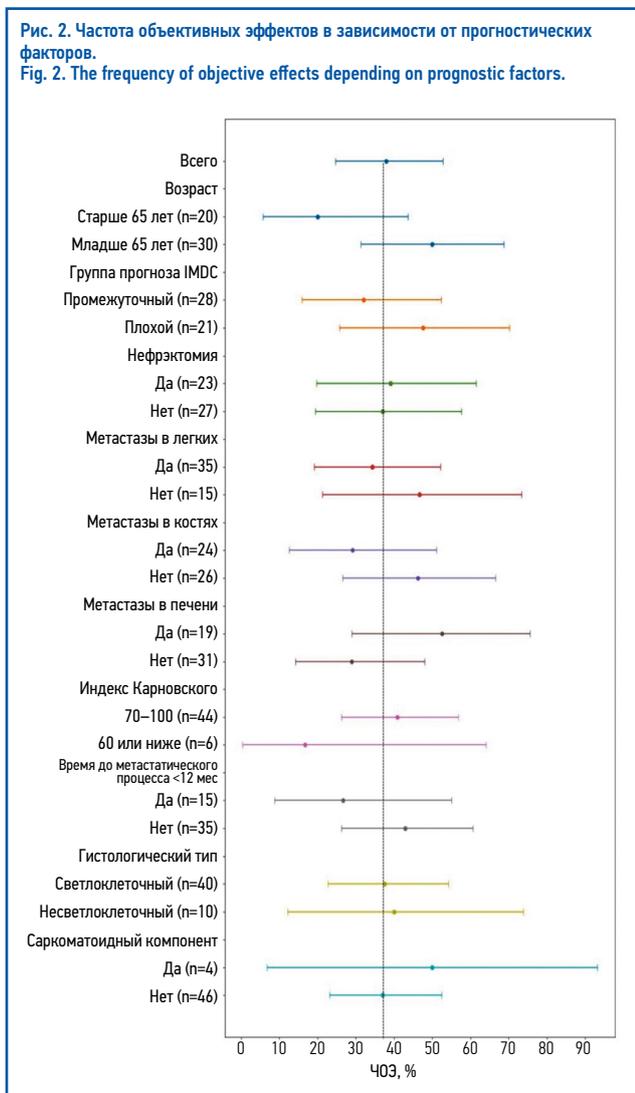
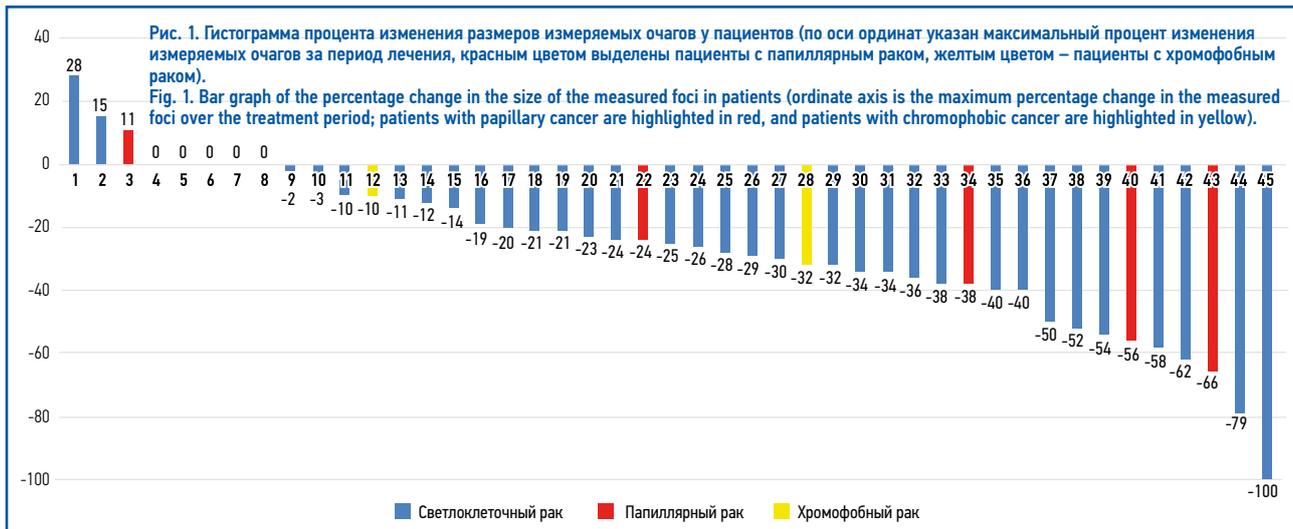
Медиана продолжительности терапии составила 31,4 нед. К моменту анализа данных 20 (37%) пациентов завершили лечение, из них 6 (11,1%) – по причине НЯ и 14 (25,9%) пациентов – по причине прогрессирования опухолевого процесса.

Объективный эффект оценен у 50 пациентов. Получен 1 полный эффект и 18 частичных эффектов по критериям RECIST 1.1, что составило частоту объективных эффектов 38%. Четыре (8%) пациента имели прогрессирование на фоне лечения (табл. 2). Медиана глубины эффекта составила -25% (от -100% до +28%; рис. 1). Медиана времени до развития эффекта составила 12,4 нед (1,1–38,3).

Частота объективных эффектов варьировала в зависимости от наличия у пациентов прогностических факторов (рис. 2). У пациентов до 65 лет частота эффектов составила 50%, тогда как у пациентов старше 65 лет – 20% ( $p=0,07$ ). В группе промежуточного и неблагоприятного прогноза частота эффектов составила 32,1 и 47,6% соответственно ( $p=0,23$ ). У пациентов со статусом Карновского 70% или более частота эффектов составила 40,9%, тогда как у пациентов со статусом Карновского 60% или менее отмечен только 1 объективный эффект из 6 (16,7%). При светлоклеточном гистологическом типе частота объективных эффектов составила 37,5%. Из 4 случаев, где присутствовал саркоматоидный компонент в опухоли, у 2 пациентов отмечен объективный эффект. У 3 (37,5%) из 8 пациентов с папиллярным раком и у 1 из 3 пациентов с хромобобным раком выявлен объективный эффект.

Медиана длительности наблюдения составила 9,4 мес. За этот период у 20 пациентов отмечено прогрессирование заболевания. Из них только 7 пациентов начали терапию 2-й линии, остальные 13 пациентов умерли, не начав альтернативного лечения. Медиана ВВП составила 17,3 мес (95% доверительный интервал – ДИ 8,5–26,2), 9-месячная ВВП составила 61,3% (рис. 3). Медиана продолжительности жизни не достигнута, 9-месячная ОВ составила 73% (см. рис. 3).

Проанализировано влияние основных клинических факторов на ВВП методом регрессионного анализа Кокса (табл. 3). Единственным фактором, статистически значимо влияющим на ВВП, оказался статус Карновского. При статусе Карновского 60% или ниже по сравнению с пациентами в более удовлетворительном состоянии относительный риск смерти увеличился в 4,72 раза (95% ДИ 1,43–15,64). Медиана времени без прогрессирования при статусе Карновского 60% или ниже



и 70–100% составила 5,1 и 17,3 мес соответственно ( $p=0,01$ ). Возраст, прогностическая группа IMDC, метастазы в костях или печени не оказывали статистически значимого влияния на ВВП.

**Нежелательные явления**

НЯ любой степени выявлены у 87% пациентов. НЯ 3–5-й степени – в 48,1% случаев. Два пациента погибли по причине НЯ

от тромбоза легочной артерии и острого нарушения мозгового кровообращения. Среди НЯ 3–4-й степени у 13% отмечены артериальная гипертензия, кожная токсичность – у 7,4%, гастроинтестинальная токсичность – у 3,7%, печеночная токсичность – у 3,7%, неврологические нарушения – у 3,7% и другая токсичность – у 22,2% больных (табл. 4). В 25,9% случаев пациентам потребовалась госпитализация в связи с НЯ.

Прерывание терапии пембролизумабом потребовалось в 7 (13,0%) случаях, в 6 (11,1%) случаях пембролизумаб отменен полностью. В 6 (11,1%) случаях по поводу токсичности использовались кортикостероиды.

Ленватиниб прерывался в 11 (20,4%) случаях, в 13 (24,1%) случаях проводили редукцию дозы препарата. В 7 (13,0%) случаях ленватиниб отменен из-за токсичности. Полная отмена лечения по причине токсичности потребовалась у 6 (11,1%) пациентов.

Подгрупповые анализы не выявили более высокой токсичности, частоты использования кортикостероидов, редукции дозы или отмены лечения у пациентов со статусом Карновского 60% или ниже и у пациентов старше 65 лет (табл. 5, 6).

**Обсуждение**

Выбор терапии пациентов с почечно-клеточным раком промежуточного или неблагоприятного прогнозов, а также пациентов с несветлоклеточным гистологическим типом остается предметом дискуссий [6]. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии указывают на возможность использования нескольких режимов терапии как у пациентов со светлоклеточным раком почки, так и при несветлоклеточном гистотипе [1].

**Таблица 3. Влияние клинических факторов на ВБП (однофакторный регрессионный анализ Кокса)**  
Table 3. Impact of clinical factors on progression free survival (Cox univariate regression analysis)

Параметр	ОР (95% ДИ)	p
Женский пол (n=14)	1,23 (0,59–3,09)	0,66
Возраст старше 65 лет (n=20)	1,66 (0,67–4,09)	0,27
Статус Карновского 60% или ниже (n=7)	4,72 (1,43–15,64)	0,01
Группа неблагоприятного прогноза IMDC (n=21)	1,19 (0,48–2,96)	0,71
Гистологический тип Светлоклеточный (n=40) Несветлоклеточный (n=10)	0,46 (0,11–1,98)	0,30
Саркоматоидный компонент (n=4)	0,82 (0,18–3,61)	0,79
Нефрэктомия в анамнезе (n=23)	0,33 (0,12–0,90)	0,30
Метастазы в лимфоузлах (n=18)	1,09 (0,44–2,69)	0,85
Метастазы в легких (n=35)	1,46 (0,48–4,41)	0,50
Метастазы в костях (n=24)	2,08 (0,83–5,25)	0,12
Метастазы в печени (n=19)	0,47 (0,16–1,41)	0,18
Анемия (n=16)	0,87 (0,33–2,26)	0,77
Тромбоцитоз (n=21)	1,88 (0,78–4,56)	0,16
Нейтрофилез (n=16)	0,94 (0,34–2,60)	0,90
Гиперкальциемия (n=8)	1,23 (0,36–4,23)	0,74
Время до метастатического процесса <12 мес (n=15)	0,97 (0,37–2,56)	0,95

**Примечание.** ОР – отношение рисков.

Опубликованное исследование CLEAR и последующий метаанализ результатов регистрационных исследований продемонстрировали, что комбинация пембролизумаба и левватиниба обладает наибольшей вероятностью достижения объективного эффекта [2, 3]. В исследовании II фазы для несветлоклеточных гистологических типов получены данные о существенной эффективности комбинации левватиниба и пембролизумаба [4]. На основании этих данных мы инициировали исследование комбинации левватиниба и пембролизумаба в когорте пациентов со светлоклеточным раком промежуточного и неблагоприятного прогнозов IMDC в случае наличия выраженных симптомов прогрессирования или значительного объема метастатического поражения. Также в когорту исследования вошли пациенты с папиллярным и хромофобным гистологическими типами любой группы прогноза ввиду менее благоприятного прогноза у данных пациентов при использовании стандартных терапевтических опций. Субъективная составляющая в оценке критериев включения в данный анализ минимизировалась путем предварительного обсуждения всех включенных пациентов на городском онкологическом консилиуме с присутствием одного представителя от каждого центра, участвующего в отборе пациентов.

Мы получили общую частоту объективных эффектов 38%. Отдельно при анализе пациентов со светлоклеточным раком частота эффектов составила 37,5%. Это существенно меньше, чем в исследовании CLEAR, где частота эффектов составила 71% [7]. Подгрупповой анализ по частоте объективных эффектов продемонстрировал, что пациенты старше 65 лет, а также пациенты со статусом Карновского 60% или ниже реже демонстрировали объективные эффекты на лечении. Из 6 пациентов со статусом Карновского 60% или ниже объективный эффект выявлен только в одном случае. Последующий регрессионный анализ подтвердил, что низкий функциональный статус существенно ухудшил отдаленные результаты лечения в нашем исследовании.

При медиане наблюдения 9,4 мес мы смогли проанализировать только 9-месячную ВБП и ОВ: они составили 61 и 73% соответственно. Эти цифры также ниже, чем в исследовании CLEAR, где в подгрупповом анализе когорты промежуточного

**Таблица 4. НЯ терапии**  
Table 4. Treatment-related adverse events

Параметр	Число пациентов, абс. (%)
Любые НЯ	47 (87,0)
НЯ 3–5-й степени	26 (48,1)
Артериальная гипертензия 3–4-й степени	7 (13,0)
Кожные НЯ 3–4-й степени	4 (7,4)
Гастроинтестинальные НЯ 3–4-й степени	2 (3,7)
Эндокринные НЯ 3–4-й степени	2 (3,7)
Печеночные НЯ 3–4-й степени	2 (3,7)
Неврологические НЯ 3–4-й степени	2 (3,7)
Другие НЯ 3–4-й степени	12 (22,2)
Госпитализации по причине НЯ	14 (25,9)

**Таблица 5. Токсичность 3–5-й степени, частота редукции доз и отмены терапии, а также использования кортикостероидов в зависимости от статуса Карновского**  
Table 5. Grade 3–5 toxicity, frequency of dose reduction, therapy discontinuation, and use of corticosteroids depending on Karnofsky performance status

Параметр, абс. (%)	Статус Карновского 70–100% (n=47)	Статус Карновского 60% или менее (n=7)	p
НЯ 3–4-й степени	26 (55,3)	0	0,01
Отмена левватиниба	7 (14,9)	0	0,58
Редукция дозы левватиниба	11 (23,4)	2 (28,6)	1,0
Отмена пембролизумаба	6 (12,8)	0	1,00
Отмена обоих препаратов	6 (12,8)	0	1,00
Госпитализации по поводу НЯ	10 (21,3)	2 (28,6)	0,65
Использование кортикостероидов	6 (12,8)	0	1,00

**Таблица 6. Токсичность 3–5-й степени, частота редукции доз и отмены терапии, а также использования кортикостероидов в зависимости от возраста**  
Table 6. Grade 3–5 toxicity, frequency of dose reduction, therapy discontinuation, and use of corticosteroids depending on age

Параметр, абс. (%)	До 65 лет (n=33)	Старше 65 лет (n=21)	p
НЯ 3–4-й степени	17 (51,5)	9 (42,9)	0,59
Отмена левватиниба	3 (9,1)	4 (19,0)	0,41
Редукция дозы левватиниба	8 (24,2)	5 (23,8)	1,00
Отмена пембролизумаба	3 (9,1)	3 (14,3)	0,67
Отмена обоих препаратов	3 (9,1)	3 (14,3)	0,67
Госпитализации по поводу НЯ	7 (21,2)	5 (23,8)	1,00
Использование кортикостероидов	4 (12,1)	2 (9,5)	1,00

и неблагоприятного прогнозов 2-летняя ОВ составила 75% [2]. Возможные причины полученных различий состоят в том, что пациенты в нашей исследуемой когорте имели исходно большее число неблагоприятных факторов прогноза. Чуть больше 1/2 наших пациентов имели статус Карновского выше 70% по сравнению с 83% в исследовании CLEAR. Доля пациентов с метастазами в печени в нашем исследовании и исследовании CLEAR составила 37% против 17%, нефрэктомия ранее выполнена в 48% случаев против 74% соответственно. У 7,4% пациентов имелись метастазы в головном мозге, и в 20,4% случаев пациенты имели несветлоклеточный гистотип.

Когорта пациентов в нашем исследовании имела крайне высокую распространенность опухолевого процесса. Медиана суммы диаметров измеряемых очагов составила 149 мм, и более 1/2 пациентов имели сумму диаметров измеряемых очагов >110 мм. Эти значения являются высокими, с учетом того, что в 46% случаев ранее выполнена нефрэктомия. Для сравнения, в исследовании CLEAR только 23% пациентов имели сумму диаметров целевых очагов >110 мм. В данном анализе

продемонстрировано негативное влияние размера очагов на ВБП и ОВ [8].

Анализируя эффективность терапии в когорте пациентов с несветлоклеточными гистологическими типами, следует отметить, что частота эффектов составила 40% и оказалась сопоставима с недавно опубликованными результатами исследования KEYNOTE-B61, в котором при похожей характеристике пациентов и преобладании папиллярного гистотипа частота эффектов составила 49% [4].

Отдельного внимания заслуживает безопасность терапии данной комбинацией. НЯ 3-й степени или выше выявлены в 48% случаев. В 26% случаев потребовалась госпитализация пациента по причине НЯ. Полная отмена лечения по причине НЯ потребовалась в 11% случаев. В исследовании CLEAR частота НЯ 3–4-й степени составила 82%, однако многие НЯ представлены лабораторными отклонениями. В исследовании CLEAR 13% пациентов досрочно закончили лечение по причине НЯ, что сопоставимо с данными нашего исследования.

Мы не нашли в доступной литературе сведений об эффективности комбинации левватиниба и пембролизумаба у пациентов в реальной клинической практике, даже в более отягощенной когорте. В недавно опубликованном исследовании общероссийского регистра, включившего данные по 151 пациенту, на момент написания данной статьи представлены только результаты переносимости терапии. В данном исследовании доля пациентов с НЯ 3–4-й степени составила 17%, что существенно меньше, чем в нашей работе (96%) [9].

Таким образом, мы получили данные, что у пациентов с промежуточным/неблагоприятным прогнозом при наличии выраженных симптомов и/или большой распространенности опухолевого процесса и низком функциональном статусе вероятность достижения объективного эффекта ниже, чем в регистрационном исследовании CLEAR. С другой стороны, мы получили сопоставимую с опубликованными данными эффективность комбинации при несветлоклеточных гистологических подтипах и не получили дополнительных сигналов по безопасности ни в группе пациентов старшего возраста, ни в группе пациентов со статусом Карновского 60% или ниже, что означает переносимость комбинации даже в отягощенной когорте пациентов.

## Заключение

Наши результаты позволяют сделать вывод, что непосредственная эффективность комбинации левватиниба и пембролизумаба в реальной клинической практике за пределами критериев включения в исследование CLEAR является клинически значимой и позволяет рассчитывать на улучшение даже у пациентов с большим объемом метастатического процесса и несветлоклеточным гистотипом, однако ожидаемая польза у пациентов в неудовлетворительном соматическом статусе остается дискутабельной.

**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 ООО «Эйсай». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** This study was supported by Eisai Co., Ltd. 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

1. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., и др. Почечноклеточный рак. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2-1):609-19 [Volkova MI, Alekseev BYa, Gladkov OA, et al. Renal cell carcinoma. *Malignant Tumours*. 2023;13(3s2-1):609-19 (in Russian)].
2. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Prespecified Overall Survival Analysis of CLEAR, a Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(11):1222-8.
3. Yanagisawa T, Mori K, Matsukawa A, et al. Updated systematic review and network meta-analysis of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma with extended follow-up data. *Cancer Immunol Immunother*. 2024;73(2):38.
4. Albiges L, Gurney H, Atduev V, et al. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(8):881-91.
5. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor – Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5794-9.
6. Покатаев И.А., Стативко О.А., Волкова М.И., и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности комбинированной иммунотерапии и иммунотаргетной терапии в 1-й линии лечения распространенного почечно-клеточного рака: исследование реальной клинической практики. *Современная Онкология*. 2024;26(3). DOI:10.26442/18151434.2024.3.202888 [Pokataev IA, Stativko OA, Volkova MI, et al. Comparative analysis of efficacy and safety of combined immunotherapy and immune targeted therapy in the firstline treatment of advanced renal cell carcinoma: a real-world study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3). DOI:10.26442/18151434.2024.3.202888(in Russian)].
7. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *New Engl J Med*. 2021;384(14):1289-300.
8. Grünwald V, Motzer RJ, Haanen JBAG, et al. Subgroup analyses of efficacy outcomes by baseline tumor size in the phase 3, open-label CLEAR trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(4\_suppl):364.
9. Волкова М.И., Калпинский А.С., Гончарова О.А., и др. Токсичность и безопасность комбинации левватиниба с пембролизумабом у больных распространенным почечноклеточным раком. *Современная Онкология*. 2024;26(1):39-47 [Volkova MI, Kalpinskiy AS, Goncharova OA, et al. Toxicity and safety of the combination of lenvatinib with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: The Russian phase IV observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):39-47 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received: 13.08.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Клиническое значение ПЭТ/КТ в диагностике первичных злокачественных опухолей надпочечников

Н.А. Огнерубов<sup>✉1</sup>, Т.С. Антипова<sup>2</sup>, О.О. Мирсалимова<sup>2</sup>, И.В. Поддубная<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>АО «К+31», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Согласно литературным сведениям роль комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) в диагностике первичных опухолей надпочечников (ОН) остается ограниченной, что обусловлено как частотой данных новообразований, так и возможностью использования метода. Такая ситуация требует проведения различных изысканий по оценке диагностических ресурсов ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ).

**Цель.** Оценить клиническую роль ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в диагностике первичных злокачественных ОН (ЗОН).

**Материалы и методы.** В исследование включены 9 пациентов, из них 5 мужчин и 4 женщины в возрасте 44–76 лет, медиана – 59,3 года, с морфологически подтвержденным диагнозом ЗОН. Всем больным выполнена ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ.

**Результаты.** Проводили визуальный и количественный анализ полученных изображений, включая определение стандартизированного коэффициента максимального накопления ( $SUV_{max}$ ) в опухоли, печени и селезенке, отношения  $SUV_{max}$  первичной опухоли к  $SUV_{max}$  в печени и селезенке. Опухоли чаще локализовались справа – 5/55,6%, в одном случае – с 2 сторон. Максимальный размер образования надпочечников в среднем составил 6,8 см, а минимальный – 6,0 см. Медиана  $SUV_{max}$  в ОН составила 10,0 (3,54–22,29), в то время как в печени и селезенке – 3,16 и 2,34 соответственно, а соотношение  $SUV_{max}$  в опухоли к  $SUV_{max}$  в печени и селезенке – 3,33 и 4,48.

**Заключение.** Среди методов медицинской визуализации гибридная технология ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ обеспечивает высокую диагностическую точность первичных ЗОН. ПЭТ/КТ показала значительное поглощение опухолью 18F-ФДГ, при этом медиана  $SUV_{max}$  составила 10,0, а соотношение  $SUV_{max}$  в опухоли к  $SUV_{max}$  в печени и селезенке – 3,33 и 4,48 соответственно. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ может являться методом выбора диагностики первичных ОН.

**Ключевые слова:** первичные опухоли надпочечников, злокачественные, диагностика, ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой,  $SUV_{max}$

**Для цитирования:** Огнерубов Н.А., Антипова Т.С., Мирсалимова О.О., Поддубная И.В. Клиническое значение ПЭТ/КТ в диагностике первичных злокачественных опухолей надпочечников. Современная Онкология. 2024;26(3):374–379. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202923

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Опухоли надпочечников (ОН) довольно часто выявляются случайно как образования размером 1 см и более, встречающиеся примерно у 4–6% населения, среди которых можно выделить адренокортикальный рак (АКР) надпочечников, представляющий собой редкое эндокринное злокачественное новообразование (ЗНО) с частотой встречаемости 0,5–2 случая в год на 1 млн населения [1–3]. Надпочечники являются частым органом для метастазирования у пациентов с ЗНО различных локализаций, при этом частота их поражения составляет 25–75% в зависимости от локализации первичной опухоли и ее размеров, гистологического строения, возраста [4].

Для визуализации рассматриваемых образований применяют различные методы, а именно ультразвуковое исследование, компьютерную томографию (КТ), позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с рентгеновской КТ (ПЭТ/КТ), магнитно-резонансную томографию, что, безусловно, способствует большей выявляемости новообразований различного генеза [5]. Соответственно, дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных ОН (ЗОН)

имеет решающее значение для выбора адекватной тактики лечения и прогноза [6–9].

Согласно литературе, первичное или вторичное поражение надпочечников является показанием для оперативного лечения как единственного метода с хорошим исходом [10–13].

В последние годы для диагностики опухолевых поражений надпочечников стали применять ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ), которая отражает потребление глюкозы у пациентов как с неясным поражением надпочечников, так и с подтвержденным АКР, включая количественную оценку накопления радиофармпрепарата (РФП) в специфических очагах [1, 14, 15]. ПЭТ/КТ позволяет уточнить анатомическую локализацию области повышенной метаболической активности с определением ее размеров [7], что способствует определению прогностической ценности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для диагностики первичных ОН (ПОН) [16, 17]. С этой целью в настоящее время по данным ПЭТ/КТ в опухоли определяют ряд количественных параметров, таких как стандартизированный коэффициент максимального ( $SUV_{max}$ ), среднего и минимального накопления [16, 18].

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Антипова Татьяна Сергеевна – врач-радиолог АО «К+31» ОП ПЭТ Центр. ORCID: 0000-0003-4165-8397

Мирсалимова Ольга Олеговна – врач-радиолог АО «К+31» ОП ПЭТ Центр. ORCID: 0009-0007-8600-7586

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

<sup>✉</sup>Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Tatiana S. Antipova – radiologist, K+31 JSC. ORCID: 0000-0003-4165-8397

Olga O. Mirsalimova – radiologist, K+31 JSC. ORCID: 0009-0007-8600-7586

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

# Clinical significance of PET/CT in the diagnosis of primary adrenal malignancies

Nikolai A. Ognerubov<sup>✉1</sup>, Tatiana S. Antipova<sup>2</sup>, Olga O. Mirsalimova<sup>2</sup>, Irina V. Poddubnaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>K+31 JSC, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** According to the literature, the role of combined positron-emission and X-ray computed tomography (PET/CT) in diagnosing primary adrenal tumors (AT) remains limited due to both the frequency of these neoplasms and the availability of the method. Various research is required to assess the diagnostic resources of PET/CT with 18-fluorodeoxyglucose (18F-FDG).

**Aim.** To evaluate the clinical role of PET/CT with 18F-FDG in the diagnosis of primary adrenal malignancies (PAM).

**Materials and methods.** The study included 9 patients, 5 males and 4 females aged 44–76, with a median age of 59.3 years, with a morphologically confirmed diagnosis of the PAM. All patients underwent PET/CT with 18F-FDG. Visual and quantitative analysis of the obtained images was performed, including determination of the standardized maximum accumulation coefficient ( $SUV_{max}$ ) in the tumor, liver, and spleen, the ratio of  $SUV_{max}$  of the primary tumor to  $SUV_{max}$  in the liver and spleen. Tumors were more often localized on the right (5/55.6%), and one case was bilateral. The maximum size of the adrenal mass averaged 6.8 cm (3.2–11.2) and the minimum size was 6.0 cm (2.3–9.0). The median  $SUV_{max}$  in AT was 10.0 (3.54–22.29), while in liver and spleen, it was 3.16 and 2.34, respectively, and the ratio of tumor  $SUV_{max}$  to liver and spleen  $SUV_{max}$  was 3.33 and 4.48, respectively.

**Conclusion.** Hybrid PET/CT with 18F-FDG is a medical imaging method with a high diagnostic accuracy of PAM. PET/CT showed significant 18F-FDG tumor uptake, with a median  $SUV_{max}$  of 10.0 and a ratio of tumor  $SUV_{max}$  to liver and spleen  $SUV_{max}$  of 3.33 and 4.48, respectively. PET/CT with 18F-FDG may be a method of choice for diagnosing primary ATs.

**Keywords:** primary adrenal tumors, malignant, diagnosis, PET/CT with 18-fluorodeoxyglucose,  $SUV_{max}$

**For citation:** Ognerubov NA, Antipova TS, Mirsalimova OO, Poddubnaya IV. Clinical significance of PET/CT in the diagnosis of primary adrenal malignancies. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):374–379. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202923

Согласно результатам крупного исследования простой анализ результатов ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ пораженных органов может быть доступным для идентификации пациентов с высоким риском короткой выживаемости, что делает метаболическую визуализацию ценным инструментом для выявления больных, которым необходимо проведение более агрессивного лечения [18].

Известно, что как ПОН, так и метастатические ОН обладают значительным поглощением 18F-ФДГ, при этом величина  $SUV_{max}$  в 2 раза превышает физиологический уровень в печени. В связи с этим они могут быть визуализированы с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ [19]. В среднем  $SUV_{max}$  в опухоли составляет 9,98, а размеры поражения надпочечников – 23,9–36,6 мм [10].

S. Kim и соавт. (2018 г.) опубликовали результаты систематического обзора и метаанализ по диагностической точности ПЭТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для характеристики образований надпочечников по данным 29 исследований, включающих 2421 пациента. В качестве основного количественного показателя результатов ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ оценивали  $SUV_{max}$  18F-ФДГ в опухоли, а также соотношение его с аналогичным показателем печени в 12 исследованиях, а к селезенке – в одном. Представленные методы показали хорошую чувствительность и специфичность, которые в целом составили 0,91 [14].

Соответственно, дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных поражений надпочечников первичного и вторичного генеза имеет важное значение для оптимального выбора метода терапии и прогноза [6–8].

По данным многоцентрового ретроспективного исследования A. Arkan и соавт. (2022 г.), ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ позволяет различать первичные доброкачественные опухоли (ДО) и вторичные метастатические поражения надпочечников при пороговом значении  $SUV_{max}$ , составляющем 5,5 [20].

**Цель исследования** – оценить клиническую роль ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в диагностике первичных ЗОН (ПЗОН).

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 9 пациентов с ПЗОН. Диагноз во всех случаях подтверждали гистологически при исследовании биопсийного и операционного материала. У 7 больных выявлен АКР, у 2 – злокачественная феохромоцитома (ЗФ). Возрастной диапазон составлял 44–76 лет, в среднем – 59,3 года.

С целью уточнения диагноза и степени распространенности опухолевого процесса всем пациентам проведено ПЭТ/КТ-исследование с 18F-ФДГ. Сканирование выполняли на томографе Optima PET/CT 560 (GE).

Для характеристики поражений надпочечников, выявленных при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, проводили визуальный и количественный анализ. При визуальном анализе определяли анатомическую локализацию опухоли, размеры образования и ее структуру, а также взаимоотношения с окружающими органами и тканями.

## Результаты

Среди обследованных пациентов на долю мужчин приходилось 5 (55,6%) больных, женщин – 4 (44,4%), т.е. гендерных различий не выявлено (табл. 1). Медиана возраста в группе мужчин составила 63,3 года, у лиц женского пола – 54 года ( $p>0,05$ ).

У 6 из 9 пациентов по данным ПЭТ/КТ в соответствии с классификацией стадий злокачественных новообразований TNM (Tumor, Nodus, Metastasis) 8-го пересмотра установлена III стадия опухолевого процесса T1-4N1M0, у 3 – IV стадия T3N1M1. Результаты ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ выявили наличие других метастатических поражений, не обнаруженных при КТ с контрастированием, в частности в печени – у 1 пациента, в лимфоузлах средостения – у 1, в синхронных метастазах в лимфоузлах средостения и легких – у 1.

По частоте поражений опухоли чаще всего локализовались в правом надпочечнике – у 5 больных, в левом – у 3, оба надпочечника были поражены у 1 пациента (см. табл. 1). Максимальный размер опухоли составлял 3,2–11,2 см, медиана – 6,8 см, что косвенно свидетельствует о злокачественном характере опухолевого процесса. В то же время минимальный размер находился в диапазоне 2,3–9,0 см, в среднем – 6,0 см (см. табл. 1). Следовательно, средний размер поражения надпочечников составил 6,0×6,8 см.

Неоднородную структуру опухоли наблюдали у 5 пациентов, кистозно-солидную – у 3, солидный характер образования – у 1 (рис. 1–4).

Количественный анализ результатов ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ предусматривал определение ряда критериев, среди которых  $SUV_{max}$  18F-ФДГ в области интереса: в ПОН, печени и селезенке, а также соотношение  $SUV_{max}$  в первичной опухоли к  $SUV_{max}$

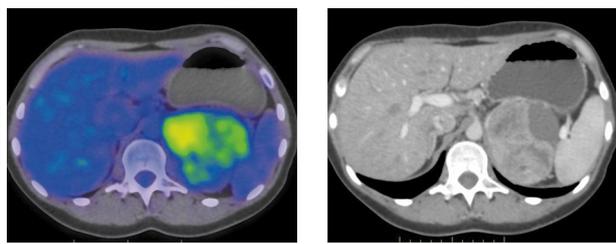
Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ПЗОН, n=9  
Table 1. Clinical characteristics of patients with primary adrenal malignancies (PAM), n=9

Показатели	Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%
	5	55,6	4	44,4
<b>Возраст, лет</b>				
Диапазон	44–75		40–76	
Медиана	63,6		54	
<b>Локализация опухоли, абс. (%)</b>				
Справа	5/55,6			
Слева	3/33,3			
Двухсторонняя	1/11,1			
<b>Размеры опухоли, см</b>				
Максимальный диапазон средний	3,2–11,2 6,8			
Минимальный диапазон средний	2,3–9,0 6,0			
<b>Стадия опухолевого процесса, TNM</b>				
T1–4N1M0	7/77,8			
T3N1M1	2/22,2			

Таблица 2. SUV<sub>max</sub> 18F-ФДГ у больных с ПЗОН по данным ПЭТ/КТ  
Table 2. 18F-FDG SUV<sub>max</sub> in patients with PAM according to PET/CT

SUV <sub>max</sub>	ОН	Печень	Селезенка	SUV <sub>max</sub> в опухоли/ печени	SUV <sub>max</sub> в опухоли/ селезенке
Диапазон колебаний	3,54–22,29	2,16–3,9	1,73–3,09	0,9–6,22	1,15–8,9
Среднее значение	10,0	3,16	2,34	3,33	4,48

Рис. 1. Больная П., 40 лет. В аксиальной проекции ПЭТ/КТ- и КТ-исследовании в левом надпочечнике имеется объемное образование неоднородной кистозно-солидной структуры размером 87×75 мм, с гиперфиксацией РФП, SUV<sub>max</sub> – 9,49.  
Fig. 1. Patient P., 40 years old. Axial view of PET/CT and CT imaging: in the left adrenal gland, there is a mass lesion with a heterogeneous cystic and solid structure, 87×75 mm, with radiopharmaceutical hyper uptake; SUV<sub>max</sub> is 9.49.



в печени и селезенке. Приведенные показатели оценки поражения составляют основу диагностики и проведения дифференциальной диагностики ДЮ, а также первичных и вторичных ЗНО надпочечников.

Согласно полученным данным диапазон колебаний его уровня составил 3,54–22,29, медиана – 10,0. Значение SUV<sub>max</sub> ≥10 наблюдали у 5 (55,6%) пациентов, а медиана в данной группе составляла 13,9. Максимальная величина SUV<sub>max</sub> отмечена при двухсторонней локализации образований, достигая 22,29 (рис. 4), а минимальный его показатель – 3,54.

По данным литературы, пороговое значение SUV<sub>max</sub> свидетельствующее о злокачественной природе ОН, составляет в среднем 2,5–3,1 [21–23]. Аналогичный показатель в селезенке в среднем составил 2,34 при диапазоне колебаний 1,73–3,09.

Рис. 2. Больной В., 63 года. В аксиальной проекции ПЭТ/КТ- и КТ-исследовании. В правом надпочечнике визуализируется многоузловое образование неоднородной структуры размером 88×70×72 мм с повышенной фиксацией РФП, SUV<sub>max</sub> – 10,0.  
Fig. 2. Patient V., 63 years old. Axial view of PET/CT and CT imaging: in the right adrenal gland, there is a multinodular mass with a heterogeneous structure, 88×70×72 mm with increased RPA uptake; SUV<sub>max</sub> is 10.0.

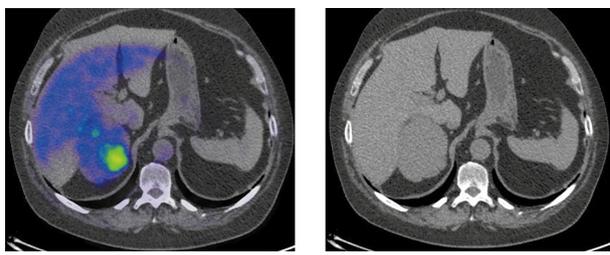


Рис. 3. Больная К., 48 лет. В аксиальной проекции ПЭТ/КТ- и КТ-исследовании в правом надпочечнике определяется неоднородное солидное образование размером 98×64×95 мм с гиперфиксацией 18F-ФДГ, SUV<sub>max</sub> – 14,67.  
Fig. 3. Patient K., 48 years old. Axial view of PET/CT and CT imaging: in the right adrenal gland, there is a heterogeneous solid mass with a size of 98×64×95 mm and 18F-FDG hyper uptake; SUV<sub>max</sub> is 14.67.

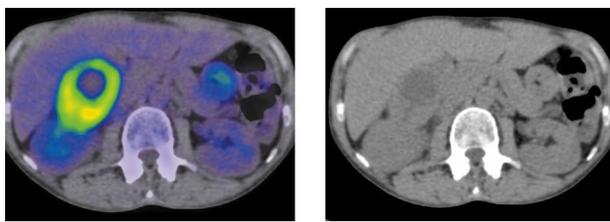
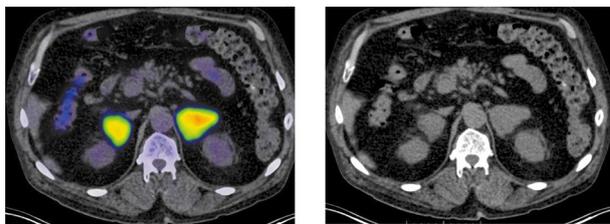


Рис. 4. Больной А., 65 лет. В аксиальной проекции ПЭТ/КТ- и КТ-исследовании определяются объемные образования в надпочечниках с обеих сторон размерами слева до 41×51 мм, справа – до 38×28 мм, с гиперфиксацией 18F-ФДГ, SUV<sub>max</sub> – 22,29.  
Fig. 4. Patient A., 65 years old. Axial view of PET/CT and CT imaging: there are mass lesions in the adrenal glands on both sides, up to 41×51 mm on the left and up to 38×28 mm on the right, with 18F-FDG hyper uptake; SUV<sub>max</sub> is 22.29.



Уровень SUV<sub>max</sub> 18F-ФДГ при поражении надпочечников, согласно нашим данным, в 3 и 4,3 раза превышает физиологические уровни в печени и селезенке, что свидетельствует о высоком уровне поглощения 18F-ФДГ при ПОН.

При количественном анализе мы также определяли соотношение величины SUV<sub>max</sub> в первичной опухоли к SUV<sub>max</sub> в печени и SUV<sub>max</sub> в селезенке. Диапазон величины соотношения к печени составил 0,9–6,22, медиана – 3,33. Подобные результаты получены и при оценке отношения SUV<sub>max</sub> в селезенке, при этом медиана составляла 4,48 при диапазоне 1,15–8,4 (табл. 2).

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой эффективности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для диагностики ПЗОН, при этом они показали значительную активность в поглощении 18F-ФДГ, превышающую ее в печени и селезенке. Визуальный и количественный анализ изображений ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ составляет основу для диагностики ПЗОН.

При этом медиана SUV<sub>max</sub> в первичной опухоли, по нашим данным, равнялась 10,0. Определенный вклад в диагностический процесс вносит соотношение SUV<sub>max</sub> в опухоли к SUV<sub>max</sub> в печени и SUV<sub>max</sub> в опухоли к SUV<sub>max</sub> в селезенке. Согласно

полученным данным медиана указанных показателей составила 3,33 и 4,48 соответственно.

Вероятно, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ может быть методом выбора диагностики ПЗОН.

## Обсуждение

В литературе имеются указания на то, что ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ обеспечивает более высокую диагностическую точность относительно рентгеновской КТ с контрастированием из-за низкой чувствительности [16].

Так, в ряде исследований показана возможность дифференциальной диагностики ДО, вторичных ЗОН и ПЗОН с применением ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ [10, 18, 20, 21]. При этом авторы применяют различные методы анализа полученных результатов. Так, Z. Коç и соавт. (2022 г.) оценивали роль ПЭТ/КТ в диагностике ПОН и вторичных ОН (ВОН) у 15 пациентов с медианой возраста 55,4 года. Размер опухолей в среднем составил 23,9×36,6 мм, а средний уровень SUV – 9,98. Авторы считают, что ПЭТ/КТ является эффективным методом диагностики ЗОН, поскольку они обладают высокой способностью поглощать 18F-ФДГ [10].

Поражения надпочечников, выявленные при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, оценивают визуально и количественно. Последнее предусматривает определение ряда критериев:  $SUV_{max}$  18F-ФДГ, а также среднего и низкого его уровней, соотношение  $SUV_{max}$  в ОН к SUV в печени, селезенке и аорте.

Некоторые исследователи утверждают, что критерии визуальной оценки ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ позволяют диагностировать ВОН с чувствительностью 100% и специфичностью 93,8% [24]. Аналогичной точки зрения придерживаются G. Boland и соавт. (2009 г.), которые считают ПЭТ/КТ высокоточным методом дифференциальной диагностики между ЗНО и доброкачественными новообразованиями (ДНО) надпочечников, особенно при использовании качественных, а не количественных параметров [25]. Другие авторы, наоборот, сообщают о высокой диагностической точности поражения надпочечников с использованием количественных критериев ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, в частности  $SUV_{max}$  18F-ФДГ, пороговое значение которого составляет 3,1 [22].

В ряде работ при проведении дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного опухолевого процесса в надпочечниках исследователи предлагают точку отсечки по значению уровня  $SUV_{max}$  в опухоли в виде порогового значения [26].

W. Schlötterburg и соавт. (2024 г.) провели ретроспективный анализ 67 пациентов с АКР надпочечников, которым выполнена ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ с определением количественных показателей –  $SUV_{max}$ , среднего и пикового накопления. Авторы отмечали преобладание лиц женского пола – 60%. У всех больных с АКР наблюдалось высокое значение SUV – 6,0 и более. Минимальная величина SUV составила 4,2 при случайно обнаруженной опухоли диаметром 44 мм. При наличии отдаленных метастазов выявлены максимальные величины SUV, а различия являлись статистически достоверными. Однако ни один из количественных параметров не влиял на продолжительность жизни больных. Наблюдалась лишь тенденция к улучшению выживаемости без прогрессирования для максимальных показателей  $SUV < 17,1$ . Тем не менее этот метод анализа метаболизма в опухоли позволил выявить у 12% больных дополнительные метастазы, которые не обнаружили при КТ. Авторы пришли к выводу о том, что простая визуализация при оценке ПЭТ/КТ так же эффективна, как и более трудоемкий количественный анализ [18].

Ценность ПЭТ/КТ заключается еще и в том, что она позволяет идентифицировать локализацию первичной опухоли при вторичном поражении надпочечников, уточняя стадию опухолевого процесса, что обеспечивает возможность выбора рациональной тактики лечения, прежде всего хирургического этапа, как при первичных, так и при вторичных опухолях солитарного характера [10–13].

В проведенном исследовании не отмечено гендерных различий, поскольку среди пациентов было 5 мужчин и 4 женщины.

Аналогичного мнения придерживаются и другие авторы [21]. Однако в литературе имеются противоположные мнения о преобладании лиц мужского пола [27].

В нашем исследовании  $SUV_{max}$  в опухоли в среднем составил 10,0, а минимальный показатель – 3,54. Максимальную его величину – 22,29 – наблюдали при двухстороннем поражении надпочечников. У 2 пациентов с метастазами в печень данный показатель составлял 9,49 и 10,0. Представленные результаты совпадают с данными других авторов [16, 17, 19].

По данным ПЭТ/КТ в 2 случаях, наряду с ПОН, нами выявлены метастазы в печень, которые ранее не определены, что позволило уточнить стадию и выработать рациональную тактику лечения.

Определенное диагностическое значение относительно злокачественного процесса при ОН имеет соотношение  $SUV_{max}$  к  $SUV_{max}$  в печени. Так, N. Launay и соавт. (2015 г.) с учетом данного коэффициента из 67 пациентов с ОН в 32 случаях подтвердили первичный злокачественный характер, у 19 – вторичный, а аденому надпочечников диагностировали у 16 больных [28].

M. Okada и соавт. (2009 г.) считают, что  $SUV_{max} \geq 2,5$  является признаком злокачественного поражения надпочечников. Пороговое значение отношения  $SUV_{max}$  опухоли к печени, равное 1,8, также свидетельствует о злокачественном характере ОН, что соответствует чувствительности 85%, специфичности 100% и точности 91%. Авторы считают, что анализ ПЭТ/КТ с использованием  $SUV_{max}$  18F-ФДГ повышает точность диагностики новообразований надпочечников [23].

H. Watanabe и соавт. (2013 г.) опубликовали результаты дифференциальной диагностики метастатического поражения и аденом надпочечников с применением ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у 41 пациента, при этом они определяли  $SUV_{max}$  в ОН и средний уровень SUV в печени и селезенке, а также отношение  $SUV_{max}$  надпочечников к среднему значению SUV печени и селезенки. Оказалось, что среднее значение  $SUV_{max}$  при метастатическом поражении надпочечников, как и соотношение  $SUV_{max}$  надпочечников к печени и селезенке, достоверно выше аналогичных показателей при аденоме, составляя 8,4, 3,0 и 4,0 соответственно. Площадь под кривой для соотношения  $SUV_{max}$  надпочечников к печени превышала таковую по отношению к селезенке. Пороговое значение соотношения к печени, равное 1,37, обеспечивает чувствительность 96% и специфичность 100%. Авторы приходят к выводу о том, что данное отношение обеспечивает большую клиническую пользу по сравнению с селезенкой [29].

A. Cistaro и соавт. (2015 г.) опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования по диагностической и прогностической значимости ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ при ПЗОН у 68 больных в зависимости от вариантов гистологического строения опухоли. Согласно их данным применение данного метода обеспечивает высокую чувствительность, специфичность и точность при ПОН, особенно при АКР и ЗФ, составляя 75, 100 и 82% соответственно [16].

G. Ma и соавт. (2021 г.) представили результаты ретроспективного исследования 64 пациентов для оценки роли ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ при проведении дифференциальной диагностики ДО надпочечников и ЗОН. Так, ДО выявлены у 48 пациентов, а ЗО – у 16. Авторы показали, что  $SUV_{max}$  при ЗО составляет 10,0 (3,1–23,9), а при ДНО – 5,4, т.е. различия являются статистически достоверными. Коэффициент соотношения  $SUV_{max}$  опухоли к печени составил 3,39 и 1,99 для злокачественных и доброкачественных поражений соответственно ( $p < 0,05$ ). Чувствительность, специфичность и точность метода  $SUV_{max}$  по данным ROC-анализа, составили 81,3, 72,9 и 75,0%, а для соотношения  $SUV_{max}$  опухоль/печень – 93,7, 62,5 и 70,3% соответственно [21].

Приведенный метод количественной оценки с определением уровня  $SUV_{max}$  с целью дифференциальной диагностики характера опухолевого процесса в надпочечниках в литературе освящен недостаточно. Согласно полученным результатам в представленном исследовании соотношение  $SUV_{max}$  в ОН к  $SUV_{max}$  печени находилось в диапазоне 0,9–6,22, составляя

в среднем 3,33, а отношение  $SUV_{max}$  в опухоли к максимальному уровню  $SUV$  в селезенке равнялось 4,48, находясь в диапазоне 1,15–8,9.

М. Perri и соавт. (2011 г.) при проведении дифференциальной диагностики между ЗО и ДО надпочечников применяли комбинированный метод, включающий определение  $SUV_{max}$  и анализа КТ. Авторы сравнивали поглощение 18F-ФДГ ОН аортой, печенью и селезенкой с помощью соотношения  $SUV_{max}$  опухоли к аналогичному показателю указанных органов. Все ЗНО надпочечников показали активность 18F-ФДГ выше, чем в аорте, печени и селезенке. Авторы считают, что такая комбинация методов интерпретации результатов ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ позволяет получить 100% чувствительность и 97% специфичность. Согласно их данным размеры поражений надпочечников по результатам ПЭТ/КТ составляли 0,7–9,8 см, причем их величина была достоверно больше при ЗО по сравнению с ДО. Медиана  $SUV_{max}$  для ЗНО составила 8,6 при диапазоне 2,9–22,0, а при ДО – 2,1. При пороговом значении  $\leq 2,8$  все опухоли носили доброкачественный характер. Среднее соотношение  $SUV_{max}$  ОН к печени равнялось 3,8, а диапазон колебаний – 1,5–9,6. Аналогичный показатель для ДНО составлял 1,1, а диапазон – 0,4–2,5 [27].

Приведенный обзор данных литературы показал, что ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ обладает высокой диагностической точностью при ЗОН, включая ПЗОН.

## Заключение

Гибридная технология ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ может быть методом выбора для диагностики и дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных ПОН и ВОН. В связи с этим при обнаружении объемных образований надпочечников диагностический алгоритм должен включать ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ.

Для анализа результатов исследования применяют визуальные (качественные) и количественные параметры. При ЗОН активность поглощения 18F-ФДГ по данным ПЭТ/КТ превышает такую в печени и селезенке в 3 и 4,3 раза.

$SUV_{max}$  18F-ФДГ, соотношение  $SUV_{max}$  ОН к  $SUV_{max}$  печени и  $SUV_{max}$  селезенки являются количественными критериями диагностики ПЗОН. Согласно полученным данным медиана уровня  $SUV_{max}$  составила 10,0, а отношение  $SUV_{max}$  опухоли к печени и селезенке – 3,33 и 4,48 соответственно.

Метаболическая визуализация является важной оценкой для персонализированного выбора лечебной стратегии больных с ЗОН.

**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

- Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1476–90. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.2099
- Kebebew E, Reiff E, Duh QY, et al. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg.* 2006;30(5):872–8. DOI:10.1007/s00268-005-0329-x
- Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer.* 2013;49(11):2579–86. DOI:10.1016/j.ejca.2013.02.034
- McLean K, Lilienfeld H, Caracciolo JT, et al. Management of isolated Adrenal Lesions in Cancer Patients. *Cancer Control.* 2011;18(2):113–26. DOI:10.1177/107327481101800206
- Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(5):1163–8. DOI:10.2214/AJR.07.2799
- Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(3):559–68. DOI:10.2214/ajr.179.3.1790559
- Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology.* 2011;259(1):117–26. DOI:10.1148/radiol.11100569
- Kandathil A, Wong KK, Wale DJ, et al. Metabolic and anatomic characteristics of benign and malignant adrenal masses on positron emission tomography/computed tomography: a review of literature. *Endocrine.* 2015;49(1):6–26. DOI:10.1007/s12020-014-0440-6
- Корб Т.А., Чернина В.Ю., Блохин И.А., и др. Визуализация надпочечников: в норме и при патологии (обзор литературы). *Проблемы Эндокринологии.* 2021;67(3):26–36 [Korb TA, Chernina VYu, Blokhin IA, et al. Adrenal imaging: anatomy and pathology (literature review). *Problems of Endocrinology.* 2021;67(3):26–36 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12752
- Koç ZP, Özcan PP, Sezer E, et al. The F-18 FDG PET/CT evaluation of the metastatic adrenal lesions of the non-lung cancer tumors compared with pathology results. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2022;53. DOI:10.1186/s43055-021-00663-2
- Saito H, Shuto K, Ota T, et al. A case of long-term survival after resection for post-operative solitary adrenal metastasis from esophageal adenocarcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2010;37(12):2406–8 (in Japanese).
- Drouet C, Morel O, Boulahdour H. Bilateral Huge Incidentalomas of Isolated Adrenal Metastases From Unknown Primary Melanoma Revealed by 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2017;42(1):e51–3. DOI:10.1097/RLU.0000000000001417
- Furukawa K, Yoshitoshi K, Eguchi R. A long survival case of metastatic left adrenal gland tumor from undifferentiated carcinoma of thoracic esophagus. *J Jpn Coll Surg.* 2012;37:248–51.
- Kim SJ, Lee SW, Pak K, et al. Diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET or PET/CT for the characterization of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2018;91(1086):20170520. DOI:10.1259/bjr.20170520
- Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(1):G1–G42. DOI:10.1093/ejendo/lvad066
- Cistaro A, Niccoli Asabella A, Coppolino P, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT in comparison with morphological imaging in primary adrenal gland malignancies – a multicenter experience. *Hell J Nucl Med.* 2015;18(2):97–102. DOI:10.1967/s002449910202
- Wong KK, Miller BS, Viglianti BL, et al. Molecular Imaging in the Management of Adrenocortical Cancer: A Systematic Review. *Clin Nucl Med.* 2016;41(8):e368–82. DOI:10.1097/RLU.0000000000001112
- Schlötterburg W, Hartrampf PE, Kosmala A, et al. Prognostic role of quantitative [18F] FDG PET/CT parameters in adrenocortical carcinoma. *Endocrine.* 2024;84(3):1172–81. DOI:10.1007/s12020-024-03695-6
- Kim JY, Kim SH, Lee HJ, et al. Utilisation of combined 18F-FDG PET/CT scan for differential diagnosis between benign and malignant adrenal enlargement. *Br J Radiol.* 2013;86(1028):20130190. DOI:10.1259/bjr.20130190

20. Arikan AE, Makay O, Teksoz S, et al. Efficacy of PET-CT in the prediction of metastatic adrenal masses that are detected on follow-up of the patients with prior nonadrenal malignancy: A nationwide multi-center case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(34):e30214. DOI:10.1097/MD.00000000000030214
21. Ma G, Zhang X, Wang M, et al. Role of (18)F-FDG PET/CT in the differential diagnosis of primary benign and malignant unilateral adrenal tumors. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11(5):2013-8. DOI:10.21037/qims-20-875
22. Metsler U, Miller E, Lerman H, et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med*. 2006;47(1):32-7.
23. Okada M, Shimono T, Komeya Y, et al. Adrenal masses: the value of additional fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) in differentiating between benign and malignant lesions. *Ann Nucl Med*. 2009;23(4):349-54. DOI:10.1007/s12149-009-0246-4
24. Blake MA, Slattery JM, Kalra MK, et al. Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy – initial experience. *Radiology*. 2006;238(3):970-7. DOI:10.1148/radiol.2383042164
25. Boland GW, Blake MA, Holalkere NS, Hahn PF. PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer: qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(4):956-62. DOI:10.2214/AJR.08.1431
26. Vos EL, Grewal RK, Russo AE, et al. Predicting malignancy in patients with adrenal tumors using (18) F-FDG-PET/CT SUV<sub>max</sub>. *J Surg Oncol*. 2020;122(8):1821-6. DOI:10.1002/jso.26203
27. Perri M, Erba P, Volterrani D, et al. Adrenal masses in patients with cancer: PET/CT characterization with combined CT histogram and standardized uptake value PET analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(1):209-16. DOI:10.2214/AJR.10.5342
28. Launay N, Silvera S, Tenenbaum F, et al. Value of 18-F-FDG PET/CT and CT in the Diagnosis of Indeterminate Adrenal Masses. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:213875. DOI:10.1155/2015/213875
29. Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S, et al. Adrenal-to-liver SUV ratio is the best parameter for differentiation of adrenal metastases from adenomas using 18F-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2013;27(7):648-53. DOI:10.1007/s12149-013-0730-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024

# Место ферментозаместительной терапии при экзокринной и нутритивной недостаточности у пациентов с онкологическими заболеваниями

И.Е. Хатьков<sup>1,2</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, Д.С. Бордин<sup>✉1-3</sup>, И.Б. Кононенко<sup>4</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>5</sup>, И.А. Покатаев<sup>6</sup>, А.В. Снеговой<sup>2,4</sup>, А.А. Трякин<sup>7</sup>, П.С. Феоктистова<sup>1,8</sup>, Л.Г. Жукова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской академии» Минздрава России, Тверь, Россия;

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>АО «Ильинская больница», Красногорск, Россия;

<sup>6</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>7</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>8</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

## Аннотация

Экзокринную недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) определяют как состояние, при котором количества секретируемых панкреатических ферментов недостаточно для поддержания нормального пищеварения. ЭНПЖ является частым осложнением как злокачественных новообразований поджелудочной железы, так и злокачественных опухолей любой локализации. Заподозрить ЭНПЖ у онкологического пациента можно при наличии симптомов мальдигестии, мальабсорбции и изменении нутритивных маркеров, однако важно отметить, что симптоматика ЭНПЖ может быть стерта. На ранних стадиях ЭНПЖ может быть латентной и проявляться мальнутрицией, но даже на более поздних стадиях симптомы ЭНПЖ могут быть схожи с симптомами онкологических заболеваний или маскироваться состоянием после прохождения химиолучевой терапии. Противоопухолевая терапия сама по себе может также приводить к ЭНПЖ. Стандартом лечения при ЭНПЖ является ферментозаместительная терапия (ФЗТ), однако онкологическим больным ее назначают нечасто. В то же время сопроводительная терапия должна занимать важное место в лечении онкологических больных, потому что качество и продолжительность жизни пациентов во многом зависят от адекватности проводимого комплексного лечения. В обзоре обсуждаются возможные причины ЭНПЖ, ее диагностика и лечение у онкологических пациентов. Отдельное внимание уделяется режимам ФЗТ, в том числе для улучшения пищеварения, и лекарственной форме препарата. Показано, что в качестве препарата выбора для ФЗТ выступает панкреатин в минимикросферах, в связи с тем что минимальный размер частиц обеспечивает наиболее физиологичный процесс пищеварения.

**Ключевые слова:** ферментозаместительная терапия, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, нутритивная недостаточность, онкологические заболевания, сопроводительная терапия онкологических больных, панкреатин в минимикросферах

**Для цитирования:** Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кононенко И.Б., Кучерявый Ю.А., Покатаев И.А., Снеговой А.В., Трякин А.А., Феоктистова П.С., Жукова Л.Г. Место ферментозаместительной терапии при экзокринной и нутритивной недостаточности у пациентов с онкологическими заболеваниями. Современная онкология. 2024;26(3):380–389. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203007

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». E-mail: dbordin@mail.ru

**Хатьков Игорь Евгеньевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. каф. факультетской хирургии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», председатель РОО «Московское онкологическое общество», гл. внештат. специалист-онколог Департамента здравоохранения г. Москвы. SPIN-код: 5128-5820

**Маев Игорь Вениаминович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., первый проректор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». SPIN-код: 1994-0933

**Кононенко Инесса Борисовна** – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром лекарственного лечения опухолей центра персонализированной онкологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Кучерявый Юрий Александрович** – канд. мед. наук, доц., зав. гастроэнтерологическим отд.-нием АО «Ильинская больница»

**Покатаев Илья Анатольевич** – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 7338-9428

<sup>✉</sup>**Dmitry S. Bordin** – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Russian University of Medicine, Tver State Medical University. E-mail: dbordin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2815-3992

**Igor E. Khatkov** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0002-4088-8118

**Igor V. Maev** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0001-6114-564X; Scopus ID: 7006155179; Researcher ID: N-9320-2014

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

**Yury A. Kucheryavy** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ilyinskaya Hospital. ORCID: 0000-0001-7760-2091

**Ilya A. Pokataev** – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0001-9864-3837

# Role of enzyme replacement therapy for exocrine and nutritional insufficiency in patients with malignancies: A review

Igor E. Khatkov<sup>1,2</sup>, Igor V. Maev<sup>2</sup>, Dmitry S. Bordin<sup>✉1-3</sup>, Inessa B. Kononenko<sup>4</sup>, Yury A. Kucheryavy<sup>5</sup>, Ilya A. Pokataev<sup>6</sup>, Anton V. Snegovoy<sup>2,4</sup>, Alexey A. Tryakin<sup>7</sup>, Polina S. Feoktistova<sup>1,8</sup>, Liudmila G. Zhukova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Tver State Medical University, Tver, Russia;

<sup>4</sup>Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Russia;

<sup>6</sup>Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>8</sup>Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

## Abstract

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is a condition in which the amount of secreted pancreatic enzymes is insufficient to maintain normal digestion. EPI is a frequent complication of pancreatic or other malignancies. The presence of EPI in a cancer patient may be suggested by symptoms of maldigestion, malabsorption, and alteration of nutritional markers; however, it is important to note that the EPI symptoms may be subtle. In the early stages, EPI may be latent and manifested by malnutrition. However, even in the later stages, the symptoms of EPI may be similar to those of cancer or be masked by the condition after chemoradiation therapy. Antitumor therapy itself may also cause EPI. Enzyme replacement therapy (ERT) is the standard of care for EPI, but it is rarely prescribed to cancer patients. However, supportive therapy plays an essential role in treating cancer patients because the quality of life and life expectancy of patients largely depend on the adequacy of the complex treatment. The review discusses the possible causes of EPI and its diagnosis and treatment in cancer patients. Special attention is paid to ERT regimens, including those for improving digestion and the drug's dosage form. It is shown that pancreatin in minimicrospheres is the drug of choice for ERT, since the minimum particle size facilitates the most physiological digestion process.

**Keywords:** enzyme replacement therapy, pancreatic exocrine insufficiency, nutritional insufficiency, oncological diseases, supporting therapy for oncological patients, pancreatin in minimicrospheres

**For citation:** Khatkov IE, Maev IV, Bordin DS, Kononenko IB, Kucheryavy YuA, Pokataev IA, Snegovoy AV, Tryakin AA, Feoktistova PS, Zhukova LG. Role of enzyme replacement therapy for exocrine and nutritional insufficiency in patients with malignancies: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):380–389. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203007

## Введение

В настоящее время онкологические заболевания являются второй по частоте причиной смертности во всем мире: каждая шестая смерть происходит от злокачественных опухолей. По данным Международного агентства по изучению онкологических заболеваний (IARC) в 2020 г. зарегистрировано около 19,3 млн новых случаев рака и 10 млн случаев смерти от злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций [1, 2]. Прогнозируется, что в 2030 г. будет зарегистрировано уже 23,8 млн новых случаев и 13,0 млн смертей [2]. В России в 2021 г. впервые выявлено более 580 тыс. случаев ЗНО, при этом рост данного показателя по сравнению с 2020 г. составил 4,4% [3]. На конец 2021 г. на учете в территориальных

онкологических учреждениях стояли 3,9 млн человек, а совокупный показатель распространенности онкозаболеваний составил 2690,5 на 100 тыс. населения.

Среди наиболее распространенных злокачественных опухолей как в Российской Федерации, так и во всем мире следует отметить рак молочной железы, рак легкого, рак кожи, колоректальный рак, рак предстательной железы и рак желудка [1, 3]. Хотя рак молочной железы, рак предстательной железы, рак кожи и колоректальный рак характеризуются высокой заболеваемостью, число смертей, связанных с ними, пропорционально невелико, что отражает значительный прогресс, достигнутый в борьбе с этими типами рака. Однако существуют и другие варианты рака, которые требуют дальнейших усилий

## Информация об авторах / Information about the authors

**Снеговой Антон Владимирович** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», зав. отд. лекарственного лечения опухолей НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Трякин Алексей Александрович** – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе, зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 отд. лекарственной терапии НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-code: 7708-5775

**Феоктистова Полина Сергеевна** – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд.-нием №1 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», доц. каф. клинической онкологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

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

**Anton V. Snegovoy** – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-0170-5681

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

**Polina S. Feoktistova** – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0340-7119

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

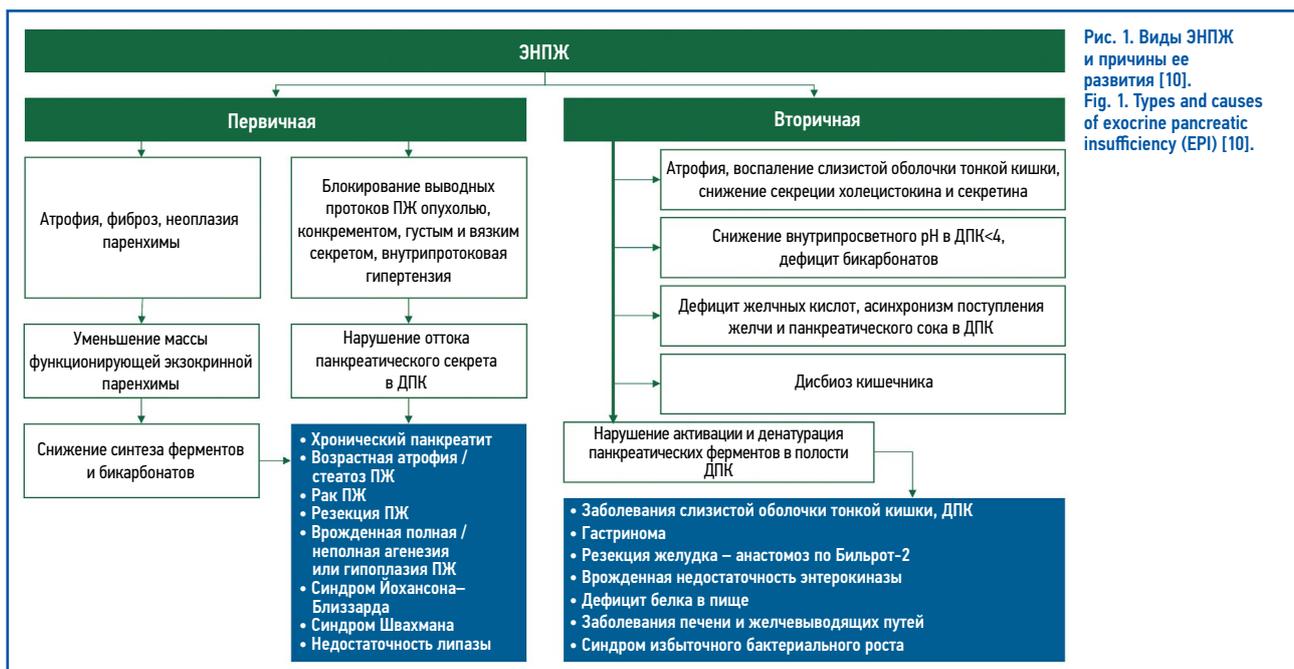


Рис. 1. Виды ЭНПЖ и причины ее развития [10].  
Fig. 1. Types and causes of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) [10].

Таблица 1. Механизм развития ЭНПЖ после хирургических операций [12]  
Table 1. The mechanism of EPI development after surgeries [12]

Хирургическая операция	Влияние хирургической операции			
	Сниженная нервная стимуляция панкреатической секреции	Сниженная гормональная стимуляция панкреатической секреции	Асинхрония между опорожнением желудка и билиопанкреатической секрецией	Потеря ткани ПЖ
Панкреодуоденэктомия	+	+	+	+
Панкреатоюностомия	+	+	+	-
Полная резекция желудка	+	+	+	-
Частичная резекция желудка	+	+	+	-

по профилактике, раннему выявлению и эффективному лечению, что относится к тем видам злокачественных опухолей, при которых высока доля смертельных исходов, например к раку печени, легких, пищевода, поджелудочной железы (ПЖ).

Важно отметить, что в Российской Федерации вопросы сопроводительной терапии пациентов с онкологическими заболеваниями недостаточно урегулированы с точки зрения не только клинических рекомендаций, но и их оплаты. Согласительные документы, утвержденные Минздравом России, отсутствуют, хотя существуют рекомендации, выпущенные отдельными обществами специалистов, такие как рекомендации по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [4] или протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) [5]. В данных рекомендациях представлены протоколы ведения пациентов с отдельными осложнениями, среди которых анемия, диарея, экзокринная недостаточность ПЖ, синдром анорексии-кахексии и другие, однако приведенные протоколы не являются стандартизированными. В то же время сопроводительная терапия должна занимать важное место в лечении онкологических больных, в связи с тем что качество и продолжительность жизни пациентов во многом зависят от адекватности проводимого комплексного лечения. Применение новых схем терапии позволило значительно улучшить выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями, однако зачастую эти схемы связаны со значительной токсичностью или само заболевание ассоциировано с высоким риском развития осложнений, ввиду чего пациентам требуется сопроводительное лечение, которое позволит улучшить переносимость основной терапии.

В обзоре обсуждаются диагностика и лечение экзокринной недостаточности ПЖ (ЭНПЖ) у онкологических пациентов как одного из частых осложнений ЗНО.

### Типы ЭНПЖ

ЭНПЖ определяют как состояние, при котором количества секретируемых панкреатических ферментов недостаточно для поддержания нормального пищеварения [6–8]. Среди причин ЭНПЖ можно выделить [9]:

- 1) нарушение продукции ферментов ПЖ;
- 2) нарушение регуляции секреции ферментов ПЖ;
- 3) нарушение доставки ферментов;
- 4) повышенное разрушение ферментов.

Разделяют два вида ферментной недостаточности: первичную и вторичную [10, 11] (рис. 1, табл. 1).

Первичная ЭНПЖ может быть абсолютной и относительной. Абсолютная первичная ЭНПЖ развивается вследствие уменьшения функционирующей экзокринной части органа на фоне атрофии, фиброза, резекции или замещения объемными образованиями. Относительная ЭНПЖ наблюдается при нарушении оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку (ДПК) в результате обструкции протоков ПЖ густым секретом, преципитатом, конкрементами, стриктурами, кистой или опухолью [10].

Вторичная ЭНПЖ связана с нарушением работы панкреатических ферментов в полости тонкой кишки и обнаруживается, как правило, при функциональной или органической патологии желудка, ДПК и билиарной системы. При поступлении в ДПК ферменты ПЖ активируются, а стимулированные химусом энтероциты в свою очередь секретируют секретин и холецистокинин, регулирующие выработку ферментов и бикарбонатов клетками ПЖ. При ряде состояний (см. рис. 1)

Таблица 2. Общие симптомы для ЭНПЖ и других нарушений при РПЖ [18]  
Table 2. Common symptoms for EPI and other disorders in patients with pancreatic cancer [18]

Симптомы	ЭНПЖ	Хирургическое изменение анатомии / денервация	СИБР	Химиотерапия	Факторы метаболизма опухолевых клеток
Диарея	++	++	++	++	
Стеаторея	++		++	+	
Обильный и зловонный стул	++		++	+	
Частый стул	+	++	+	+	
Выраженный метеоризм	+		+	+	
Дискомфорт / боль в животе	+	+	+	+	
Вздутие живота	+		+	++	
Недостаточность питания / уменьшение массы тела	++		+	+	++
Дефицит жирорастворимых витаминов	+			по причине тошноты	

Примечание. + – часто, не всегда; ++ – очень часто.

формируются условия для инактивации ферментов ПЖ [10]. Кроме того, может встречаться сочетание первичной и вторичной ЭНПЖ.

Снижение экзокринной функции может развиваться после резекции ПЖ и/или повреждения ее тканей [13]. Постпрандиальная секреция ПЖ стимулируется вагусным рефлексом, а также гормоном холецистокинином, секретиремым в ДПК [14]. S-клетки ДПК продуцируют просекретин, который под действием желудочного сока при низких значениях pH превращается в секретин, который в свою очередь стимулирует выработку бикарбонатов ПЖ и увеличивает объем панкреатического секрета [15]. Секретин также опосредованно (через секрецию холецистокинина) приводит к увеличению продукции желчи и кишечного сока. Холецистокинин продуцируется I-клетками ДПК и стимулирует сокращение гладкомышечных клеток желчного пузыря, расслабление сфинктера Одди. Холецистокинин также увеличивает секрецию ПЖ. В связи с этим анатомическая реконструкция области ДПК может способствовать мальабсорбции и развитию ЭНПЖ [13, 14].

Изменения секреции и/или активности ферментов ПЖ приводят к нарушению всасывания питательных веществ, при этом нарушается всасывание жиров, белков и жирорастворимых витаминов. ЭНПЖ проявляется диареей, стеатореей, болями, тяжестью в животе, метеоризмом и вздутием [16]. Эти симптомы обычно возникают тогда, когда количество потребляемых жиров, белков и углеводов превышает пищеварительную способность ПЖ. Пациенты с ЭНПЖ часто вносят изменения в свой рацион, уменьшают потребление жирных продуктов, в результате чего стеаторея и другие симптомы могут не наблюдаться [17].

Наиболее очевидными причинами развития ЭНПЖ у онкологических пациентов являются рак ПЖ (РПЖ), рак желудка, состояние после панкреатодуоденальной резекции, панкреатэктомии, эзофагэктомии и гастрэктомии. В то же время причинами ЭНПЖ являются такие состояния, как дуоденит, мукозит и синдром избыточного бактериального роста (СИБР) на фоне проводимой противоопухолевой терапии (особенно при опухолях головы и шеи), а также применение моноклональных антител в лечении онкологических пациентов [18].

У онкологических больных во время противоопухолевой лекарственной терапии могут наблюдаться диарея, потеря веса, несмотря на хороший аппетит, нерегулярный стул, стеаторея и боли в животе. Приведенные симптомы могут сигнализировать о панкреатической недостаточности [19]. Важно отметить, что снижение массы тела и диарея у пациентов с онкологическими заболеваниями могут ошибочно трактоваться как побочные эффекты противоопухолевого лекарственного лечения (табл. 2) [18]. Однако химиолучевая терапия оказывает прямое влияние на органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при поражении которых может развиваться ЭНПЖ.

Клиническими проявлениями ЭНПЖ являются синдромы мальабсорбции и мальдигестии (нарушение усвоения основных питательных веществ и/или микронутриентов, их переваривания и переноса) с развитием трофологической

недостаточности [10]. В результате у пациента может возникнуть мальнутриция – синдром недостаточности питания. Данные состояния тесно взаимосвязаны: из-за недостаточной выработки ферментов для переваривания питательных веществ, особенно жиров и белков, организм не может усваивать нутриенты, поступающие с пищей. Прогрессирование ЭНПЖ может приводить к дефициту жирорастворимых витаминов (А, D, E, K), общего белка и альбумина. Как результат пациенты сталкиваются с потерей массы тела, увеличением риска остеопении и остеопороза (из-за дефицита витамина D), увеличением сердечно-сосудистых рисков. В некоторых случаях на фоне ЭНПЖ развивается дефицит витамина B<sub>12</sub> из-за нарушений всасывания в тонкой кишке. Дефицит витамина B<sub>12</sub> связан с развитием анемии и неврологических нарушений [12, 20–22].

Корреляция между ЭНПЖ и мальнутрицией, возникающей в результате дефицита питательных веществ и мальабсорбции, должна находиться в центре внимания лечащего врача из-за риска долгосрочных осложнений. Мальнутриция, возникающая в результате ЭНПЖ, связана с повышенным риском инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, саркопении (потери массы и функции скелетных мышц) и остеопороза, что ведет к снижению качества жизни и увеличению смертности [23–26].

### Рак поджелудочной железы и ЭНПЖ

РПЖ – одна из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний, которая, согласно данным International Agency for Research on Cancer, WHO 2020 г., занимает 9-е место в структуре онкологической смертности в мире [6, 27]. В 2021 г. ПЖ была одной из ведущих локализаций в структуре онкологической заболеваемости обоих полов в России – 3,3% общего количества случаев (3,5% у мужчин и 3,1% у женщин) [3]. Среднегодовые показатели заболеваемости населения РПЖ выросли с 2011 по 2021 г. с 10,43 случая на 100 тыс. населения до 13,10 случая на 100 тыс. населения (+31,08%).

Популяционные исследования, проведенные в разных странах, показывают низкую 5-летнюю выживаемость у пациентов с РПЖ, которая составляет 3–12% [28–33], однако при этом наблюдается тренд на увеличение 5-летней выживаемости, который в первую очередь связан с появлением и внедрением новых схем медикаментозной терапии. Рост заболеваемости РПЖ и низкие показатели выживаемости при данном заболевании подчеркивают необходимость выявления пациентов с высоким риском, разработки методов ранней диагностики, а также улучшения медикаментозного и хирургического лечения. В то же время необходимо уделять внимание и поддерживающей терапии при РПЖ. Важнейшей ее составляющей является компенсация ЭНПЖ, которая в разной степени выраженности встречается почти у всех больных. Вероятность возникновения ЭНПЖ при РПЖ доходит до 60%, после панкреатодуоденальных резекций – до 90% [34], а по некоторым источникам – и до 100% [18]. Ввиду высокого риска развития ЭНПЖ пациентам с РПЖ показана ферментозаместительная терапия (ФЗТ).

Адекватная компенсация экзокринной функции ПЖ позволяет поддерживать нутритивный статус и проводить противоопухолевое лечение, в то время как отсутствие ФЗТ ухудшает прогноз заболевания. Так, ЭНПЖ связана с невозможностью своевременного проведения хирургического вмешательства из-за астении, снижением выживаемости вследствие худшей переносимости химиотерапевтического лечения, низким качеством жизни [35].

Клиническая практика назначения ФЗТ в разных странах отличается. Так, в Великобритании придерживаются подхода, в котором ФЗТ рекомендована всем пациентам с РПЖ без необходимости диагностического подтверждения ЭНПЖ [36], в то время как Международная исследовательская группа по хирургии ПЖ (International Study Group on Pancreatic Surgery) рекомендует рутинное начало ФЗТ в течение 6 мес после дистальной панкреатэктомии [37], а в Бельгии в настоящее время не существует конкретных рекомендаций по ФЗТ при РПЖ. В Российской Федерации только начинают появляться изменения в согласительных документах, одобренных Минздравом России, однако существуют рекомендации по ФЗТ при РПЖ от RUSSCO [4].

### Злокачественные опухоли любой локализации и ЭНПЖ: менее очевидные причины ЭНПЖ

Пациенты, перенесшие операцию на органах ЖКТ, подвержены высокому риску развития ЭНПЖ, следовательно, эффективное лечение этого осложнения и связанного с ним нарушения питания должно быть ключевой частью послеоперационного ведения больных [38]. Анатомические изменения вследствие операций на ПЖ, желудке и ДПК могут приводить к ЭНПЖ.

Однако не только хирургическое вмешательство может способствовать появлению у онкологических пациентов ЭНПЖ. Как уже отмечалось ранее, ЭНПЖ может быть обусловлена менее очевидными причинами, такими как дуоденит, мукозит и СИБР. При этом противоопухолевая терапия связана со значительной токсичностью для пищеварительной системы [39].

Одним из самых частых нежелательных явлений, связанных с противоопухолевой терапией, является диарея – серьезное и потенциально опасное для жизни осложнение многих противоопухолевых лекарственных препаратов. Диарея нередко приводит к нарушению дозирования препаратов при большинстве многокомпонентных режимов лекарственного лечения, включающих цитостатики, таргетные препараты или иммунотерапию. Для адекватного поддерживающего лечения часто требуется госпитализация [40]. Диарея может быть дозозимитирующим и основным нежелательным явлением при применении режимов противоопухолевой терапии с фторпиримидинами с иринотеканом. Частота ранней диареи при применении этих препаратов достигает 50% [41]. Для многих ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), таких как афатиниб, цертитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, сорафениб, сунитиниб и других, а также для ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (алпелисиб) диарея занимает второе место среди нежелательных явлений по частоте после сыпи. При применении ИТК (таблетированных препаратов) необходим постоянный контроль пациента на предмет развития диареи, как и в ситуации с химиотерапевтическими агентами, диарея при применении ИТК может быть дозозимитирующей [42–46]. Необходимо помнить о том, что диарея на фоне любой противоопухолевой лекарственной терапии может быть следствием ЭНПЖ.

Другим частым нежелательным явлением при проведении противоопухолевой терапии является мукозит – воспалительное или воспалительно-язвенное поражение слизистых ЖКТ. Наиболее часто мукозиты развиваются у пациентов, получающих химиолучевую терапию (30–40%), а при проведении химиолучевой терапии органов головы и шеи частота мукозитов возрастает до 90% [47]. Изменение слизистой ЖКТ и полости рта при мукозитах вызывает боль и приводит к неспособности нормально питаться, потере веса. Часто пациентам с мукозитом приходится изменять режим химиотерапии, что может ухудшать прогноз при ЗНО. Различные противоопухолевые

лекарственные препараты могут вызывать мукозит, в том числе и препараты с молекулярно-направленным воздействием (цетуксимаб, панитумумаб), ИТК [48, 49].

Частота развития мукозита зависит не только от режима терапии, дозы препаратов и количества циклов, но и от особенностей пациента. Так, женщины имеют больший риск развития тяжелого мукозита при лечении 5-фторурацилом, как и пациенты с дефицитом дигидропиримидиндегидрогеназы, критичного фермента катаболизма 5-фторурацила [50, 51]. В результате нарушения целостности слизистой оболочки ДПК нарушается выработка секретина и холецистокинина. Их дефицит приводит к вторичной недостаточности выработки ферментов ПЖ. Следовательно, мукозит может являться одной из причин ЭНПЖ.

В лечении онкологических заболеваний в последние годы широко применяются ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), включая ингибиторы CTLA-4 и PD-1/PD-L1. Использование ИКТ сопряжено с риском развития иммуноопосредованных нежелательных явлений, одним из которых является внешнесекреторная недостаточность ПЖ [52]. Проявления повреждения ПЖ, вызванного применением ИКТ, могут варьировать от асимптоматического повышения липазы/амилазы до клинического панкреатита, от незначительной гипергликемии до диабетического кетоацидоза. Механизмы, вызывающие повреждение ПЖ при применении ИКТ, в настоящее время недостаточно изучены.

Лечение онкологических заболеваний может нарушать баланс микробиоты кишечника, что способствует чрезмерному росту патогенных бактерий – возникновению СИБР. СИБР прежде всего появляется из-за цитотоксического воздействия препаратов на быстро делящиеся клетки. В результате уменьшается количество *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, но увеличивается количество патогенных видов. Вызванный химиотерапией мукозит усугубляет это состояние, создавая среду, способствующую избыточному бактериальному росту и ослаблению иммунного ответа [53]. В ряде исследований сообщалось о распространенности СИБР, связанного с онкологическим лечением. Так, исследование с участием пациентов с колоректальным раком, проходящих радиотерапию, выявило значимое снижение бактериального разнообразия в кишечнике, что коррелировало с появлением диареи и других желудочно-кишечных симптомов [54]. В другом исследовании, проведенном на лабораторных животных, получавших фторурацил, симптомы СИБР, такие как диарея во время и после терапии, а также бактериальная диссеминация в лимфатические узлы по ходу ЖКТ, наблюдались у 1/2 животных [55].

Существует ряд патогенетических механизмов, которые могут связывать ЭНПЖ и СИБР. Дефицит панкреатического секрета и ферментов, а также нарушения полостного пищеварения приводят к накоплению в просвете непеваренных нутриентов, в первую очередь жиров, которые являются субстратом для развития бактерий. Токсины микроорганизмов могут инактивировать мембранные ферменты щеточной каемки тонкой кишки, в результате чего нарушается мембранное пищеварение. Кроме того, токсины могут стимулировать секрецию воды в просвет кишечника, вызывая диарею. Вторичное нарушение моторики тонкой кишки проявляется болевым синдромом и диареей. Разрушение бактериями ферментов ПЖ в ДПК и начальных отделах тощей кишки усугубляет вторичную ЭНПЖ [56, 57].

### Пациенты с нутритивной недостаточностью без ЭНПЖ

Необходимо учитывать, что у многих пациентов с онкологическими заболеваниями развивается нутритивная недостаточность при отсутствии ЭНПЖ. В патогенезе нутритивной недостаточности можно выделить 3 основных синдрома, тесно связанных и зачастую неотделимых друг от друга: синдром анорексии-кахексии (САК), синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма, синдром кишечной недостаточности. В условиях ограниченного доступа к оценке нутритивных маркеров одним из ключевых показателей, используемых для диагностики нутритивной недостаточности, является индекс массы

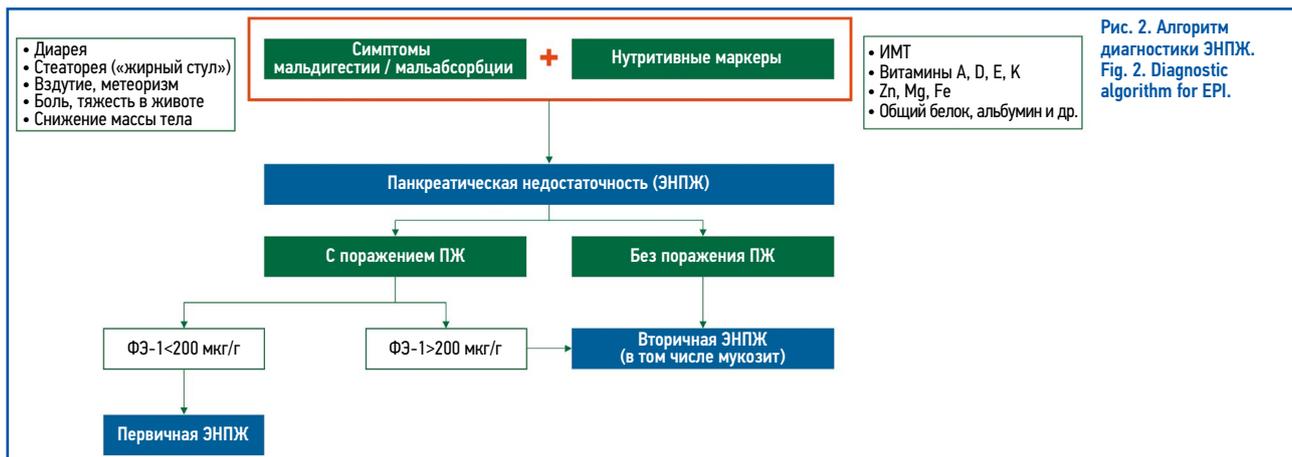


Рис. 2. Алгоритм диагностики ЭНПЖ. Fig. 2. Diagnostic algorithm for EPI.

тела (ИМТ). Нутритивную поддержку таких пациентов следует начинать, если ожидается, что пациент не сможет питаться обычным путем более 7 сут или что прием пищи будет недостаточным (<60% суточной потребности) более 1–2 нед [58]. В таких случаях для поддержания адекватного пищеварения может потребоваться ФЗТ. Показано, что ФЗТ в сочетании с нутритивной поддержкой ассоциируется с более продолжительной общей выживаемостью у пациентов с метастатическим РПЖ [59].

Нутритивный статус влияет на эффективность лечения и выживаемость пациента. Недоедание и кахексия (крайняя степень истощения) описаны во множестве исследований как прогностические факторы, связанные с неблагоприятным исходом, более низкой эффективностью лечения из-за плохой переносимости, более высокой стоимостью лечения и более частыми госпитализациями, а также со снижением качества жизни [60, 61]. Наибольшему риску подвержены пациенты с поздними стадиями рака, а также те, кто госпитализирован неоднократно [62]. Несмотря на то что при госпитализации врачи должны проводить оценку питания пациента, саркопения и кахексия по-прежнему плохо выявляются и не лечатся [63].

САК у онкологических пациентов развивается ввиду невозможности полноценно питаться и усваивать пищу, или ввиду основного заболевания, или вследствие проведения терапии. САК характеризуется потерей массы тела, связанной со снижением мышечной массы и жировой ткани [64]. В связи с этим пациентам с онкологическими заболеваниями с риском развития САК рекомендованы комплексная оценка нутритивного статуса и проведение соответствующей коррекции, в том числе адекватными дозами ФЗТ [35]. Важно учесть, что пациенты с САК, как правило, питаются небольшими порциями, в связи с чем дозы ФЗТ в данном случае могут быть ниже, чем у других пациентов.

### Диагностика и лечение ЭНПЖ

Заподозрить ЭНПЖ у любого онкологического пациента можно при наличии симптомов мальдигестии, мальабсорбции и изменении нутритивных маркеров [17]. Важно отметить, что симптоматика ЭНПЖ может быть стерта. Симптомы мальабсорбции у пациентов с ЭНПЖ развиваются только тогда, когда количество пищи превосходит остаточную пищеварительную способность секрета ПЖ. Кроме того, пациенты часто самостоятельно сокращают потребление жиров и иных трудноперевариваемых продуктов, чтобы уменьшить или избежать стеатореи. Соответственно, диарея, метеоризм, вздутие живота или спазмы в животе не всегда выявляются у пациентов с ЭНПЖ. Потеря массы тела может быть поздним проявлением. В этой связи требуется целенаправленное выявление маркеров мальнутриции. У пациентов с ЭНПЖ часто наблюдается дефицит жирорастворимых витаминов, витамина В<sub>12</sub>, различных белков, таких как преальбумин, ретинол-связывающий белок, аполипопротеины, липопротеины высокой плотности, трансферрин, а также железа, магния и цинка [17].

Таким образом, целесообразно проведение диагностики ЭНПЖ на основании оценки маркеров нутритивного статуса: антропометрии (ИМТ, толщины кожно-жировой складки, окружности мышц на уровне середины плеча), уровней жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), белков (общего белка, альбумина, преальбумина, ретинол-связывающего белка, трансферрина), микроэлементов (железа, магния, цинка), а также витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, метаболизм которой тесно связан с метаболизмом витамина В<sub>12</sub>.

По результатам заседания Совета экспертов 11 апреля 2024 г. разработан Алгоритм диагностики ЭНПЖ (рис. 2).

При наличии симптомов, среди которых стеаторея, снижение массы тела, и изменении нутритивных параметров следует задуматься о наличии вторичной недостаточности ПЖ. Если у пациента поражена ПЖ (например, при РПЖ), то для подтверждения диагноза при доступности проводится тест на фекальную эластазу-1 (ФЭ-1). Эластаза является специфичным для ПЖ человека ферментом, который не разрушается при кишечном транзите. Следовательно, концентрация ФЭ значительно коррелирует с секрецией фермента ПЖ [17]. Значение <200 мкг/г свидетельствует о наличии у пациента первичной недостаточности ПЖ, что является показанием для назначения пожизненной ФЗТ. При показателе ФЭ-1, превышающем 200 мкг/г, необходимо исключить вторичные причины панкреатической недостаточности. Следует отметить, что «золотым стандартом» диагностики ЭНПЖ является оценка коэффициента абсорбции жира, однако данный показатель в рутинной врачебной практике не применяется ввиду его трудоемкости (необходимости сбора кала в течение 72 ч с соблюдением стандартной диеты, содержащей 100 г жиров). Коэффициент абсорбции жира является основным инструментом в клинических исследованиях [65].

В неоднозначной ситуации при подозрении на наличие ЭНПЖ врач-онколог может назначить ФЗТ на 4–6 нед для оценки ответа на терапию или до окончательного подтверждения диагноза. При сниженном потреблении пищи, например при изменении вкуса на фоне химиотерапии, возможно назначение ФЗТ для улучшения пищеварения. У пациента, перенесшего тотальную панкреатэктомию, проведение диагностических тестов не требуется, а ФЗТ назначается сразу после операции [66, 67]. Методы визуализации (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) могут предоставить дополнительную информацию о состоянии ПЖ, но они недостаточно точны для диагностики ЭНПЖ [17].

Стандартом лечения при ЭНПЖ является ФЗТ, однако частота ее назначения у онкологических больных невелика. По данным метаанализа 9 наблюдательных когортных исследований, частота назначения ФЗТ при РПЖ до операции составляет 44%, а через 6 мес после проведения операции – 74% [68]. В целом данные о частоте назначения ФЗТ ограничены и неоднородны.

Показано, что ФЗТ может улучшать состояние пациентов с неоперабельным РПЖ. Так, согласно метаанализу

11 исследований [69], ФЗТ позволила увеличить продолжительность жизни у пациентов с РПЖ на 3,8 мес (95% доверительный интервал – ДИ 1,37–6,19). ФЗТ приводила к значимому увеличению массы тела по сравнению с плацебо после 8 нед лечения. Согласно результатам другого исследования с участием 469 пациентов после панкреатодуоденэктомии по поводу периапулярного рака [70] медиана выживаемости у пациентов, получавших ФЗТ, была на 6,4 мес больше по сравнению с теми, кто не получал ФЗТ (26,7 мес vs 33,1 мес,  $p=0,034$ , отношение рисков – ОР 0,76, 95% ДИ 0,59–0,98).

В настоящее время для коррекции панкреатической недостаточности должны применяться препараты панкреатина в капсулах, содержащие частицы с кишечнорастворимой оболочкой. В качестве препарата выбора для ФЗТ выступает панкреатин в минимикросферах. Важно отметить, что панкреатин в таблетках и панкреатин растительного происхождения в настоящее время не рекомендованы для применения у пациентов с ЭНПЖ. Капсулы, содержащие минимикросферы (Креон®), являются препаратом выбора ввиду минимального размера частиц, обеспечивающих наиболее физиологичный процесс пищеварения [71]. Мельчайший размер частиц позволяет обеспечивать максимальную площадь соприкосновения с химусом и одновременное с ним прохождение из желудка в ДПК с каждой порцией.

Применение более крупных частиц панкреатина ассоциировано с меньшей эффективностью ФЗТ [11, 71–76]. Эффективность и безопасность минимикросфер панкреатина подтверждены в исследованиях. Согласно ретроспективному анализу данных 160 пациентов с нерезектабельным РПЖ [77] прием препарата Креон® в стартовой дозировке 50 000 ЕД на прием пищи ассоциировался с более продолжительной выживаемостью у пациентов со значимым снижением массы тела (>10% в течение 6 мес) по сравнению с пациентами, не получавшими ФЗТ (ОР 2,52, 95% ДИ 1,55–4,11;  $p<0,001$ ). В другом исследовании 91 пациент с нерезектабельным РПЖ и диагностированной ЭНПЖ получал химиотерапию и панкреатин в дозе 48 000 ЕД липазы в каждый прием пищи в течение 16 нед [78]. У пациентов, получавших ФЗТ, наблюдалась тенденция к улучшению нутритивного статуса, выражавшаяся в изменении ИМТ к 16-й неделе от исходного уровня по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию ( $p<0,001$  для изменения ИМТ). В еще одном ретроспективном исследовании с участием 110 пациентов с аденокарциномой ПЖ, получающих химиотерапию (гемицитабином и наб-паклитакселом), при проведении ФЗТ препаратами панкреатина через 3 мес отмечались снижение выраженности симптомов нарушенного пищеварения и значимое увеличение выживаемости (выживаемость через 2 года составила 27,9% в группе ФЗТ и 0% в группе пациентов, не принимавших панкреатин) [79]. У больных, принимавших панкреатин, наблюдали уменьшение частоты вздутия и жирного стула ( $p=0,003$ ), а также снижение частоты стула ( $p<0,0001$ ) в отличие от группы пациентов, не принимавших ФЗТ ( $p=0,18$  и  $0,12$  соответственно). Согласно результатам ретроспективного анализа данных 469 пациентов с ЭНПЖ после панкреатодуоденэктомии по поводу периапулярного рака [70] ФЗТ ассоциировалась с увеличением медианы выживаемости: данный показатель при приеме ФЗТ составил 33,1 мес, тогда как без ФЗТ – 26,7 мес (ОР 0,76, 95% ДИ 0,59–0,98,  $p=0,034$ ).

### Выбор доз для ФЗТ ЭНПЖ

Врач-онколог является главным врачом для пациента с онкологическим заболеванием. В его компетенцию входит принятие решений по назначению любой терапии, в том числе ФЗТ, поэтому при подозрении на панкреатическую недостаточность и для улучшения пищеварения он может самостоятельно назначить препараты панкреатина. В случае сложностей в постановке диагноза, особенно при вторичных механизмах панкреатической недостаточности, онколог может привлечь к консультации врача-гастроэнтеролога и/или терапевта.

При ЭНПЖ в настоящее время рекомендуется доза 40 000–75 000 ЕД липазы на основной прием пищи. Обоснованием

дозы ФЗТ является физиологический уровень выработки липазы ПЖ. В норме ПЖ вырабатывает 360 000–720 000 ЕД липазы на каждый прием пищи [9–11]. ЭНПЖ развивается при утрате 90–95% ацинарной ткани. Для компенсации экзокринной функции ПЖ и предотвращения мальабсорбции достаточно компенсировать 10% липазы, секретируемой в физиологических условиях [9–11]. Таким образом, на основной прием пищи должно приходиться 40 000–50 000 ЕД, а на промежуточный прием пищи (перекус) – 25 000–40 000 ЕД.

Ответ на лечение определяется несколькими факторами, включая степень остаточной внешнесекреторной функции ПЖ, а также содержание жира в пище. Из-за различий в остаточной секреции ПЖ и выработке липазы терапия должна быть индивидуализирована в зависимости от тяжести симптомов и реакции на лечение. Ответ на ФЗТ должен оцениваться по улучшению симптомов, включая консистенцию стула, потерю видимого жира или маслянистых капель в стуле и увеличение массы тела. Следует отметить, что ФЗТ не влияет на показатели ФЭ-1, в связи с чем данный анализ не должен использоваться для корректировки дозы [80]. Контроль эффективности проводимой терапии осуществляется не только по оценке клинической картины, но и по маркерам нутритивного статуса. При недостаточной эффективности ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует рассмотреть увеличение дозы, а при сохранении симптомов мальабсорбции на фоне высоких доз панкреатической липазы может быть рекомендовано назначение препаратов, подавляющих желудочную секрецию, – ингибиторов протонной помпы.

Ферментные препараты при первичной панкреатической недостаточности рекомендовано назначать пожизненно с контролем каждые 6–12 мес, однако доза может варьировать в зависимости от многих факторов, в том числе от выполнения пациентами рекомендаций по диете. После тотальной панкреатэктомии и при опухолевой деструкции головки ПЖ ФЗТ может назначаться без проведения диагностических тестов [4, 5]. Вторичная панкреатическая недостаточность предполагает курсовой прием ферментов. При нутритивной недостаточности на фоне сниженного потребления пищи панкреатические ферменты могут назначаться с целью улучшения пищеварения (для улучшения переваривания пищи при нерегулярном, ограниченном питании, при изменении пищевого поведения) [84]. Общие принципы применения ФЗТ у онкологических больных суммированы на рис. 3.

### Российские и международные рекомендации по ФЗТ при ЭНПЖ

Исследования показали, что до 100% пациентов с РПЖ подвержены риску ЭНПЖ [18]. Согласно европейской практике лечения больных РПЖ [85] использование ФЗТ рекомендовано для поддержания массы тела и повышения качества и продолжительности жизни. Стандартизация доз в клинических исследованиях не проводилась, однако в ряде согласительных документов прослеживается общая тенденция: на основной прием пищи – 20 000–50 000 Ед липазы, на перекусы – 1/2 дозы. В то же время наблюдается общемировой тренд на увеличение дозировок ФЗТ при ЭНПЖ. Так, в испанских рекомендациях указывается стартовая доза 75 000 ЕД на прием пищи [18].

Лечение пациентов с ЭНПЖ в Российской Федерации не стандартизировано ввиду отсутствия клинических рекомендаций, утвержденных Минздравом России. Имеются отдельные рекомендации по хроническому панкреатиту, муковисцидозу. В то же время в ряде других рекомендаций отмечается польза приема ферментов [18, 86, 87]. В этом году ожидается публикация новых европейских рекомендаций по ЭНПЖ, в которой отдельным блоком выделены РПЖ, хирургические операции на ПЖ, желудке, пищеводе и прочие состояния, приводящие к ЭНПЖ [88].

В рекомендациях RUSSCO отмечается, что у пациентов с ЭНПЖ в первую очередь используют препараты панкреатина в виде минимикросфер <2 мм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой [4]: их прием способствует оптимальному

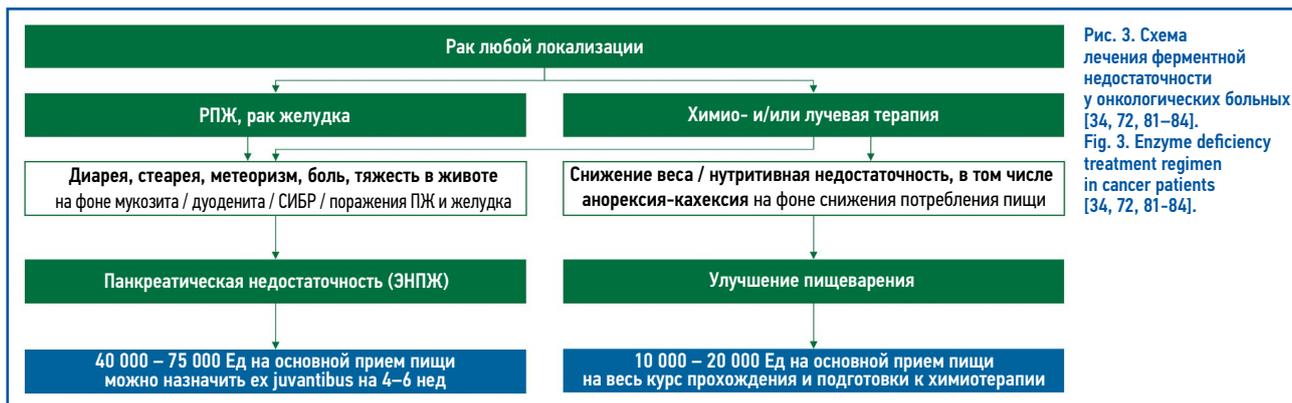


Рис. 3. Схема лечения ферментной недостаточности у онкологических больных [34, 72, 81–84].  
Fig. 3. Enzyme deficiency treatment regimen in cancer patients [34, 72, 81–84].

перемешиванию с пищей и повышает эффективность препарата в среднем на 25%. Препараты панкреатина являются наиболее универсальными средствами, нормализующими пищеварение при синдромах мальдигестии и мальабсорбции, не оказывающими при этом влияния на функцию желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника. Кроме того, их прием не влияет на секрецию собственных ферментов поджелудочной железой. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) также рекомендует ФЗТ минимикросферами панкреатина [5, 89]. Таблетированный панкреатин не рекомендован и не должен применяться у пациентов с ЭНПЖ. RASSC отмечает, что минимальная доза липазы, необходимая для адекватной ФЗТ, составляет около 200 000 ЕД/сут, после панкреатэктомии – не менее 300 000 ЕД/сут, при этом рекомендуется назначать 75 000–80 000 ЕД липазы на основной прием пищи, 40 000–50 000 ЕД в зависимости от калорийности принимаемых продуктов – на промежуточный, 10 000 ЕД – при перекусе при небольшом приеме пищи.

В рекомендациях RASSC отмечается [4], что даже комплексная диагностика и адекватный подбор дозы препаратов не могут гарантировать абсолютную эффективность терапии. Причинами могут стать кислотная агрессия при прохождении через желудок (в таких случаях рекомендовано назначение ингибиторов протонной помпы), некорректная фармакокинетика ферментных препаратов (в связи с этим рекомендованной формой препарата являются мельчайшие минимикросферы, равномерно перемешивающиеся с химусом и имеющие максимальную площадь соприкосновения с химусом), а также назначение неадекватно низких доз ферментов для снижения общей стоимости лечения.

## Заключение

ФЗТ можно применять при панкреатической недостаточности и для улучшения пищеварения.

ЭНПЖ, в том числе вторичная, широко распространена у онкологических пациентов. На ранних стадиях ЭНПЖ может быть латентной и проявляться мальнутрицией, но даже на более поздних стадиях симптомы ЭНПЖ могут быть схожи с симптомами онкологических заболеваний или маскироваться состоянием после прохождения химиолучевой терапии. Важно отметить, что противоопухолевая терапия сама по себе может также приводить к ЭНПЖ.

В настоящее время диагностика и лечение ЭНПЖ не отражены в согласительных документах и клинических

рекомендациях Минздрава России по соответствующим нозологиям, однако ведущие онкологические сообщества RUSSCO и RASSC отмечают важность применения ФЗТ.

Для улучшения пищеварения в случае сниженного потребления пищи при нутритивной недостаточности может потребоваться ФЗТ 10 000–20 000 ЕД липазы на прием пищи.

При подозрении на ЭНПЖ диагностику и коррекцию состояния может проводить врач любой специальности, в том числе врач-онколог. В помощь практикующим врачам разработан алгоритм, учитывающий пациентов с раком любой локализации. При подозрении на ЭНПЖ рекомендовано назначение ФЗТ ex juvantibus на 4–6 нед в дозировке 40 000–75 000 ЕД липазы на основной прием пищи. Назначение ФЗТ позволяет улучшать переносимость противоопухолевого лечения, позитивно влиять на качество жизни и прогноз пациента. Препаратом выбора при проведении ФЗТ является панкреатин в минимикросферах (Креон®).

Необходимо проведение дальнейших исследований по определению места и дозировок ФЗТ для коррекции нутритивной недостаточности у пациентов с онкологическими заболеваниями без ЭНПЖ.

**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

- 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
- Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. International Agency for Research on Cancer, 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>. Accessed: 15.08.2024.
- Каприн А., Старинский В., Шахзадова А. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФНБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Kaprin A, Starinskii V, Shakhzadova A. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FNBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Практические рекомендации по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/2023>. Ссылка активна на 15.08.2024 [Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu oslozhenii zlokachestvennykh opukholei i protivopukholevoi lekarstvennoi terapii. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/2023>. Accessed: 15.08.2024 (in Russian)].
- Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Клясова Г.А., и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Под ред. М.И. Давыдова.

- 7-е изд., перераб. и доп. М.: АБВ-пресс, 2023 [Kononenko IB, Snegovoi AV, Kliasova GA, et al. Protokoly klinicheskikh rekomendatsii podderzhivaiushchei terapii v onkologii. Pod red. MI Davydova. 7-e izd., pererab. i dop. Moscow: ABV-press, 2023 (in Russian)].
6. Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, et al. Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(6):333-48. DOI:10.1038/s41575-018-0005-x
  7. Torphy RJ, Fujiwara Y, Schulick RD. Pancreatic cancer treatment: better, but a long way to go. *Surg Today*. 2020;50(10):1117-25. DOI:10.1007/s00595-020-02028-0
  8. Kolbeinsson HM, Chandana S, Wright GP, Chung M. Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies. *J Invest Surg*. 2023;36(1):2129884. DOI:10.1080/08941939.2022.2129884
  9. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005;54(Suppl. 6):vi1-28. DOI:10.1136/gut.2005.065946
  10. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Кучерявый Ю.А. Принципы заместительной ферментной терапии при экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Доказательная гастроэнтерология*. 2013;1:68-74 [Maev IV, V'uchnova ES, Kucheryavii YuA. Principles of enzyme replacement therapy of exocrine pancreatic insufficiency. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2013;(1):68-74 (in Russian)].
  11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):72-100 [Ivashkin VT, Mayev IV, Okhlobystin AV, et al. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):72-100 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100
  12. Chaudhary A, Domínguez-Muñoz JE, Layer P, Lerch MM. Pancreatic Exocrine Insufficiency as a Complication of Gastrointestinal Surgery and the Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy. *Dig Dis*. 2020;38(1):53-68. DOI:10.1159/000501675
  13. Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatol*. 2015;15(5):449-55. DOI:10.1016/j.pan.2015.06.003
  14. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. *HPB (Oxford)*. 2009;11(Suppl. 3):3-6. DOI:10.1111/j.1477-2574.2009.00132.x
  15. Gullo L, Priori P, Costa PL, et al. Action of secretin on pancreatic enzyme secretion in man. Studies on pure pancreatic juice. *Gut*. 1984;25(8):867-73. DOI:10.1136/gut.25.8.867
  16. Imrie CW, Connert G, Hall RI, Charnley RM. Review article: enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32 Suppl. 1:1-25. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04437.x
  17. Domínguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):349-54. DOI:10.1097/MOG.0000000000000459
  18. Roeyen G, Berrevoet F, Borbath I, et al. Expert opinion on management of pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. *ESMO Open*. 2022;7(1):100386. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100386
  19. Liu Y, Zhang H, Zhou L, et al. Immunotherapy-Associated Pancreatic Adverse Events: Current Understanding of Their Mechanism, Diagnosis, and Management. *Front Oncol*. 2021;11:627612. DOI:10.3389/fonc.2021.627612
  20. Шестакова М.В., Маев И.В., Аметов А.С., и др. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете 1 и 2 типа. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):215-24 [Shestakova MV, Maev IV, Ametov AS, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):215-24 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13027
  21. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):337-47. DOI:10.1016/j.bpg.2010.03.006
  22. Ankar A, Bhimji SS. Vitamin B12 Deficiency. *StatPearls*. 2022.
  23. Kuan LL, Dennison AR, Garcea G. Prevalence and Impact of Sarcopenia in Chronic Pancreatitis: A Review of the Literature. *World J Surg*. 2021;45(2):590-9. DOI:10.1007/s00268-020-05828-0
  24. de la Iglesia D, Vallejo-Senra N, López-López A, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(1):277-83. DOI:10.1111/jgh.14460
  25. Bresnahan KA, Tanumihardjo SA. Undernutrition, the acute phase response to infection, and its effects on micronutrient status indicators. *Adv Nutr*. 2014;5(6):702-11. DOI:10.3945/an.114.006361
  26. Krishnamurthy DM, Rabiee A, Jagannath SB, Andersen DK. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(3):507-20. DOI:10.2147/tcrm.s3196
  27. Data visualization tool for exploring the global cancer burden in 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed: 17.11.2023.
  28. Sirri E, Castro FA, Kieschke J, et al. Recent Trends in Survival of Patients With Pancreatic Cancer in Germany and the United States. *Pancreas*. 2016;45(6):908-14. DOI:10.1097/MPA.0000000000000588
  29. Worni M, Guller U, White RR, et al. Modest improvement in overall survival for patients with metastatic pancreatic cancer: a trend analysis using the surveillance, epidemiology, and end results registry from 1988 to 2008. *Pancreas*. 2013;42(7):1157-63. DOI:10.1097/MPA.0b013e318291fbc5
  30. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9694-705. DOI:10.3748/wjg.v22.i44.9694
  31. Luo J, Xiao L, Wu C, et al. The incidence and survival rate of population-based pancreatic cancer patients: Shanghai Cancer Registry 2004-2009. *PLoS One*. 2013;8(10):e76052. DOI:10.1371/journal.pone.0076052
  32. Key Statistics for Pancreatic Neuroendocrine Tumor. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/pancreatic-neuroendocrine-tumor/about/key-statistics.html>. Accessed: 15.08.2024.
  33. Key Statistics for Pancreatic Cancer | American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/pancreatic-cancer/about/key-statistics.html>. Accessed: 15.08.2024.
  34. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129-39. DOI:10.2147/CEG.S168266
  35. Pezzilli R, Caccialanza R, Capurso G, et al. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2). DOI:10.3390/cancers12020275
  36. O'Reilly D, Fou L, Hasler E, et al. Diagnosis and management of pancreatic cancer in adults: A summary of guidelines from the UK National Institute for Health and Care Excellence. *Pancreatol*. 2018;18(8):962-70. DOI:10.1016/j.pan.2018.09.012
  37. Gianotti L, Besseling MG, Sandini M, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018;164(5):1035-08. DOI:10.1016/j.surg.2018.05.040
  38. Touli J, Biankin AV, Oliver MR, et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust*. 2010;193(8):461-7. DOI:10.5694/j.1326-5377.2010.tb04000.x
  39. Redding SW. Oral complications of cancer therapy. *Tex Med*. 2003;99(5):54-7.
  40. Viswanathan C, Bhosale P, Ganeshan DM, et al. Imaging of complications of oncological therapy in the gastrointestinal system. *Cancer Imaging*. 2012;12(1):163-72. DOI:10.1102/1470-7330.2012.0014
  41. Abigeres D, Chabot GG, Armand JP, et al. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):210-1. DOI:10.1200/JCO.1995.13.1.210
  42. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-40. DOI:10.1056/NEJMoa1612674
  43. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454-66. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30608-3
  44. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25. DOI:10.1056/NEJMoa1713137
  45. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115-24. DOI:10.1056/NEJMoa065044
  46. Azim HA Jr, Agbor-Tarh D, Bradbury I, et al. Pattern of rash, diarrhea, and hepatic toxicities secondary to lapatinib and their association with age and response to neo-adjuvant therapy: analysis from the NeoALTTO trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4504-11. DOI:10.1200/JCO.2013.50.9448
  47. Villa A, Sonis ST. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(13):1801-7. DOI:10.1080/14656566.2016.1217993
  48. Perry MC, Doll DC, Freter CE. Perry's The Chemotherapy Source Book. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
  49. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(12):1767-79; discussion 1779-82, 1791-2.
  50. Chansky K, Benedetti J, Macdonald JS. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer*. 2005;103(6):1165-71. DOI:10.1002/cncr.20878
  51. Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1491-8. DOI:10.1200/JCO.2002.20.6.1491
  52. Satish D, Lin IH, Flory J, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*. 2023;28(12):1085-93. DOI:10.1093/oncolo/oyad150
  53. Deng Y, Hou X, Wang H, et al. Influence of Gut Microbiota-Mediated Immune Regulation on Response to Chemotherapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(5). DOI:10.3390/ph17050604
  54. Manichanh C, Varela E, Martinez C, et al. The gut microbiota predispose to the pathophysiology of acute proctodiolysis diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1754-61. DOI:10.1111/j.1572-0241.2008.01868.x
  55. Von Bültzingslöwen I, Adlerberth I, Wold AE, et al. Oral and intestinal microflora in 5-fluorouracil treated rats, translocation to cervical and mesenteric lymph nodes and effects of probiotic bacteria. *Oral Microbiol Immunol*. 2003;18(5):278-84. DOI:10.1034/j.1399-302x.2003.00075.x
  56. Бордин Д.С., Осипенко Ю.В., Винокурова Л.В., Дубцова Е.В. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке на течение хронического панкреатита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;7:43-7 [Bordin DS, Osipenko YuV, Vinokurova LV, Dubtsova EV. Vliianie izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoi kishke na techenie khronicheskogo pankreatita. *Ekspperimental'naja i klinicheskaja gastroenterologija*. 2012;7:43-7 (in Russian)].
  57. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал*

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):65-91 [Ivashkin VT, Maev IV, Abdulganieva DI, et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):65-91 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
58. Горбунова Е.А., Зуков Р.А., Медведева Н.Н. Нутритивная недостаточность и нутритивная поддержка больных раком желудка (обзор). Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/news/oncology/2020/05/14>. Ссылка активна на 15.08.2024 [Gorbunova EA, Zukov RA, Medvedeva NN. Nutritivnaia nedostatochnost' i nutritivnaia podderzhka bol'nykh rakom zheludka (obzor). Available at: <https://www.rosoncweb.ru/news/oncology/2020/05/14>. Accessed: 15.08.2024 (in Russian)].
  59. Giordano G, Cincione RI, Losavio F, et al. Pancreatic Enzyme Replacement and Nutritional Support With nab-Paclitaxel-based First-Line Chemotherapy Regimens in Metastatic Pancreatic Cancer. *Oncologist*. 2023;28(9):e793-800. DOI:10.1093/oncolo/oyad101
  60. Polański J, Jankowska-Polańska B, Mazur G. Relationship Between Nutritional Status and Quality of Life in Patients with Lung Cancer. *Cancer Manag Res*. 2021;13:1407-46. DOI:10.2147/CMAR.S287551
  61. Arrieta O, Luviani-Morales J, Turcott JG, Oñate-Ocaña LF. Quality of life and anorexia/cachexia in lung cancer: validation of the Spanish version of the FAACT instrument. *Qual Life Res*. 2018;27(10):2709-78. DOI:10.1007/s11136-018-1930-4
  62. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*. 2013;81(2):288-93. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.03.008
  63. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(2):514-27. DOI:10.3390/ijerph8020514
  64. Hariyanto TI, Kurniawan A. Appetite problem in cancer patients: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;27:100336. DOI:10.1016/j.ctarc.2021.100336
  65. Дубцова Е.А., Кириукова М.А., Никольская К.А., Бордин Д.С. Влияние заместительной ферментной терапии на течение хронического панкреатита и рака поджелудочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(18):30-4 [Dubtsova EA, Kiriukova MA, Nikol'skaia KA, Bordin DS. Vliianie zamestitel'noi fermentnoi terapii na techenie khronicheskogo pankreatita i raka podzheludochnoi zhelezy. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2019;15(18):30-4 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-18-30-34
  66. Nikfarjam M, Wilson JS, Smith RC; Australasian Pancreatic Club Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Guidelines Working Group. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Aust*. 2017;207(4):161-6. DOI:10.5694/mja16.00851
  67. Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, et al. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(10). DOI:10.3390/medicina56100523
  68. Tseng DS, Molenaar IQ, Besselink MG, et al. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Pancreatic or Periapillary Cancer: A Systematic Review. *Pancreas*. 2016;45(3):325-30. DOI:10.1097/MPA.0000000000000473
  69. Iglesia D, Avci B, Kiriukova M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(9):1115-25. DOI:10.1177/2050640620938987
  70. Roberts KJ, Schrem H, Hodson J, et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periapillary malignancy. *HPB (Oxford)*. 2017;19(10):859-67. DOI:10.1016/j.hpb.2017.05.009
  71. Adler G, Mundlos S, Kühnelt P, Dreyer E. New methods for assessment of enzyme activity: do they help to optimize enzyme treatment? *Digestion*. 1993;54 Suppl. 2:3-9. DOI:10.1159/000201095
  72. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153-99. DOI:10.1177/2050640616684695
  73. Hammer HF. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes. *Dig Dis*. 2010;28(2):339-43. DOI:10.1159/000319411
  74. Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):99-156 [Ivashkin VT, Kriger AG, Okhlobystin AV, et al. Clinical Guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society "REndO" on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):99-156 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156
  75. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(10):709-24. DOI:10.1007/s00535-022-01911-6
  76. Maev IV, Kucheryavyi YA, Gubergrits NB, et al. Differences in In Vitro Properties of Pancreatin Preparations for Pancreatic Exocrine Insufficiency as Marketed in Russia and CIS. *Drugs R D*. 2020;20(4):369-76. DOI:10.1007/s40268-020-00326-z
  77. Domínguez-Muñoz JE, Nieto-García L, López-Díaz J, et al. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):534. DOI:10.1186/s12885-018-4439-x
  78. Saito T, Hirano K, Isayama H, et al. The Role of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer: A Prospective Cohort Study. *Pancreas*. 2017;46(3):341-4. DOI:10.1097/MPA.0000000000000767
  79. Trestini I, Carbognin L, Peretti U, et al. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Patients Undergoing First-Line Gemcitabine Plus nab-paclitaxel for Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:688889. DOI:10.3389/fonc.2021.688889
  80. Brennan GT, Saif MW. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: A Concise Review. *JOP*. 2019;20(5):121-2.
  81. Семглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимиров В.Л., и др. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов. *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2022;12:242-50 [Semiglazova Tlu, Belyak NP, Vladimirova V, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu i profilaktike mukozitov. *Zlokachestvennye opukholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2*. 2022;12:242-50 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-242-250
  82. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных: патогенетические аспекты и возможности лечения. *Онкогематология*. 2020;15(4):91-102 [Snegovoy AV, Larioнова VB, Kononenko IV. Anorexia-cachexia syndrome in cancer patients: pathogenetic aspects and treatment options. *Oncohematology*. 2020;15(4):91-102 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2020-15-4-91-102
  83. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., и др. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных. *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2022;12:134-9 [Syrov AV, Zuzov SA, Kukosh Mlu, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu sindroma anoreksii-kakhekсии u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennye opukholi: prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2*. 2022;12:134-9 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-134-139
  84. Общая характеристика лекарственного препарата Креон® 10 000, капсулы кишечнорастворимые, 10 000 ЕД, ЛП-№(004863)-(PF-RU) [Obshchaia kharakteristika lekarstvennogo preparata Kreon® 10 000, kapsuly kishchnorastvorimye, 10 000 ED, LP-№(004863)-(RG-RU) (in Russian)].
  85. Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, et al. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer. *Nutrients*. 2017;9(3). DOI:10.3390/nu9030183
  86. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1). DOI:10.1136/bmjgast-2021-000643
  87. PERT Guide for health professionals. Available at: <https://www.pancreaticcancer.org.uk/health-professionals/pert-guide-for-health-professionals>. Accessed: 15.08.2024.
  88. PEI Guidelines | European Pancreatic Club. Available at: <https://www.europeanpancreaticclub.org/about-us/diagnosis-and-treatment-guidelines/european-guidelines-on-the-diagnosis-and-therapy-of-pancreatic-exocrine-insufficiency-pei>. Accessed: 15.08.2024).
  89. Жукова Л.Г., Бордин Д.С., Дубцова Е.А., и др. Как достигается значимое увеличение выживаемости при раке поджелудочной железы. Роль нутритивного статуса и сопроводительной терапии. *Современная Онкология*. 2023;25(4):472-83 [Zhukova LG, Bordin DS, Dubtsova EA, et al. How a significant increase in survival in pancreatic cancer is achieved. The role of nutritional status and supportive care: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):472-83 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.4.202541

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Прогностическое моделирование вероятности развития гинекологических осложнений при приеме тамоксифена

Е.О. Голубенко<sup>1</sup>, М.И. Савельева<sup>2</sup>, В.В. Коренная<sup>1,3</sup>, Н.М. Подзолкова<sup>1,4</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1,5,6</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

<sup>6</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Известно, что на фоне адъювантной терапии рака молочной железы (РМЖ) тамоксифеном возрастает риск развития гиперплазии эндометрия (ГЭ). В настоящее время особенно актуальна проблема гиперпластических процессов и рака эндометрия на фоне длительного приема тамоксифена, так как частота развития патологии эндометрия имеет прямую корреляцию с продолжительностью приема тамоксифена. Наблюдение врачом-гинекологом должно быть адаптировано к учету риска рака эндометрия у женщин, перенесших РМЖ, с целью улучшения раннего его выявления и избежания ненужных инвазивных процедур.

**Цель.** Определение прогноза развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при применении тамоксифена, включая ГЭ, полипы эндометрия и аномальные маточные кровотечения, на основе математического моделирования во взаимосвязи с носительством полиморфных вариантов генов ферментов цитохромной системы P450 и белками-транспортерами лекарственных средств.

**Материалы и методы.** Проспективно проведено фармакогенетическое исследование 120 женщин с люминальным РМЖ I–III стадий, принимающих тамоксифен. Методом полимеразной цепной реакции выявлялось наличие полиморфизмов генов цитохрома P450 с последующей оценкой их ассоциаций с НЛР при приеме тамоксифена, а именно с локальными гинекологическими симптомами. Построены прогностические модели развития НЛР на основе логистической регрессионной функции, подтвержденные ROC-анализом.

**Результаты.** Разработана прогностическая модель для определения вероятности развития комбинированной конечной точки гинекологических симптомов (полип, ГЭ, аномальные маточные кровотечения) в зависимости от анамнестических и генетических факторов риска. Установлено, что предикторами комбинации локальных гинекологических НЛР (ГЭ, полип эндометрия и аномальные маточные кровотечения) являются такие факторы, как снижение массы тела, наличие астении, увеличение количества родов, носительство генотипа ТТ полиморфного варианта *ABCB1* 3435 и генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6*\*4, GG полиморфного варианта *CYP3A5*. Достаточно высокая частота встречаемости локальных гинекологических симптомов, составляющая 43,3%, требует регулярного мониторинга со стороны акушеров-гинекологов, в том числе инструментального (трансвагинального ультразвукового исследования).

**Заключение.** Данная прогностическая модель продемонстрировала высокую диагностическую эффективность, что позволяет имплементировать ее в клиническую практику акушера-гинеколога.

**Ключевые слова:** тамоксифен, гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, аномальные маточные кровотечения, прогностическое моделирование, рак молочной железы

**Для цитирования:** Голубенко Е.О., Савельева М.И., Коренная В.В., Подзолкова Н.М., Валиев Т.Т. Прогностическое моделирование вероятности развития гинекологических осложнений при приеме тамоксифена. Современная Онкология. 2024;26(3):390–394. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202873

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

В 60–70% случаев рак молочной железы (РМЖ) является гормонозависимым. В связи с тем, что эстрогены усиливают пролиферацию клеток гормонозависимой опухоли молочной железы, эндокринная терапия тамоксифеном (ТАМ) или ингибиторами ароматазы является важным этапом лечения таких пациенток [1, 2]. По данным литературы, прием ТАМ на протяжении 5 лет на 39% уменьшает риск рецидива РМЖ [3].

Однако использование ТАМ может быть ограничено из-за нежелательных лекарственных реакций (НЛР), которые он вызывает. Известно, что на фоне адъювантной терапии РМЖ ТАМ возрастает риск развития гиперплазии эндометрия (ГЭ),

поскольку ТАМ действует как антагонист рецепторов эстрогена на ткань молочной железы и как агонист – на эндометрий [4, 5].

Продолжительность жизни женщин, перенесших РМЖ, в настоящее время увеличивается. В связи с этим особенно актуальна проблема гиперпластических процессов и рака эндометрия (РЭ) на фоне длительного приема ТАМ, поскольку частота развития патологии эндометрия имеет прямую корреляцию с продолжительностью приема ТАМ [6]. С целью улучшения раннего выявления РЭ и избежания ненужных инвазивных процедур наблюдение врачом-гинекологом должно быть адаптировано к риску гиперпластических процессов эндометрия у женщин, перенесших РМЖ.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Голубенко Екатерина Олеговна** – врач акушер-гинеколог, соискатель уч. ст. канд. мед. наук каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru

**Савельева Марина Ивановна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института непрерывного профессионального образования ФГБОУ ВО ЯГМУ. SPIN-код: 2434-6458

**Коренная Вера Вячеславовна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача по перспективному развитию ГБУЗ «ГКБ №52»

✉ **Ekaterina O. Golubenko** – obstetrician-gynecologist, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6968-862X

**Marina I. Savelyeva** – D. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University. ORCID: 0000-0002-2373-2250

**Vera V. Korennaya** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Hospital №52. ORCID: 0000-0003-1104-4415

# Predictive modeling of the probability of gynecological complications of tamoxifen therapy: A prospective study

Ekaterina O. Golubenko<sup>✉1</sup>, Marina I. Savelyeva<sup>2</sup>, Vera V. Korennaya<sup>1,3</sup>, Natalia M. Podzolkova<sup>1,4</sup>, Timur T. Valiev<sup>1,5,6</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

<sup>3</sup>City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** It is well known that adjuvant therapy for breast cancer (BC) with tamoxifen is associated with an increased risk of endometrial hyperplasia (EH). Currently, the problem of hyperplastic processes and endometrial cancer during long-term tamoxifen therapy is particularly relevant since the incidence of endometrial disorders has a direct correlation with the duration of tamoxifen therapy. Follow-up by a gynecologist should be tailored to consider the risk of endometrial cancer in women who survived BC to improve the early detection of endometrial cancer and avoid unnecessary invasive procedures.

**Aim.** To predict adverse drug reactions (ADRs) of tamoxifen, including EH, endometrial polyps, and abnormal uterine bleeding, based on mathematical modeling in relation to the carriage of polymorphic variants of cytochrome P450 enzyme genes and drug transporter proteins.

**Materials and methods.** A prospective pharmacogenetic study of 120 women with stage I–III luminal BC receiving tamoxifen was conducted. The polymerase chain reaction method was used to detect the presence of polymorphisms of cytochrome P450 genes, followed by an assessment of their associations with ADRs of tamoxifen, namely with local gynecological symptoms.

**Results.** Predictive models of ADR occurrence based on the logistic regression function have been created and validated by ROC analysis. We have developed a prognostic model to estimate the probability of developing a composite endpoint (polyp, EH, abnormal uterine bleeding) based on history and genetic risk factors. It was found that the predictors of the combination of local gynecological ADRs (EH, endometrial polyp, and abnormal uterine bleeding) include such factors as weight loss, the presence of asthenia, an increase in the number of births, carriage of the TT genotype of the *ABCB1* 3435 polymorphic variant and the GG genotype of the *CYP2D6*\*4 polymorphic variant, GG of the *CYP3A5* polymorphic variant. The relatively high incidence (43.3%) of local gynecological symptoms requires regular monitoring by obstetrician-gynecologists using instrumental methods (transvaginal ultrasound).

**Conclusion.** This prognostic model has demonstrated high diagnostic effectiveness, which allows it to be implemented in the routine clinical practice of an obstetrician-gynecologist.

**Keywords:** tamoxifen, endometrial hyperplasia, endometrial polyp, abnormal uterine bleeding, prognostic modeling, breast cancer

**For citation:** Golubenko EO, Savelyeva MI, Korennaya VV, Podzolkova NM, Valiev TT. Predictive modeling of the probability of gynecological complications of tamoxifen therapy: A prospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):390–394. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202873

**Цель исследования** – определение прогноза развития НЛР ТАМ, включая ГЭ, полипы эндометрия (ПЭ) и аномальные маточные кровотечения (АМК), на основе математического моделирования во взаимосвязи с носительством полиморфных вариантов генов ферментов цитохромной системы P450 и белками-транспортерами лекарственных средств.

**Гипотеза:** у женщин с РМЖ, находящихся на эндокринотерапии, предикторами развития локальных гинекологических симптомов, требующих дополнительного внимания врача акушера-гинеколога, являются не только клинические факторы, но и генетические детерминанты, отвечающие за метаболизм и транспорт ТАМ.

## Материалы и методы

В проспективном клинико-эпидемиологическом и одномоментном фармакогенетическом исследовании приняли участие 120 пациенток с люминальным РМЖ I–III стадий, находящихся на терапии ТАМ в адъювантном режиме. Анализировались анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные, полученные из опроса пациенток и выписок из историй болезни (результаты

последней госпитализации). Сбор биологического материала для генетического исследования (двукратный буккальный соскоб и проба мочи) производился одномоментно на базе Клиники им. проф. Ю.Н. Касаткина в 2018–2019 г. Всеми участницами исследования перед взятием материала подписано информированное добровольное согласие. Пациентки исследованы на наличие полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C*, *CYP3A*: *CYP2D6*\*4, *CYP3A5*\*3, *CYP2C9*\*2, *CYP2C9*\*3, *CYP2C19*\*2, *CYP2C19*\*3, а также полиморфного маркера гена *ABCB1* (С3435Т), кодирующего транспортный белок гликопротеин-Р. Полиморфные варианты определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в Научно-исследовательском центре персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протоколы №1 от 17.01.2017 и №2 от 15.02.2023) и проводилось в соответствии с законодательством РФ и международными нормативно-правовыми документами.

При статистической обработке результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0 (США). Проверка нормальности

## Информация об авторах / Information about the authors

**Подзolkova Наталья Михайловна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, БУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

**Валиев Тимур Теймуразович** – д-р мед. наук, проф. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГАУ ВО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Natalia M. Podzolkova** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-8204-8336

**Timur T. Valiev** – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1469-2365

Таблица 1. Сравнение клинических, анамнестических и генетических данных между подгруппами пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ГЭ  
Table 1. Comparison of clinical, history, and genetic data between subgroups of patients, depending on the presence or absence of endometrial hyperplasia (EH)

Показатель	Пациенты с ГЭ (n=24)	Пациенты без ГЭ (n=96)	p
ABCВ1 3435 (С3435Т) ТТ, абс. (%)	12 (50)	25 (26)	0,028*
Количество родов, Ме (Q1–Q3)	2 (1–2)	1 (1–2)	0,019*
АМК, абс. (%)	13 (54,2)	2 (2,1)	<0,001*
Приливы, абс. (%)	19 (79,2)	53 (55,2)	0,037*
Астения, абс. (%)	15 (62,5)	30 (31,3)	0,008*

\*Здесь и далее в табл. 2: статистически значимая разница (p<0,05).

Таблица 2. Сравнение клинических, анамнестических и генетических данных между подгруппами пациентов в зависимости от наличия или отсутствия АМК  
Table 2. Comparison of clinical, history, and genetic data between subgroups of patients, depending on the presence or absence of abnormal uterine bleeding (AUB)

Показатель	Пациенты с АМК (n=15)	Пациенты без АМК (n=105)	p
ABCВ1 3435 (С3435Т) ТТ, абс. (%)	8 (53,3)	29 (27,6)	0,044*
CYP2D6*4 (G1846A) GG, абс. (%)	12 (80)	54 (51,4)	0,051
CYP2D6*4 (G1846A) GA, абс. (%)	3 (20)	51 (48,6)	0,051
М-эхо, мм, Ме (Q1–Q3)	12 (10–14)	4 (3–6)	<0,001*
ГЭ, абс. (%)	13 (86,7)	11 (10,5)	<0,001*
Приливы сильные–очень сильные, абс. (%)	8 (53,3)	19 (18,1)	0,005*
Астения, абс. (%)	10 (66,7)	35 (33,3)	0,021*

Таблица 3. Сравнение клинических, анамнестических и генетических данных между подгруппами пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ПЭ  
Table 3. Comparison of clinical, history, and genetic data between subgroups of patients, depending on the presence or absence of endometrial polyps (EP)

Показатель	Группа с ПЭ (n=13)	Группа без ПЭ (n=107)	p
CYP3A5 CC(A6986G) AG, абс. (%)	4 (30,8)	12 (11,2)	0,072
Возраст, М±SD, (95% ДИ)	43,8±4,7 (41–46,7)	47,3±8,11 (45,8–48,9)	0,035*
Снижение массы, кг, Ме (Q1–Q3)	0 (0–2)	0 (0–0)	<0,001*
Снижение массы, абс. (%)	4 (30,8)	1 (0,9)	<0,001*

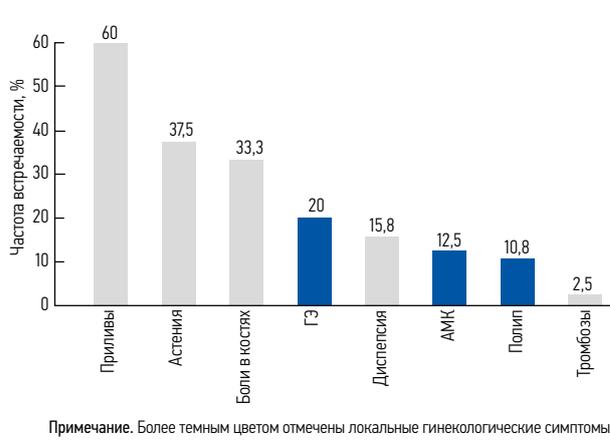
\*Статистически значимая закономерность (p<0,05).

распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, отдельно для генетических параметров – с помощью уравнения Харди–Вайнберга. Межгрупповые различия оценивались при помощи t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни. Сравнительный анализ использовался с применением  $\chi^2$  Пирсона либо точного теста Фишера. Для формирования математических прогностических моделей использовался метод построения логистической функции с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором факторов и проведением при необходимости дополнительного построения ROC-кривых с последующим ROC-анализом.

## Результаты и обсуждение

Результаты частотного распределения и структура НЛР, возникающих при приеме ТАМ, представлены на рис. 1. В структуре НЛР на прием ТАМ присутствуют как системные, так и локальные НЛР, причем системные доминируют над локальными с наибольшей представленностью приливов как вазоактивных симптомов со стороны вегетативной нервной системы (60%). Локальные гинекологические симптомы представлены ГЭ, ПЭ и АМК, которые в данной выборке встречаются значительно реже (20; 10,8 и 12,5% соответственно),

Рис. 1. Частота встречаемости системных (приливы, астения, боли в костях, диспепсия, тромбозы и онкозаболевания) и локальных (ГЭ, АМК, ПЭ) НЛР на фоне приема ТАМ.  
Fig. 1. The incidence of systemic (hot flashes, asthenia, bone pain, dyspepsia, thrombosis, and cancer) and local (EH, AUB, EP) adverse drug reactions of tamoxifen.



Примечание. Более темным цветом отмечены локальные гинекологические симптомы.

однако в сумме составляют 43,3%, что с учетом низко выраженной субъективной оценки (частое асимптомное течение, отсутствие жалоб) требует пристального внимания со стороны акушеров-гинекологов. Полученный нами высокий процент локальных гинекологических симптомов оказался близок данным P. Neven и соавт., указывающих на 50% каких-либо неблагоприятных эффектов в отношении эндометрия у женщин, принимавших ТАМ [5].

У пациенток с РМЖ на адъювантной терапии ТАМ обнаружены достоверные прямые корреляционные связи, а именно:

- 1) ГЭ достоверно чаще обнаружена у носителей аллельных вариантов ТТ генотипа ABCВ1 3435 (С3435Т), страдающих приливами, АМК и астенией (p=0,028; 0,037; <0,001 и 0,008 соответственно); табл. 1;
- 2) возникновение АМК коррелировало с носительством аллельных вариантов ТТ генотипа ABCВ1 3435 (С3435Т), данными М-эхо, ГЭ, приливами и астенией (p=0,044; <0,001; <0,001; 0,005 и 0,034 соответственно), а также с тенденцией к достоверности (p=0,051) у носителей генотипа GG и GA CYP2D6\*4 (G1846A); табл. 2;
- 3) ПЭ достоверно чаще встречался у более молодых женщин с большим снижением массы тела на фоне приема ТАМ (p=0,035 и <0,001 соответственно) с тенденцией к достоверности (p=0,072) у носителей генотипа AG полиморфного варианта гена CYP3A5 CC(A6986G), также обозначаемого как CYP3A5\*3; табл. 3.

На наш взгляд, эти корреляции лишь подтверждают фармакодинамические эффекты ТАМ на эндокринную систему женщины (ТАМ – агонист рецепторов эстрогена в эндометрии) [4], что может служить косвенным признаком достаточной концентрации препарата в плазме крови и/или высокой приверженности пациенток с РМЖ терапии ТАМ.

На основании полученных данных сравнительного ассоциативного анализа разработаны и опубликованы ранее [7] прогностические модели вероятности развития таких системных НЛР ТАМ при эндокринотерапии РМЖ, как приливы, астения, боли в костях и диспепсия, которые показали высокую (>70%) чувствительность и специфичность наряду с высокой (>70%) прогностической эффективностью. Поиск предикторов вероятности развития отдельных локальных гинекологических симптомов не удался по причине низкой чувствительности и специфичности полученных прогностических моделей (<20%).

Тем не менее с учетом высокой суммарной оценки частоты встречаемости локальных гинекологических симптомов (%ГЭ+ %АМК + %ПЭ = 43,3%) и наличием достоверных ассоциативных связей между локальными и системными НЛР, а также генетическими и негенетическими параметрами, в том числе

**Таблица 4. Оценка связи предикторов модели с шансами развития комбинированной конечной точки локальных гинекологических симптомов**  
**Table 4. Evaluation of the association of model predictors with the probability of occurrence of the composite endpoint of local gynecological symptoms**

Предиктор	COR (95% ДИ)	p	AOR (95% ДИ)	p
Снижение массы тела	2,4 (0,93–6,13)	0,07	2,94 (0,98–8,8)	0,054
Наличие менопаузы	0,55 (0,23–1,3)	0,160	0,5 (0,14–1,8)	0,302
Возраст	0,96 (0,9–1,01)	0,113	0,97 (0,89–1,05)	0,393
Астения	3,2 (1,3–7,3)	0,009*	3,78 (1,3–11)	0,014*
Количество родов	1,8 (1,02–3,1)	0,041*	2,94 (1,13–7,66)	0,027*
Количество беременностей	0,97 (0,76–1,2)	0,804	0,689 (0,42–1,12)	0,132
ТТ ABCB1 3435	2,77 (1,16–6,6)	0,021*	1,85 (0,64–5,3)	0,255
GG CYP2D6*4	2,6 (1,07–6,4)	0,035*	5 (1,6–15,6)	0,006*
GG CYP3A5*3	1,15 (0,49–2,7)	0,746	1,9 (0,66–5,59)	0,227

\*Связь с предиктором статистически значима.

клиническими и анамнестическими данными, полученными ранее [8, 9], нами впервые разработана прогностическая модель для определения вероятности развития комбинированной конечной точки (ГЭ, ПЭ и АМК). Полученная достоверная ( $p < 0,001$ ) модель из 9 предикторов с учетом коэффициента детерминации Найджеркерка включает 40% факторов, определяющих развитие комбинированной конечной точки. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

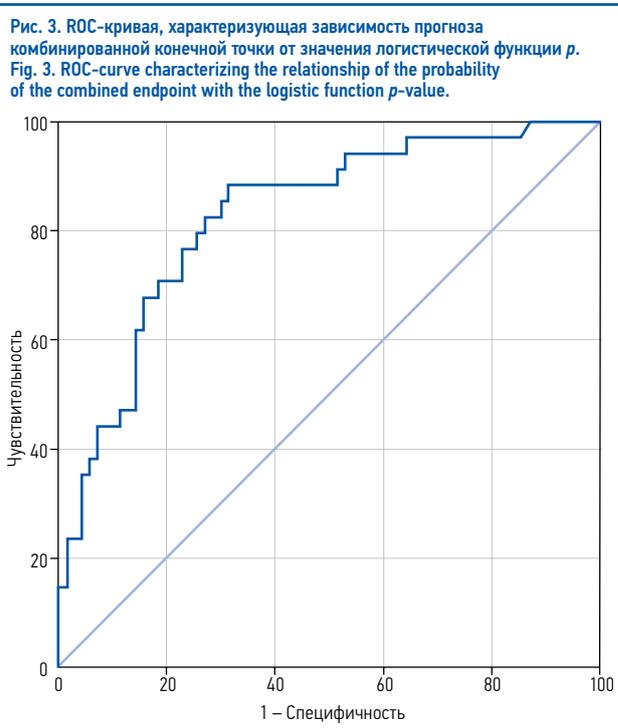
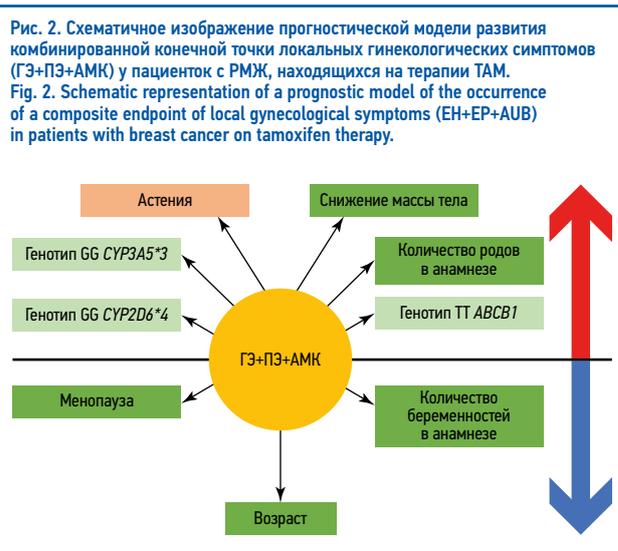
$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%.$$

$$z = -1,67 + 1,08 \times X_{\text{Снижение массы}} - 0,69 \times X_{\text{Менопауза}} - 0,035 \times X_{\text{Возраст}} + 1,33 \times X_{\text{Астения}} + 1,08 \times X_{\text{Кол-во родов}} + 0,374 \times X_{\text{Кол-во беременностей}} + 0,614 \times X_{\text{ABCB1 TT}} + 1,61 \times X_{\text{CYP2D6*4GG}} + 0,66 \times X_{\text{CYP3A5*3GG}}$$

где  $p$  – вероятность развития комбинированной конечной точки (ПЭ, ГЭ, АМК; в долях единицы);  $X_{\text{Снижение массы}}$  – снижение массы тела в течение лечения, кг;  $X_{\text{Менопауза}}$  – наличие менопаузы (0 – нет, 1 – есть);  $X_{\text{Возраст}}$  – возраст, лет;  $X_{\text{Астения}}$  – наличие астении (0 – нет, 1 – есть);  $X_{\text{Кол-во родов}}$  – количество родов;  $X_{\text{Кол-во беременностей}}$  – количество беременностей;  $X_{\text{ABCB1 3435 TT}}$  – наличие генотипа ТТ полиморфного варианта ABCB1 3435 (0 – нет, 1 – есть);  $X_{\text{CYP2D6*4GG}}$  – наличие генотипа GG полиморфного варианта CYP2D6\*4 (0 – нет, 1 – есть);  $X_{\text{CYP3A5*3GG}}$  – наличие генотипа GG полиморфного варианта CYP3A5\*3 (0 – нет, 1 – есть).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие факторы, как снижение массы тела, наличие астении, увеличение количества родов, наличие генотипа ТТ полиморфного варианта ABCB1 3435, наличие генотипа GG полиморфного варианта CYP2D6\*4, GG полиморфного варианта CYP3A5\*3, имеют прямую связь с вероятностью развития **комбинированной конечной точки локальных гинекологических симптомов (ГЭ+ПЭ+АМК)**. В то же время наличие менопаузы, увеличение количества беременностей в анамнезе и увеличение возраста женщины уменьшают вероятность развития комбинированной конечной точки (ГЭ+ПЭ+АМК), так как имеют обратную связь (рис. 2). Факторы, расположенные слева от красной стрелки (направленной вверх), отражают прямую связь с клинико-анамнестическими и генетическими детерминантами, тем самым способствуя росту риска комбинированной конечной точки, а факторы, расположенные слева от синей стрелки (направленной вниз), – обратную связь, указывая на снижение риска возникновения комбинации локальных гинекологических симптомов. Следует отметить, что под увеличением количества родов и беременностей в данной модели подразумевается количественный параметр  $\geq 1$ , выраженный в абсолютных числах (1, 2, 3, 4 и более), а остальные параметры представлены в виде качественных переменных (0 – есть или 1 – нет).

В табл. 4 представлены параметры связи каждого из предикторов модели, включающих как клинико-анамнестические данные, так и генетические факторы, отвечающие за метаболизм



и транспорт TAM, с шансами развития комбинированной конечной точки локальных гинекологических симптомов.

Для подтверждения полученных результатов дополнительно с помощью ROC-анализа определено наиболее оптимальное значение прогностической функции  $p$  и построена ROC-кривая (рис. 3).

Площадь под ROC-кривой составила  $0,827 \pm 0,043$  (95% доверительный интервал – ДИ 0,743–0,911). Значение логистической функции  $p$  в точке cut-off – 0,273. Пациентам со значениями  $p$ , равными 0,273 или выше, предсказывался высокий риск развития ГЭ, ПЭ и АМК, а при  $p < 0,273$  – низкий риск.

Чувствительность модели при выбранном значении точки cut-off составила 82,4% (28 верных прогнозов из 34 случаев комбинированной конечной точки), специфичность – 72,9% (51 верный прогноз из 70 случаев отсутствия развития комбинированной конечной точки). Общая диагностическая эффективность – 76%. Согласно результатам независимыми предикторами развития комбинированной конечной точки являются наличие астении, количество родов, наличие генотипа GG полиморфного варианта CYP2D6\*4, генотипа ТТ полиморфного варианта ABCB1 3435 и GG полиморфного варианта CYP3A5\*3.

## Заключение

Результаты исследования полностью подтвердили гипотезу об участии как клинико-анамнестических, так и генетических детерминант в развитии гинекологических осложнений, а именно что предикторами комбинации локальных гинекологических НЛР (ГЭ, ПЭ и АМК) являются такие факторы, как снижение массы тела, наличие астении, увеличение количества родов, носительство генотипа ТТ полиморфного варианта *ABCB1* 3435 и генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6*\*4, GG полиморфного варианта *CYP3A5*\*3. Полученная в данном исследовании у женщин с РМЖ, принимающих ТАМ, достаточно высокая частота встречаемости локальных гинекологических симптомов (ГЭ и ПЭ, АМК), составляющая 43,3%, требует регулярного мониторинга со стороны акушеров-гинекологов, в том числе инструментального (трансвагинального ультразвукового исследования).

Проведенный комплексный ассоциативный анализ позволил впервые с использованием математического моделирования построить прогностическую модель риска развития комбинации локальных гинекологических симптомов, включающих ГЭ, ПЭ и АМК, которые являются закономерным проявлением фармакодинамических эффектов ТАМ как агониста рецепторов эстрогена в эндометрии у женщин с РМЖ. Полученный результат определяет необходимость повышенной осторожности врачей акушеров-гинекологов в отношении гиперпластических процессов эндометрия у женщин с РМЖ, находящихся на эндокринотерапии ТАМ, и, соответственно, разработки мер их профилактики. Кроме того, данная прогностическая модель продемонстрировала высокую диагностическую эффективность, что позволяет имплементировать ее в клиническую практику акушера-гинеколога, в том числе с помощью программ поддержки принятия врачебных решений.

**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.** Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протоколы №1 от 17.01.2017 и №2 от 15.02.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee (protocols №1 dated 17.01.2017 and №2 dated 15.02.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках госзадания ЕГИСУ НИОКТР №121110800062–6 «Новые фармакогенетические биомаркеры безопасности фармакотерапии некоторых социально значимых заболеваний».

**Funding source.** The study was carried out as a part of the State Assignment of the Integrated National Information System of Non-Military Research, Development, and Engineering No. 121110800062-6 "Novel pharmacogenetic biomarkers of the safety of pharmacotherapy of certain socially significant wdiseseases".

**Благодарности.** Коллектив авторов выражает благодарность исполнителю генетических исследований научному сотруднику НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Ж.А. Созаевой.

**Acknowledgements.** The authors express gratitude to Zh.A. Sozayeva, a researcher at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, for performing genetic studies.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Huang B, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptors in breast carcinogenesis and endocrine therapy. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418(Pt3):240–4. DOI:10.1016/j.mce.2014.11.015
- Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3069–103. DOI:10.1200/JCO.2016.67.1487
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365(9472):1687–717. DOI:10.1016/S0140-6736(05)66544-0
- Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология.* 2013;3:26–32 [Chernukha GE, Dumanovskaia MR. Sovremennyye predstavleniia o giperplazii endometriia. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2013;3:26–32 (in Russian)].
- Neven P, Vermae H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf.* 2000;22(1):1–11. DOI:10.2165/00002018-200022010-00001
- Чекалова М.А., Шабанов М.А., Захарова Т.И., Колпакова М.Н. Значение морфоультразвуковых сопоставлений в комплексной ультразвуковой диагностике рака тела матки. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2010;(1):59–63 [Chekalova MA, Shabanov MA, Zakharova TI, Kolpakova MN. Significance of ultrasound morphological comparisons in the complex ultrasound diagnosis of the cervix uteri. *Tumors of Female Reproductive System.* 2010;(1):59–63 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2010-0-1-59-63
- Golubenko EO, Savelyeva MI, Sozaeva ZhA, et al. Predictive modeling of adverse drug reactions to tamoxifen therapy for breast cancer on base of pharmacogenomic testing. *Drug Metab Personalized Ther.* 2023;38(4). DOI:10.1515/dmpt-2023-0027
- Савельева М.И., Голубенко Е.О., Созаева Ж.А., и др. Анализ осложнений эндокринотерапии тамоксифеном при раке молочной железы: клинические и фармакогенетические аспекты. *Современная Онкология.* 2022;24(3):361–7 [Savelyeva MI, Golubenko EO, Sozaeva ZA, et al. Analysis of the complications of endocrine therapy with tamoxifen in breast cancer: clinical and pharmacogenetic aspects. Prospective pharmacogenetic cohort study. *Journal of Modern Oncology.* 2022;24(3):361–7 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.3.201783
- Голубенко Е.О., Савельева М.И., Созаева Ж.А., и др. Клиническое значение генетического полиморфизма ферментов метаболизма и транспортеров тамоксифена при раке молочной железы: результаты популяционного когортного исследования. *Фарматека.* 2022;29(11):28–36 [Golubenko EO, Savel'yeva MI, Sozayeva ZHA, et al. Klinicheskoe znachenie geneticheskogo polimorfizma fermentov metabolizma i transporteroev tamoksifena pri rake molochnoi zhelezy: rezul'taty populatsionnogo kogortnogo issledovaniia. *Farmateka.* 2022;29(11):28–36 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateka.2022.11.00-0

Статья поступила в редакцию /

The article received: 22.01.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Страница Кокрейновской библиотеки

## The Cochrane Library page

Современная  
Онкология



### Каковы вред и польза от применения пегилированного липосомального доксорубина у женщин с рецидивирующим эпителиальным раком яичников, отдельно или в комбинации с другими препаратами? (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 «Пегилированный липосомальный доксорубин при рецидиве эпителиального рака яичников». Оригинальная публикация: Newhouse R, Nelissen E, El-Shakankery KH, Rogozińska E, Bain E, Veiga S, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 7. Art. No.: CD006910. DOI: 10.1002/14651858.CD006910.pub3.

**Ключевые слова:** эпителиальный рак яичников, химиотерапия, доксорубин, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, качество жизни, побочные эффекты, Кокрейновский систематический обзор

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

### What are the harms and benefits of using pegylated liposomal doxorubicin in women with recurrent epithelial ovarian cancer, alone or in combination with other drugs? (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: Newhouse R, Nelissen E, El-Shakankery KH, Rogozińska E, Bain E, Veiga S, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 7. Art. No.: CD006910. DOI: 10.1002/14651858.CD006910.pub3.

**Keywords:** epithelial ovarian cancer, chemotherapy, doxorubicin, overall survival, progression-free survival, quality of life, side effects, Cochrane Systematic Review

#### Какова цель этого обзора?

Целью этого обновленного Кокрейновского обзора было обобщить полезные и нежелательные эффекты применения химиотерапевтического средства в оболочке, пегилированного липосомального доксорубина (ПЛД), для лечения женщин с эпителиальным раком яичников (ЭРЯ), который прогрессировал/рецидивировал после первоначального лечения. Авторы обзора собрали и проанализировали все релевантные исследования, чтобы ответить на этот вопрос, и нашли 26 исследований, добавив 12 исследований к первоначальной версии этого обзора.

#### Ключевые сообщения

Женщины, у которых ЭРЯ рецидивировал более чем через 6 мес после окончания последнего курса лечения, получившие ПЛД наряду с химиотерапией, прожили столько же времени, сколько и женщины, леченные альтернативными комбинациями. Повторный рост рака может занять больше времени, чем при использовании альтернативных комбинаций. Качество жизни может немного улучшиться при лечении ПЛД. За исключением анемии, которая чаще встречалась у женщин, получавших лечение ПЛД, серьезные побочные эффекты были аналогичны тем, которые наблюдались у женщин, получавших альтернативные комбинации.

У женщин, у которых ЭРЯ рецидивировал в течение 6 мес после завершения последнего курса лечения платиной, ПЛД с химиотерапией по сравнению с альтернативной комбинированной химиотерапией, вероятно, работает так же хорошо с точки зрения увеличения продолжительности их жизни, но мы не уверены в отношении других нежелательных эффектов и пользы.

ПЛД в сочетании с химиотерапией по сравнению с ПЛД в отдельности, вероятно, мало влияет на время выживания женщин и может мало влиять на то, сколько времени потребуется для повторного роста рака, но комбинация, вероятно, увеличивает общие серьезные нежелательные эффекты и риск тяжелой анемии.

#### Что было изучено в этом обзоре?

На выбор химиотерапии у женщин с рецидивом ЭРЯ влияет продолжительность безплатинового интервала (продолжительность времени от последней химиотерапии препаратами платины до момента прогрессирования заболевания). Это связано с тем, что короткий безплатиновый интервал предполагает, что болезнь больше не будет отвечать на химиотерапию на основе платины. Женщины, у которых в течение 1 мес после платины наблюдается рецидив или у которых наблюдается прогрессирование на терапии, имеют «рефрактерное к платине» заболевание; женщины, у которых возникает рецидив в период от 1 до 6 мес после терапии платиной, имеют «платинорезистентное» заболевание; а женщины, у которых наблюдается рецидив более чем через 6 мес после терапии платиной, имеют заболевание, чувствительное к платине.

Доксорубин гидрохлорид – противоопухолевое лекарство, которое действует путем вмешательства в ДНК раковых клеток. Однако он может оказывать нежелательное воздействие на сердце. Покрытие препарата защитной оболочкой позволяет ему достигать более высоких концентраций в раковых клетках и одновременно защищать сердце. Такой препарат, покрытый оболочкой, называют пегилированным липосомальным доксорубином (ПЛД).

Мы хотели определить, как лучше использовать ПЛД у женщин с рецидивом ЭРЯ. У большинства этих женщин ожидаемая продолжительность жизни ограничена, поэтому при выборе лечения важно учитывать качество жизни. Одним из специфических побочных эффектов ПЛД является ладонно-подошвенный синдром (ЛПС). Это покраснение, отек, онемение и шелушение кожи на ладонях и стопах ног.

### Каковы основные результаты этого обзора?

Мы добавили 12 исследований к предыдущему обзору, и теперь включено 26 исследований с общим числом женщин с рецидивирующим ЭРЯ 8277. В 7 исследованиях рассмотрели заболевание, чувствительное к платине (2827 женщин), в 11 – заболевание, устойчивое к платине (3246 женщин), и в восьми набрали женщин, у которых была как чувствительность к платине, так и заболевание, устойчивое к платине (2079 женщин).

#### Рецидивирующий платиночувствительный ЭРЯ

Мы нашли 5 исследований с участием женщин с чувствительным к платине заболеванием, в которых использовался ПЛД в сочетании с химиотерапией по сравнению с альтернативной комбинированной химиотерапией. Комбинация ПЛД, вероятно, мало влияет на продолжительность жизни женщин (общая выживаемость), но, вероятно, увеличивает время до дальнейшего рецидива (выживаемость без прогрессирования – ВБП). Возможно незначительное улучшение качества жизни. Разница в общем числе серьезных нежелательных эффектов может быть малой или отсутствовать вовсе, хотя добавление ПЛД вызывает больше анемии. У нас нет определенности о влиянии ПЛД с химиотерапией на другие отдельные нежелательные эффекты.

#### Рецидивирующий платинорезистентный ЭРЯ

Мы нашли 6 исследований среди женщин с резистентным к платине заболеванием, в которых использовали только ПЛД по сравнению с традиционной химиотерапией. Сам по себе ПЛД, скорее всего, мало что меняет в раке яичников. Мы очень не уверены во влиянии на ВБП, в общих серьезных

нежелательных эффектах (т.е. тех, которые требуют стационарного лечения, например переливание крови), тяжелой анемии (степень  $\geq 3$ ), ЛПС и частоте серьезных нежелательных эффектов со стороны нервной системы (например, постоянное онемение пальцев рук и ног).

Мы нашли 2 исследования, в которых сравнивали комбинации ПЛД с химиотерапией с одним только ПЛД. Комбинация ПЛД, скорее всего, мало что меняет в раке яичников и, возможно, мало что меняет в ВБП. Комбинация, вероятно, усиливает общие тяжелые нежелательные эффекты и анемию. Комбинированное лечение, вероятно, приводит к большему снижению выраженности ЛПС, но может привести к малым различиям в нежелательном воздействии на нервную систему.

В нескольких исследованиях сравнили только ПЛД с новыми таргетными препаратами или иммунотерапией, но мы не уверены в пользу их добавления к ПЛД.

### Насколько актуален этот обзор?

Мы провели поиск в электронных базах данных и других ресурсах на предмет исследований ПЛД при рецидиве ЭРЯ и включили 26 исследований, опубликованных к январю 2022 г.

**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](mailto:cochrane.russia@gmail.com).

**Источник:** Newhouse R, Nelissen E, El-Shakankery KH, Rogozińska E, Bain E, Veiga S, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 7. Art. No.: CD006910. DOI: 10.1002/14651858.CD006910.pub3.

**Ссылки:** [https://www.cochrane.org/ru/CD006910/GYNAECA\\_kakovy-vred-i-polza-ot-primeneniya-pegilirovannogo-liposomalnogo-doksorubicina-uzhenshchin-s](https://www.cochrane.org/ru/CD006910/GYNAECA_kakovy-vred-i-polza-ot-primeneniya-pegilirovannogo-liposomalnogo-doksorubicina-uzhenshchin-s)

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006910.pub3/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



<https://doi.org/10.26442/18151434.2024.3.202893>

## Подготовка пациента с раком кишечника к операции с многочисленными (комплексными) вмешательствами (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 «Преабилитация в сравнении с отсутствием преабилитации для улучшения функциональных возможностей, снижения послеоперационных осложнений и повышения качества жизни при хирургическом лечении колоректального рака». Оригинальная публикация: Molenaar CJL, van Rooijen SJ, Fokkenrood HJP, Roumen RMH, Janssen L, Slooter GD. Prehabilitation versus no prehabilitation to improve functional capacity, reduce postoperative complications and improve quality of life in colorectal cancer surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 5. Art. No.: CD013259.

**Ключевые слова:** рак кишечника, подготовка к операции, преабилитация, функциональные возможности, послеоперационные осложнения, повторные госпитализации, качество жизни, смертность, Кокрейнский систематический обзор

© 000 «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Preparing a patient with bowel cancer for surgery with multiple interventions (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: Molenaar CJL, van Rooijen SJ, Fokkenrood HJP, Roumen RMH, Janssen L, Slooter GD. Prehabilitation versus no prehabilitation to improve functional capacity, reduce postoperative complications and improve quality of life in colorectal cancer surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 5. Art. No.: CD013259.

**Keywords:** bowel cancer, preparing for surgery, prehabilitation, functional capacity, postoperative complications, re-admissions, quality of life, death rate, Cochrane Systematic Review

### Цель этого обзора

Цель этого обзора – выявить, могут ли многочисленные вмешательства, проводимые в период, предшествующий операции, подготовить пациента, улучшив его физическую форму,

и тем самым улучшить результаты операции. Кокрейнские исследователи собрали и проанализировали все доступные рандомизированные контролируемые испытания по этой теме.

## Ключевые сообщения

Только 3 исследования соответствовали критериям включения в этот обзор, информация была доступна не по всем исходам, а общая определенность доказательств была от очень низкой до умеренной. Для сбора доказательств по этой теме необходимы дополнительные и более масштабные исследования.

## Что было изучено в обзоре?

Для лечения пациентов, у которых диагностирована ранняя стадия рака кишечника, часто применяется хирургическое вмешательство. Операция оказывает негативное влияние на общее состояние пациента. Снижается уровень энергии, пациенты становятся более зависимыми в повседневной жизни, снижается качество жизни. Кроме того, после операции могут возникнуть осложнения, вызывающие дальнейшее ухудшение состояния здоровья. Предоперационные вмешательства, такие как программы физических упражнений, рекомендации по питанию и добавкам, а также психологическая поддержка, могут улучшить физическую форму пациента перед операцией. Эта концепция называется преабилитацией. Последствия хирургического вмешательства уменьшаются, что приводит к более быстрому и качественному восстановлению. Сочетание таких предоперационных вмешательств приводит к лучшей подготовке к операции, поскольку каждое из них может усилить эффект других. Авторы обзора поставили перед собой цель изучить эффект таких программ подготовки, включающих несколько вмешательств, перед операцией для пациентов с раком кишечника. Авторы обзора сосредоточили внимание на следующих результатах: физическая подготовка, число осложнений после хирургического вмешательства, смертность, качество жизни (оценили при помощи опросников), продолжительность пребывания в больнице, число посещений отделения неотложной помощи, число повторных госпитализаций после операции, безопасность программы и приверженность программе. Они сравнивали группы с предреабилитационными программами с группами, не получавшими никакой подготовки перед операцией, кроме стандартного ухода.

## Основные результаты этого обзора

Авторы обзора обнаружили 3 исследования, в которых приняли участие 250 человек с раком кишечника без метастазов, которым была назначена операция. Исследования были проведены в Канаде. В общей сложности 130 участников прошли 4-недельные программы предварительной реабилитации перед операцией, включавшие физические упражнения, рекомендации по питанию и добавкам, а также методы снижения

тревоги по поводу рака и его лечения. Другие 120 участников следовали идентичным программам, но приступили к ним только после операции, когда их выписали из больницы.

В целом авторы обзора не обнаружили улучшений ни в одной из групп участников. Определенность доказательств была от очень низкой до умеренной, в основном из-за небольшого числа исследований и участников, включенных в обзор. Физическая форма может улучшиться у пациентов, проходящих программы предварительной реабилитации перед операцией. Влияние такой программы на количество осложнений, посещений отделений неотложной помощи и повторных госпитализаций невелико или даже ничтожно. Поскольку данные о смертности, качестве жизни, продолжительности пребывания в больнице, безопасности программы и приверженности программе были неполными или не были представлены, авторы обзора не анализировали эти результаты. В основном из-за низкой или очень низкой определенности доказательств результаты этого обзора следует интерпретировать с осторожностью.

## Насколько актуален этот обзор?

Авторы обзора изучили исследования, которые были опубликованы к январю 2021 г., а также неопубликованные исследования, продолжающиеся по март 2021 г. В будущем обновлении этого обзора, вероятно, будут завершены многие текущие (продолжающиеся) исследования, которые можно будет включить для сбора дополнительных доказательств по этому вопросу.

**Перевод:** Попаз Марина Семеновна. 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: [cochraneurussia@gmail.com](mailto:cochraneurussia@gmail.com).

**Источник:** Molenaar CJL, van Rooijen SJ, Fokkenrood HJP, Roumen RMH, Janssen L, Slooter GD. Prehabilitation versus no prehabilitation to improve functional capacity, reduce postoperative complications and improve quality of life in colorectal cancer surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 5. Art. No.: CD013259.

**Ссылки:** [https://www.cochrane.org/ru/CD013259/COLOCA\\_podgotovka-pacienta-s-rakom-kishechnika-k-operacii-s-mnogochislennymi-kompleksnymi-vmeshatelstvami](https://www.cochrane.org/ru/CD013259/COLOCA_podgotovka-pacienta-s-rakom-kishechnika-k-operacii-s-mnogochislennymi-kompleksnymi-vmeshatelstvami)  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013259.pub3/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd