

MD-ONCO

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА
И АНТИ-ВСМА CAR-T-ТЕРАПИЯ

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И ПОЛНЫЙ
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ПРИ ГОРМОН-
ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ HER2-ОТРИЦАТЕЛЬНОМ РАКЕ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ
РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА, ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ
СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ И УРОВНЯ KI-67

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАЛИГНИЗИРОВАННОЙ
ЭНДОМЕТРИОИДАССОЦИИРОВАННОЙ НЕОПЛАЗИИ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РУБЦА

НЕТУПИТАНТ/ПАЛОНОСЕТРОН (NEPA) В МОНОРЕЖИМЕ
ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ,
ИНДУЦИРОВАННЫХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ
КОНДИЦИОНИРОВАНИЕМ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ
АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ
КЛЕТОК КРОВИ

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ И КАЧЕСТВО
ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПОЛУЧИВШИХ
ОДНОВРЕМЕННУЮ ХИМИОЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСПАПИЛЛЯРНОЙ ХОЛАНГИОСКОПИИ
В ОНКОЛОГИИ

MD-ONCO • ТОМ 4 • 4'2024

Журнал «MD-Onco» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

Главная задача журнала «MD-Onco» – публикация современной информации о проведенных клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечении онкологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

Цель издания – информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения опухолей, а также злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, гематологов, клинических фармакологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

4 **ТОМ 4**
2024

Основан в 2021 г.

Учредитель: М.М. Давыдов

Издатель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза,
3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
larionova1951@yandex.ru
Ларионовой Вере Борисовне
Редактор **Е.М. Печерская**
Корректор **Т.Н. Помилуйко**
Дизайн и верстка: **Е.В. Степанова**
Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.В. Донских
a.donskih@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, ПИ № ФС 77-81466 от 03.08.2021.

Условия использования статей в соответствии с лицензией CC BY 4.0.

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

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

MD-Onco. 2024.
Том 4, № 4. 1–142.

Периодичность: 4 выпуска в год
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 85727

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор». 127273, Москва,
Сигнальный проезд, 19
Тираж 3500 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Давыдов Михаил Михайлович, д.м.н., хирург-онколог, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), член правления региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., онколог, нейрохирург, хирург-онколог, профессор РАН, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

Феденко Александр Александрович, д.м.н., заместитель директора по лекарственному лечению Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», исполнительный директор Восточно-Европейской группы по изучению сарком (EESG), эксперт Европейского общества клинических онкологов (ESMO) по лечению сарком и GIST, Российского общества клинических онкологов (RUSSCO), член Американского общества клинических онкологов (ASCO) и Онкологического общества по опухолям соединительной ткани (CTOS) (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач-гематолог, онколог онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**Онкология головы и шеи**

Кутукова Светлана Игоревна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Пужеду Роберто, профессор, оториноларинголог, Clinica ORL (Кальяри, Италия)

Торакоабдоминальная онкология

Акбаров Алек Н., доктор медицины, торакальный хирург, медицинский директор по торакальной хирургии, Caromont Heart (Гастония, США)

Аллахвердиев Ариф Керимович, д.м.н., профессор, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Онкогинекология

Аминова Лиана Назимовна, к.м.н., заслуженный врач Республики Башкортостан, заведующая отделением онкогинекологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Галлямов Эдуард Абдулхаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Гущин Вадим Викторович, доктор медицины, хирург, Медицинский центр Mercy (Балтимор, США)

Онкоурология

Панахов Анар Давудович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Фигурин Константин Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гшвенд Юрген, профессор, Университетская клиника Рехтс дер Изар (Мюнхен, Германия)

Онколопопроктология

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Расулов Арсен Османович, д.м.н., профессор, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заведующий отделением колопроктологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Теккис Пэрис, профессор, хирург, консультант по колопроктологии, Royal Marsden (Лондон, Великобритания)

Онкология костных тканей и кожных покровов

Кулага Андрей Владимирович, к.м.н., врач-хирург 3-го хирургического отделения общей онкологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Мусаев Эльмар Расимович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Тепляков Валерий Вячеславович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Онкогематология

Исхаков Эльдор Джасурович, д.м.н., профессор, главный гематолог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мутлу Арат, профессор, директор отделения ТГСК для взрослых группы больниц Флоренс Найтингейл (Турция)

Анестезиология и реанимация

Горобец Евгений Соломонович, д.м.н., профессор, главный научный консультант отделения реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кричевский Лев Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Груздев Вадим Евгеньевич, к.м.н., врач высшей категории, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Ультразвуковая диагностика

Аллахвердиева Гонча Фарид Кызы, д.м.н., врач ультразвуковой диагностики Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Куайя Эмилио, доктор медицины, профессор, радиолог, заведующий кафедрой радиологии Университета Падуи (Италия), директор программы резидентуры по радиологии в Университете Падуи (Италия), почетный консультант по радиологии Эдинбургского университета (Великобритания)

Чекалова Марина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Противоопухолевая терапия

Мария Дель Гранде, врач-онколог, Институт онкологии Южной Швейцарии (Швейцария)

Чекини Дженнет Ашировна, к.м.н., врач-онколог, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Клиническая иммунология

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., д.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Молекулярная генетика и клеточные технологии

Любченко Людмила Николаевна, д.м.н., заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Детская онкология

Ахаладзе Дмитрий Гурамович, к.м.н., врач-хирург, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии Института онкологии и детской хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Керимов Полад Акшин оглы, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения №2 отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Мамед Багир Джавад оглы, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, советник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Иванович, д.м.н., хирург-онколог, профессор, академик РАН, главный онколог клиники «МЕДСИ», член Европейского и Американского обществ хирургов, Международного общества хирургов (Москва, Россия)

Канер Дмитрий Юрьевич, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», член Московского онкологического общества (Москва, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАО, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Кит Олег Иванович, д.м.н., профессор, врач-хирург, онколог, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Левченко Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, онколог, торакальный хирург, детский хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, заведующий научным отделением торакальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Парханов Владимир Алексеевич, д.м.н., академик РАН, российский хирург, Герой Труда Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Государственной премии Российской Федерации, главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края (Краснодар, Россия)

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Чойнзонов Евгений Лхаматцуренович, д.м.н., профессор, академик РАН, член Президиума РАН, ученый-клиницист, общественный деятель, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий, директор НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)

The journal "MD-Onco" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses. The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Index of Science Citation, CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

QUARTERLY PEER-REVIEWED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

MD-ONCO

The main objective of the MD-Onco journal is publication of up-to-date information on clinical, experimental and basic scientific research, diagnosis and treatment of oncological diseases, as well as supportive materials on all current problems associated with the scope of the journal.

The purpose of the journal is to inform doctors in various fields who provide consulting and treatment care for patients with oncological diseases on current advancements in this area including the newest methods of diagnosis and treatment of solid tumors, as well as malignant disorders of the blood. The journal is an interdisciplinary scientific publication and brings together doctors of various specialties: oncologists, surgeons, radiologists, anesthesiologists, hematologists, clinical pharmacologists, pathologists, molecular biologists et al. to create integrated interdisciplinary approach to therapy with the goal of improved treatment effectiveness for patients with oncological diseases.

4 VOL. 4
2024

Founded in 2021

Founder: M.M. Davydov

Publisher: PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoe Shosse,
Build. 15, Moscow 115478.
Tel: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to Vera B. Larionova by e-mail:
larionova1951@yandex.ru
Editor **E.M. Pecherskaya**
Proofreader **T.N. Pomiluyko**
Designer and maker-up
E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva
base@abvpress.ru
Project Manager **A.V. Donskih**
a.donskih@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PI No. FS77-81466 dated 03 August 2021).

Terms of use of articles in accordance with CC BY 4.0 license.

The editorial board is not responsible
for advertising content. The authors'
point of view given in the articles may
not coincide with the opinion of the
editorial board.

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

MD-Onco. 2024.
Volume 4, No. 4. 1–142.

Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout
PH "ABV-Press", 2024

Pressa Rossii catalogue index: 85727

Printed at the Mediacolor LLC.
19, Signalny Proezd, Moscow, 127273.
3,500 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

Davydov, Mikhail M., DSc, MD, oncological surgeon, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medial University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova, Pervin A., DSc, MD, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medial University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; vice-president of the Oncology Center, head of the Oncological Hematology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group; member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); member of the board of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)

Mudunov, Ali M., DSc, MD, oncologist, neurosurgeon, oncological surgeon, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medial University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Head Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Fedenko, Aleksandr A., DSc, MD, deputy director for drug treatment, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group, executive director of the East European Sarcoma Group (EESG), expert on treatment of sarcomas and GIST of the European Society of Medical Oncology (ESMO), Russian Society of Clinical Oncologists (RUSSCO); member of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Connective Tissue Oncology Society (CTOS) (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova, Vera B., DSc, MD, Professor, member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); deputy chairman of the Association for scientific and long-term development of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

Ryabukhina, Yulia E., PhD, MD, hematologist, oncologist, Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Oncology of the head and neck

Kutukova, Svetlana I., PhD, Associate Professor of the Surgical Dentistry and Maxillo-Facial Surgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Puxeddu, Roberto, Professor of otolaryngology, Clinica ORL (Cagliari, Italy)

Thoracoabdominal oncology

Akbarov, Alek N., DSc, MD, medical director of thoracic surgery, Caromont Heart (Gastonia, USA)

Allakhverdiev, Arif K., DSc, MD, Professor, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Oncological gynecology

Aminova, Liana N., PhD, MD, Honored Physician of the Bashkortostan Republic, head of the Oncological Gynecology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Gallyamov, Eduard A., DSc, Professor, head of the Faculty Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medial University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Guschin, Vadim V., DSc, MD, surgeon, Mercy Medical Center (Baltimore, USA)

Oncological urology

Panakhov, Anar D., PhD, MD, head of the Oncological Urology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Figurin, Konstantin M., DSc, MD, Professor, leading researcher, Oncological Urology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gschwend, Jürgen, DSc, MD, Professor, Rechts der Isar university clinic (Munich, Germany)

Oncological proctology

Nevolskikh, Aleksei A., DSc, MD, Professor, deputy director of medical treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rasulov, Arsen O., DSc, MD, Professor, laureate of the Award of the Government of the Russian Federation for Science and Technology, head of the Coloproctology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Tekkis, Paris, Professor of colorectal surgery, consultant surgeon, Royal Marsden (London, UK)

Oncology of the bones and skin

Kulaga, Andrei V., PhD, MD, surgeon of the 3rd General Oncology Surgical Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Musaev, Elmar R., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Bone, Skin, Soft Tissue Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Teplyakov, Valeriy V., DSc, MD, Professor, head of the Oncological Orthopedy Combination Treatment Methods Division, Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oncological hematology

Iskhakov, Eldor D., DSc, MD, Professor, head hematologist of the Uzbekistan Republic Ministry of Healthcare, deputy director of medical treatment, Republican Specialized Scientific Practical Center of Hematology, Ministry of Healthcare of the Uzbekistan Republic (Tashkent, Uzbekistan)

Klyasova, Galina A., DSc, MD, Professor, head of the Clinical Bacteriology Scientific Clinical Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mutlu, Arat, DSc, MD, Professor, director of the HPCT in Adults Division, Group Florence Nightingale Hospitals (Turkey)

Anesthesiology and resuscitation

Gorobetz, Evgeny S., DSc, MD, Professor, head research consultant, Resuscitation Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krichevskiy, Lev A., DSc, MD, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Gruzdev, Vadim E., PhD, MD, Doctor of the Highest Category, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Ultrasound diagnostics

Allakhverdieva, Goncha F., DSc, MD, doctor of ultrasound diagnostics, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Quaia, Emilio, DSc, MD, Full Professor of Radiology, Chief of Department of Radiology, Padua University (Italy); director of Radiology Residency Program, Padua University (Italy); honorary consultant on radiology, Edinburgh University (UK)

Chekalova, Marina A., DSc, MD, Professor of the X-ray and Ultrasound Diagnostics Department, Academy of Postgraduate Education, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency (Moscow, Russia)

Antitumor therapy

Maria Del Grande, oncologist, Oncology Institute of Southern Switzerland (Switzerland)

Chekini, Jennet A., PhD, MD, oncologist, head of the Oncology Division of Antitumor Drug Therapy, Clinical Hospital Lapino, Mother and Child Group (Haven LLC) (Moscow, Russia)

Clinical immunology

Grivtsova, Ludmila Y., DSc, MD, head of the Laboratory Medicine Division, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Molecular genetics and cell technologies

Lubchenko, Ludmila N., DSc, MD, head of the Molecular Genetics and Cell Technologies Department, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pediatric oncology

Akhaladze, Dmitry G., PhD, MD, surgeon, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Institute of Oncology and Pediatric Surgery, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valiev, Timur T., DSc, MD, head of the Chemotherapy of Hemoblastoses Pediatric Department, Hematology and Bone Marrow Transplantation Division, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kerimov, Polad A., DSc, MD, lead researcher of the Surgical Department No. 2, General Oncology Division, Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aliev, Mamed Bagir D., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Davydov, Mikhail I., DSc, MD, oncological surgeon, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head oncologist, MEDSI clinic, member of the European and American Surgical Associations, International Society of Surgery (Moscow, Russia)

Kaner, Dmitry Y., PhD, MD, head doctor, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department, member of the Moscow Oncological Society (Moscow, Russia)

Kaprin, Andrey D., DSc, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Physician of the Russian Federation, academician of the Russian Academy of Education, executive director of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; director of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; chief non-staff oncologist of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kit, Oleg I., DSc, MD, Professor, surgeon, oncologist, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, executive director of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia)

Levchenko, Evgeny V., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, oncologist, thoracic surgeon, pediatric surgeon, head of the Pediatric Thoracic Division, head of the Thoracic Oncology Scientific Division, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Parkhanov, Vladimir A., DSc, academician of the Russian Academy of Sciences, Russian surgeon, Hero of Labor of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, laureate of the State Award of the Russian Federation, chief doctor of the Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor C.V. Ochapovsky, Ministry of Health of Krasnodar Region (Krasnodar, Russia)

Stroyakovsky, Daniil L., PhD, head of the Chemotherapy Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Choznzonov, Evgeny L., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, board member of the Russian Academy of Sciences, clinician, community leader, laureate of the State Award of the Russian Federation for Science and Technology, director of the Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «MD-Онко» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т.д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т.д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу larionova1951@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в MD-Онко».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

НОВОСТИ И СОБЫТИЯ НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

Обзор II научно-практической конференции «Роль современной лабораторной диагностики и междисциплинарный подход в реальной клинической практике». 14 ноября 2024 г., Москва. 14

Проект российской ультразвуковой классификации поверхностных лимфатических узлов R-US-Lymph-RADS. По материалам Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024». 28–30 мая 2024 г., Москва. 20

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

А.Е. Глухарева, Г.В. Афонин, Л.Ю. Гривцова, С.А. Иванов, А.Д. Каприн
Сопроводительная иммунотерапия и качество жизни пациентов с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого, получивших одновременную химиолучевую терапию. 32

Е.А. Занозина, Л.В. Болотина, Е.А. Рассказова, В.Н. Сипки, К.В. Максимов, А.Д. Зикийходжаев
Неoadъювантная химиотерапия и полный патоморфологический ответ при гормон-положительном HER2-отрицательном раке молочной железы: влияние экспрессии рецепторов прогестерона, гистологической степени злокачественности и уровня Ki-67 41

В.В. Соколовский
Первая линия химиотерапии при местно-распространенной и диссеминированной формах плоскоклеточного рака пищевода 47

А.П. Фаенко, Г.А. Дудина, Ч.К. Мабудзаде
Множественная миелома и анти-BCMA CAR-T-терапия: обзор литературы 53

М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, А.А. Старцев, Э.З. Иругова, Н.К. Арутюнян, А.А. Крайзман, А.В. Абакумова, Л.П. Менделеева
Эпозтин альфа при множественной миеломе: обзор литературы и собственный опыт применения 65

М.А. Санникова, Е.А. Никитин, М.В. Черников, М.И. Кислова, А.А. Агаширинова, Г.Р. Аракелян, В.В. Птушкин
Сравнение эффективности режимов RB и R-CHOP в первой линии терапии у 277 пациентов с фолликулярной лимфомой 1–2-го цитологического типа: ретроспективный одноцентровый анализ 76

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

М.Ю. Курданова, О.Т. Имаралиев, М.Е. Тимофеев
Применение транспилярной холангиоскопии в онкологии 89

Э.В. Семенов, Н.А. Степанов, Р.А. Зуков
Клинический случай пациента с рецидивирующим раком мочевого пузыря и первично-множественными метастазами опухолями других локализаций 94

Д.А. Манаенков, А.Б. Галицына, Н.А. Фалалеева, В.А. Шуваев, А.А. Вовченко, С.А. Иванов
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз: обзор литературы и клинический случай. 100

Е.В. Каюкова
Клинический случай малигнизированной эндометриодассоциированной неоплазии послеоперационного рубца 107

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Г.Г. Хакимова, И.В. Решетов, А.Д. Зикийходжаев, М.В. Старкова, Ш.Г. Хакимова, В.О. Тимошкин
Чрескожное ультразвуковое исследование с контрастным усилением для диагностики сторожевых лимфатических узлов при раннем раке молочной железы 111

А.А. Вовченко, А.Б. Галицына, Н.А. Фалалеева, М.М. Ходжибекова, В.А. Шуваев, Д.А. Манаенков, С.А. Иванов
Прогностическая ценность общего метаболического объема опухоли в прогнозировании ответа на терапию у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой 119

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

А.С. Клот, В.Х. Харбедия, Д.Г. Абрамян, А.В. Перятинский, А.А. Глазырина, Е.Е. Петряйкина
Анализ функциональных нарушений у детей, излеченных от онкогематологических заболеваний 129

М.И. Ахмедов, В.В. Лукин, Л.С. Хайруллина, И.В. Черкашина, А.М. Червонцева, М.А. Вернюк, С.В. Семочкин, А.А. Феденко, А.Д. Каприн
Негупитант/палонострон (NEPA) в монорежиме при профилактике тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапевтическим кондиционированием перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови 136

NEWS AND EVENTS OF SCIENTIFIC LIFE

- Review of the II Scientific and Practical conference “The role of modern laboratory diagnostics and an interdisciplinary approach in real clinical practice”. November 14, 2024, Moscow14
- The project of the Russian Ultrasound Classification of superficial lymph nodes R-US-Lymph-RADS. Based on the materials of the All-Russian National Congress of Radiation Diagnosticians and Therapists “Radiology – 2024”. May 28–30, 2024, Moscow20

NEW APPROACHES AND SUCCESSES IN TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS AT THE CURRENT STAGE

- A.E. Glukhareva, G.V. Afonin, L.Yu. Grivtsova, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin
Accompanying immunotherapy and quality of life in patients with locally advanced non-small cell lung cancer who received simultaneous chemoradiotherapy32
- E.A. Zanozina, L.V. Bolotina, E.A. Rasskazova, V.N. Sipki, K.V. Maksimov, A.D. Zikiryakhodzhayev
Neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response in hormone-positive HER2-negative breast cancer: influence of progesterone receptor expression, tumor grade and Ki-6741
- V.V. Sokolovskiy
First line chemotherapy in locally advanced and disseminated esophageal squamous cell carcinoma47
- A.P. Faenko, G.A. Dudina, C.K. Mabudzade
Multiple myeloma and anti-BCMA CAR-T therapy: a literature review.53
- M.V. Solovyova, M.V. Solovyov, A.A. Startsev, E.Z. Irugova, N.K. Harutyunyan, A.A. Kreizman, A.V. Abakumova, L.P. Mendeleva
Epoetin alpha in multiple myeloma: literature review and our own experience65
- M.M. Sannikova, E.A. Nikitin, M.V. Chernikov, M.I. Kislova, A.A. Agashirnova, G.R. Arakelyan, V.V. Ptushkin
Comparison of the effectiveness of RB and R-CHOP regimens in first-line therapy in 277 patients with grade 1–2 follicular lymphoma: a retrospective single-center analysis76

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND SELECTION OF TREATMENT TACTICS

- M.Yu. Kurdanova, O.T. Imaraliev, M.E. Timofeev
Use of transpapillary cholangioscopy in oncology89
- E.V. Semenov, N.A. Stepanov, R.A. Zukov
A clinical case of a patient with recurrent bladder cancer and primary multiple metachronous tumors94
- D.A. Manaenkov, A.B. Galitsyna, N.A. Falaleeva, V.A. Shuvaev, A.A. Vovchenko, S.A. Ivanov
Hemophagocytic lymphohistiocytosis: literature review and clinical case.100
- E.V. Kayukova
Clinical case of malignant endometrioid-associated neoplasia of a postoperative scar107

DIAGNOSTIC CAPABILITIES

- G.G. Khakimova, I.V. Reshetov, A.D. Zikiryakhodzhayev, M.V. Starkova, Sh.G. Khakimova, V.O. Timoshkin
Transcutaneous contrast-enhanced sonography for diagnosis of sentinel lymph nodes in early breast cancer111
- A.A. Vovchenko, A.B. Galitsyna, N.A. Falaleeva, M.M. Khodzhibekova, V.A. Shuvaev, D.A. Manaenkov, S.A. Ivanov
The prognostic value of the tumor metabolic volume in predicting the response to therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma.119

SUPPORTING THERAPY ASPECTS

- A.S. Klyut, V.Kh. Kharbediya, D.G. Abrahamyan, A.V. Peryatinskiy, A.A. Glazyrina, E.E. Petryaykina
Analysis of functional disorders in oncohematological diseases survivors129
- M.I. Akhmedov, V.V. Lunin, L.S. Khairullina, I.V. Cherkashina, A.M. Chervontseva, M.A. Vernyuk, S.V. Semochkin, A.A. Fedenko, A.D. Kaprin
Netupitant/palonosetron (NEPA) for prophylaxis of nausea and vomiting induced by chemotherapeutic conditioning before autologous stem cell transplantation136

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-14-19>

ОБЗОР II НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «РОЛЬ СОВРЕМЕННОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

14 ноября 2024 г., Москва

14 ноября 2024 г. в Клиническом госпитале «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» состоялась II научно-практическая конференция «Роль современной лабораторной диагностики и междисциплинарный подход в реальной клинической практике», в которой приняли участие врачи группы компаний «Мать и дитя» и приглашенные спикеры из Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга, Твери, Тамбовской области. Врачи из стран ближнего и дальнего зарубежья приняли участие в конференции онлайн. В ходе конференции обсуждались вопросы современной диагностики и профилактики рака шейки матки, колоректального рака, возможности раннего выявления рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста и многие другие аспекты. Большое внимание было уделено проблеме хронического эндометрита как фактора риска бесплодия и неудач экстракорпорального оплодотворения. Несколько докладов были посвящены возможностям «быстрой» бактериологии, использованию синдромальных панелей. Особенностью конференции явилось обоснование применения в клинической практике междисциплинарного подхода. Показана значимая роль лабораторной диагностики, необходимость внедрения новых и целесообразность усовершенствования рутинных методов исследования.

Для цитирования: Обзор II научно-практической конференции «Роль современной лабораторной диагностики и междисциплинарный подход в реальной клинической практике». 14 ноября 2024 г., Москва. MD-Onco 2024;4(4):14–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-14-19>

For citation: Review of the II Scientific and Practical conference “The role of modern laboratory diagnostics and an interdisciplinary approach in real clinical practice”. November 14, 2024, Moscow. MD-Onco 2024;4(4):14–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-14-19>

Прогресс в лечении онкологических заболеваний наряду с новыми возможностями диагностики и профилактики не только самих новообразований, но и возникающих осложнений терапии определили необходимость сохранения качества жизни и фертильности пациентов. Нарушение репродуктивной функции, бесплодие, а также неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) являются в настоящее время актуальными проблемами, решение которых требует междисциплинарного подхода.

Генеральный директор группы компаний «Мать и дитя», академик Российской академии наук **М.А. Курцер**, открывая конференцию, отметил, что участие в ней специалистов различного профиля позволяет не только осуществить обмен опытом, но и разработать новые подходы к диагностике, профилактике и лечению многих заболеваний, повышая тем самым уровень оказания медицинской помощи пациентам.

Сессия, посвященная диагностике и профилактике рака шейки матки (РШМ), была открыта выступлением **О.Ф. Серовой**, которая в докладе «Программа профилактики рака шейки матки в Московской области», сделала акцент на том, что частота выявления этого злокачественного новообразования у женщин репродуктивного возраста в Московской области в 2023 г. составила 40 %, заболевание диагностировали преиму-

щественно на I и II стадиях (в 66,2 % наблюдений). Во время беременности РШМ диагностируют в 3 % случаев. В докладе приведены особенности профилактики РШМ, включающей вакцинацию, цитологический скрининг и кольпоскопию. Отдельно докладчик остановилась на вопросах организации онкологической помощи женщинам с РШМ в Московской области. Наличие кабинетов патологии шейки матки, оборудованных цифровыми кольпоскопами DYSIS повышенной чувствительности, центров амбулаторной онкологической помощи, двух референс-центров лучевой диагностики и онкологического диспансера обеспечивает своевременную профилактику и выявление РШМ.

Тему РШМ продолжили выступления специалистов из Самары, Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону, которые показали, что, несмотря на прогресс в диагностике РШМ, остаются вопросы, требующие дальнейшего изучения. Также было отмечено, что необходимо продолжить поиск факторов риска развития РШМ.

В частности, **Г.Н. Минкина** в докладе «Шейка матки и здоровый микробиом влагалища — ключевые факторы для женского здоровья» подчеркнула, что ключевая роль в защите репродуктивного тракта женщин от патогенов, в том числе вируса папилломы человека (ВПЧ), принадлежит микробиому влагалища. Дисбаланс вагинальной микробиоты повышает восприимчи-

вость к ВПЧ, способствует персистенции инфекции и увеличивает вероятность развития РШМ. Докладчик обосновала целесообразность применения отечественных тест-систем, позволяющих выполнить полимеразно-цепную реакцию (ПЦР) в режиме реального времени и определить количество условно-патогенных бактерий, *Lactobacillus*, наличие которых в микробиоте влагалища, по различным данным, снижает вероятность развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Проблеме репродуктивного здоровья в настоящее время уделяется много внимания. Одна из сессий была посвящена современным методам исследования и новым возможностям в диагностике хронического эндометрита (ХЭ), оценке его роли в развитии бесплодия и неудач ЭКО. Внедрение в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий, в частности ЭКО, позволило женщинам с бесплодием реализовать репродуктивную функцию. Однако в ряде случаев наблюдаются неудачи имплантации, в связи с чем изучение молекулярных механизмов патогенеза имплантационной несостоятельности и повышение эффективности программ ЭКО остается в настоящее время актуальной задачей.

Открывая сессию, **О.В. Синицына** в докладе «Жидкостная цитология и эндометрий — 12 лет вместе: точка или многоточие?» представила данные о распространенности ХЭ, а также алгоритм диагностики ХЭ. Докладчик обосновала целесообразность оценки микробиома полости матки женщин с бесплодием и многократными неудачными попытками ЭКО, пояснив, что появляется все больше данных о влиянии некоторых микроорганизмов на успешность зачатия и вынашивание беременности. Подчеркнуто, что знание патогенетических особенностей формирования хронического воспаления в эндометрии может способствовать не только разработке диагностических маркеров, но и новых методов лечения, что повысит вероятность реализации репродуктивной функции у инфертильных женщин.

Известно, что в основе успешной имплантации лежит сложный каскад молекулярных реакций. Результаты исследований свидетельствуют о том, что одной из причин имплантационной несостоятельности является нарушение рецептивности эндометрия. В связи с этим в последнее время внимание уделяется изучению маркеров и новых методов исследования с целью лучшего понимания восприимчивости эндометрия и биологии имплантации бластоцисты. Об этом в своем выступлении рассказала **Д.П. Камилова**, представив доклад «Управление рецептивностью эндометрия: отличается ли рутинное от идеального?» Отмечено, что важную роль играют своевременная регуляция экспрессии рецепторов стероидных гормонов, цитокинов, факторов роста и их перекрестное взаимодействие (со стороны как эмбрионального, так и материнского эндометрия). Дальнейшее изучение протеомики, метаболомики, а также исследования в области транскриптомики позволят не только определить способность

эндометрия к имплантации, но и выбрать день переноса эмбриона.

Тему, посвященную новым возможностям молекулярной диагностики ХЭ, продолжила **Е.В. Юдина**, начав свой доклад «Многоступенчатый подход в диагностике хронического эндометрита: на что еще способна молекулярная диагностика?» с характеристики факторов риска развития этого заболевания, сделав акцент на внутриматочных вмешательствах, выполненных на фоне недиагностированного инфекционного процесса, вследствие чего усугубляется течение ХЭ. Представлен диагностический алгоритм, включающий определение генотипов и вирусной нагрузки ВПЧ, герпесвирусов, а также исследование полости матки на наличие анаэробов. Актуальность данного алгоритма не вызывает сомнения, поскольку позволяет установить взаимосвязь между инфицированием эндометрия вирусом и нарушением функционального состояния, развитием иммунного воспаления и потерей части рецепторного аппарата эндометрия. Бактериально-вирусные ассоциации в большинстве случаев приводят к развитию тяжелых морфологических изменений в эндометрии.

Важную роль в успешной имплантации, как показали результаты различных исследований, играет условно-патогенная микросреда эндометрия. **К.С. Ермоленко** в докладе «Хронический эндометрит как причина неудач ЭКО: что растет в твоём саду?» представила результаты исследования, целью которого явилось улучшение репродуктивных исходов лечебных циклов ЭКО у женщин с повторными неудачами имплантации. Докладчик обосновала необходимость выполнения иммуногистохимического и микробиологического исследований биоптата эндометрия с последующим персонализированным подходом. Такая тактика позволила осуществить более точную диагностику ХЭ, провести этиотропную терапию и улучшить исходы имплантации.

Возникающие в результате острого или хронического процесса изменения в эндометрии наряду с тканевой гипоксией вследствие фиброза обуславливают целесообразность применения физиотерапевтических методов для регуляции регенераторных процессов, улучшения гемодинамики, восстановления рецептивности эндометрия. Об этом в докладе «Аппаратная физиотерапия как патогенетический метод при лечении хронического эндометрита и повторных неудач имплантации» рассказала **Е.К. Астафьева**, отметив преимущества низкочастотной магнитотерапии, импульсной электротерапии, ультразвукового метода и электрофореза с использованием лекарственных агентов. Сделан акцент на том, что использование этих методов физиотерапии не только возможно, но и эффективно при всех структурно-функциональных нарушениях в эндометрии.

На конференции большое внимание было уделено эндокринному фактору бесплодия, оказывающему влияние на репродуктивную функцию у женщин

и мужчин. В частности, при гипогонадотропном гипогонадизме (ГГГ) нарушение процесса овуляции обусловлено нейроэндокринной патологией гипоталамо-гипофизарно-гонадной и надпочечниковой систем. У женщин с ГГГ отмечается дефицит лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. **И.И. Витязева** в докладе «Гипогонадотропный гипогонадизм у женщин — возможности достижения беременности: междисциплинарный подход в реальной клинической практике или “когда не все так просто, как кажется”» отметила, что помимо инструментальных методов исследования с целью диагностики ГГГ применяются генетический анализ на мутации генов (панель, состоящая из 23 генов: *Kals*, *Pit-1*, *PROP1* и др.), исследование гормонов в сыворотке крови (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий гормоны, тестостерон, андростендион и др.). Проводятся функциональные пробы с гестагенами и агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

Мужское бесплодие, нередко сочетающееся с выраженным нарушением сперматогенеза, может быть проявлением гипергонадотропного гипогонадизма. В докладе **С.В. Боголюбова** «Гипергонадотропный гипогонадизм у мужчин — возможности достижения беременности: междисциплинарный подход в реальной клинической практике или “когда не все так просто, как кажется”» подробно обсуждены возможности достижения беременности в паре, где у мужчины выявлена немозаичная форма синдрома Клайнфельтера (наиболее частый вариант гипергонадотропного гипогонадизма). В этой ситуации применяются методы вспомогательных репродуктивных технологий. Экстракцию сперматозоидов из яичка проводят с использованием операционного микроскопа в день получения ооцитов. Докладчик отметил, что важным условием достижения беременности со здоровым плодом является проведение преимплантационного генетического исследования эмбрионов. В сообщении приведен клинический случай, на примере которого показана значимая роль комплексной лабораторной диагностики (кариотипирование, иммуноферментный анализ, морфологическое исследование и др.).

Ведение наступившей беременности (самопроизвольной или в результате ЭКО) предполагает выполнение скрининга, в процессе которого возможно выявить отклонения в клиническом анализе крови. В докладе «Лейкоцитоз и беременность. Взгляд гематолога» **Ю.Е. Рябухина** остановилась на вопросах диагностики лейкоцитоза, отметила его многофакторный генез и представила алгоритм обследования. Докладчик уделила внимание одному из наиболее часто встречаемых во время беременности видов лейкоцитоза — гестационному (физиологическому), сделав акцент на том, что при прогрессивном нарастании лейкоцитоза (нейтрофиллеза или лимфоцитоза) необходима консультация гематолога с целью исключения гемобластоза. На протяжении беременности возможно проведение различ-

ных лабораторных исследований (молекулярно-генетического, иммунофенотипирования лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии и др.). Несомненный интерес вызывает выявление в периферической крови пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе абсолютного лимфоцитоза. Продолжается изучение роли цитотоксических лимфоцитов (НК-клеток), количество которых в крови и эндометрии при повторных неразвивающихся беременностях увеличивается. В докладе было представлено несколько клинических наблюдений, иллюстрирующих необходимость мультидисциплинарного подхода с целью пролонгирования беременности и уменьшения частоты осложнений.

В последние годы актуальным вопросом считают изучение микробиома плаценты и его влияния на течение беременности. Показано, что соотношение выявляемых в плацентарной ткани микроорганизмов и их состав значительно различаются при нормально протекающей беременности и беременности, завершившейся преждевременными родами. **Е.Б. Ларина** в докладе «Возможности молекулярной диагностики в исследовании плаценты» привела результаты анализа соскобов плаценты, выполненного методом ПЦР на наличие условно-патогенных бактерий и вирусов. В исследование были включены женщины со спонтанными (1-я группа) и индуцированными (2-я группа) выкидышами. Результаты показали, что частота выявления условно-патогенной флоры статистически значимо выше в 1-й группе ($p = 0,0032$). При гистологическом исследовании плаценты в 1-й группе преимущественно выявлялись признаки хориоамнионита, а во 2-й группе — плацентарной недостаточности. При анализе соскобов плацент после преждевременных родов (включая спонтанные преждевременные роды) было отмечено, что частота выявления условно-патогенной флоры в этой группе значимо выше по сравнению с пациентками, у которых наблюдались индуцированные преждевременные роды по поводу антенатальной гибели плода ($p = 0,002$). Докладчик отметила, что среди условно-патогенной флоры преобладали *Ureaplasma* spp. и *Gardnerella vaginalis*. Кроме того, у большинства пациенток со спонтанными выкидышами и преждевременными родами был диагностирован ХЭ. В заключении докладчик сделала акцент на том, что молекулярное исследование плаценты позволяет подтвердить инфекционный генез спонтанных преждевременных родов и выкидышей, выявить бактериальный или вирусный агент с последующим проведением этиотропного лечения.

Влияние микробиоты на репродуктивное здоровье продолжает вызывать интерес и остается предметом анализа. В частности, результаты проведенных исследований показали значимое влияние на биоценозы *Lactobacillus iners*, колонизация которой приводит к бактериальному вагинозу, инфекциям, передающимся половым путем, и неблагоприятным исходам бере-

менности. Результаты собственного анализа, свидетельствующие о роли *Lactobacillus iners*, представила **Е.А. Генералова** в докладе «*Lactobacillus iners*. Потенциал молекулярной диагностики». В исследовании смешанного соскоба урогенитального тракта *Lactobacillus iners* выявлена более чем у половины женщин с клиническими признаками бактериального вагиноза.

Еще одна важная проблема — бессимптомное течение бактериурии у беременных, являющейся фактором риска инфицирования мочеполовой системы. В связи с этим представляется необходимым в кратчайшие сроки выполнять клиническое исследование мочи с последующим бактериологическим исследованием биоматериала, определением конкретного вида микроорганизма, степени обсемененности и чувствительности к антимикробным препаратам. Такой алгоритм представила в своем докладе «Клиническая значимость “быстрой” бактериологии в диагностике скрытых бактериурий» **Л.С. Саркисян** подчеркнув, что, получив результаты уже через 3–4 дня, возможно начать целенаправленное лечение.

Однако, несмотря на применение этиотропной терапии, проблема резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам остается актуальной. В докладе «От деэскалации к рациональной антибактериальной терапии. Взгляд микробиолога» **О.С. Алаганчакова** в качестве главных задач современной микробиологии назвала быструю идентификацию микроорганизма, определение генов резистентности и чувствительности к антибактериальной терапии, а также внедрение новых технологий. Докладчиком показана целесообразность сочетанного применения метода ПЦР и классического культурального метода. Представлены новые возможности метода ПЦР в идентификации микроорганизма и определении показателей генетических детерминант резистентности, а также информация о мультиплексных (панельных) ПЦР-тестах. Отмечены необходимость использования синдромального подхода при диагностике инфекций.

Тему значимой роли «быстрой» бактериологии в клинической практике продолжил **М.А. Анисимов** в докладе «Клиническая значимость быстрой бактериологии в практике врача-интенсивиста», подчеркнув, что инфекция остается ведущей причиной летальности в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Основную долю пациентов (70 %), экстренно поступивших в отделение, составляют больные с подозрением на сепсис и септический шок. Возрастает роль энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы различных классов, высокорезистентных неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*), а также грибов. Поскольку такие пациенты часто контаминированы резистентными возбудителями, информацию о резистентности и генетическом потенциале необходимо получать в кратчайшие сроки. В связи с этим актуаль-

ным является проведение ПЦР-исследования практически любого биоматериала (например, мокроты, мочи, аспиратов, экссудатов и др.) наряду с бактериологическим исследованием для выявления условно-патогенных возбудителей, генов резистентности. Исследование методом ПЦР выполняется в течение нескольких часов. Докладчик отметил, что, благодаря применению этого метода и последующей целенаправленной терапии, летальность в анализируемой группе пациентов снижается.

В настоящее время актуальной остается проблема профилактики и своевременного выявления онкологических заболеваний. Особенности верификации рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста были освещены в докладах **А.Ю. Колесник** «Морфологическая верификация патологии молочной железы у женщин репродуктивного возраста» и **И.И. Сизовой** «Роль цитолога в морфологической диагностике узловых образований щитовидной и молочных желез у женщин репродуктивного возраста». Обоснована необходимость выполнения биопсии подозрительных образований независимо от их локализации и размера, а также размера молочной железы. Возможно проводить тонкоигольную аспирационную биопсию, толстоигольную трепан-биопсию и вакуум-аспирационную биопсию. Предпочтительнее использование вакуум-аспирационной и толстоигольной трепан-биопсии вследствие того, что взятый материал направляют на гистологическое и иммуногистохимическое исследования, позволяющие уточнить диагноз с последующим проведением персонализированной терапии. Тонкоигольную аспирационную биопсию следует применять в случае подозрения на наличие кист и при верификации процесса в подмышечных лимфатических узлах.

Вопросы профилактики и скрининга одного из наиболее часто встречаемых злокачественных новообразований — колоректального рака — освещены в докладе **А.Э. Куликова** «Риск развития, профилактика и скрининг колоректального рака». Докладчик отметил, что выявляемость рака ободочной кишки на ранних стадиях за последние 10 лет увеличилась на 10 %, и представил подробный анализ факторов риска развития колоректального рака, отдельно выделив роль воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита и болезни Крона), наследственной патологии (синдрома Линча, семейного аденоматозного полипоза). Докладчик акцентировал внимание на необходимости выделения групп риска и проведения скрининга с целью снижения заболеваемости и смертности от колоректального рака. Наряду с эндоскопическими методами исследования целесообразно выполнять анализ кала на скрытую кровь.

Прогресс в изучении специфических для каждого из онкологических заболеваний лабораторных маркеров позволил использовать для анализа не только периферическую кровь и другой биоматериал, но в ряде случаев и ликвор. Выполнение иммунофенотипирования ликвора методом проточной цитофлуориметрии по-

звolyет диагностировать нейрoлейкемию у пациентов с гемобластoзами. **А.А. Николаев** в докладе «Вoзмoжности ургентной диагностики ликвора у онкогематологических больных» представил клиническое наблюдение пациента с хроническим лимфoлейкозом и клинико-инструментальными признаками менингоэнцефалита, сделав акцент на необходимости выполнения исследования ликвора в кратчайшие сроки при крайне тяжелом состоянии пациента. В представленном наблюдении проводилась дифференциальная диагностика нейрoлейкемии с инфекционным процессом. Благодаря своевременно выполненному иммунологическому исследованию и мультипраймерному экспресс-ПЦР-анализу в ликворе был выявлен энтеровирус. Данных, указывающих на наличие клональных опухолевых клеток, не получено. Такая тактика позволила верифицировать диагноз в кратчайшие сроки и выработать дальнейший алгоритм лечения в ургентной ситуации.

Роль лабораторных методов исследования представляется значимой не только в диагностике, выявлении и лечении онкологических заболеваний, но и в терапии осложнений. Помимо инфекционных эпизодов, встречающихся, как правило, на фоне индуцированной миелосупрессии, может наблюдаться кардиоваскулярная токсичность используемых противоопухолевых агентов. Характеристику наиболее часто встречающихся клинических симптомов кардиотоксичности привел **А.А. Ахобеков** в докладе «Роль кардиомаркеров в лечении кардиоонкологических больных». Докладчик пояснил, что в мониторинге состояния сердечно-сосудистой системы важное значение имеет контроль кардиомаркеров (высококочувствительного тропонина I и N-концевого натрийуретического пептида). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, перед началом

противоопухолевой лекарственной терапии всем пациентам необходимо оценивать сердечно-сосудистый риск с включением в обследование кардиомаркеров. Показано, что повышение уровня тропонина I свидетельствует о повреждении миокарда, а увеличение концентрации N-концевого натрийуретического пептида является маркером сердечной недостаточности без повреждения миокарда. Худший прогноз отмечается у пациентов, в анализах которых выявлено превышение концентрации обоих кардиомаркеров, что свидетельствует о повреждении миокарда и развитии сердечной недостаточности.

Перспективным методом в диагностике, мониторинге и лечении опухолевых заболеваний представляется определение циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК). **Э.К. Ибрагимов** в докладе «Будущее лабораторной диагностики: роль циркулирующих опухолевых маркеров» представил преимущества этого метода, отметил возможность получения информации о молекулярной характеристике опухоли, особенно в тех случаях, когда биопсия опухолевого очага затруднена (опухоль головного мозга, поджелудочной железы и др.). Акцентируется внимание на том, что выделение цОДНК может помочь в оценке эффективности проводимого лечения, выявлении минимальной резидуальной болезни, определении необходимости в дальнейшей терапии и прогнозе рецидива. Докладчик подчеркнул, что исследование цОДНК в будущем может изменить стратегию скрининга и мониторинга онкологических заболеваний, обеспечивая персонализированный подход и улучшение качества жизни пациентов.

Участники конференции отметили большую практическую значимость мероприятия и целесообразность междисциплинарного подхода в решении актуальных проблем современной медицины.

Материал подготовили

Юлия Евгеньевна Рябухина,

*к.м.н., врач-гематолог поликлинического отделения
Клинического госпиталя «Лапино»
группы компаний «Мать и дитя»;*

Ольга Валерьевна Сеницына,

*врач клинической лабораторной диагностики,
руководитель лабораторной службы
группы компаний «Мать и дитя»*

Эксперты*:

Серова Ольга Федоровна, д.м.н., врач высшей категории, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», главный внештатный специалист Минздрава Московской области по акушерству и гинекологии, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства

Минкина Галина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

* В конференции принял участие 31 специалист, в статье представлен обзор некоторых докладов в рамках выбранной тематики.

Синицына Ольга Валерьевна, врач клинической лабораторной диагностики, руководитель лабораторной службы группы компаний «Мать и дитя», заведующая лабораторией жидкостной цитологии Клинического госпиталя «Лапино»

Камилова Дилором Пулатовна, к.м.н., врач-репродуктолог, главный врач клиники «Мать и дитя» (Кунцево), главный специалист по экстракорпоральному оплодотворению группы компаний «Мать и дитя»

Юдина Евгения Владимировна, биолог отдела молекулярной диагностики бактериологической лаборатории Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Ермоленко Кристина Станиславовна, к.м.н., репродуктолог, клинический психолог, заведующая отделением экстракорпорального оплодотворения по обязательному медицинскому страхованию клиники «Мать и дитя» (Савеловская)

Астафьева Евгения Константиновна, врач акушер-гинеколог отделения реабилитации Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Витязева Ирина Ивановна, д.м.н., профессор, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Боголюбов Сергей Владимирович, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, директор андрологической группы клиники NGC

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач-гематолог, врач-онколог поликлинического отделения Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Ларина Екатерина Борисовна, к.м.н., акушер-гинеколог, руководитель Центра сохранения беременности высокого риска Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Генералова Екатерина Алексеевна, биолог отдела молекулярной диагностики бактериологической лаборатории Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Саркисян Лианна Симоновна, биолог бактериологической лаборатории Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Алаганчакова Ольга Сергеевна, врач-бактериолог, заведующая лабораторией микробиологии и ПЦР Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Анисимов Михаил Александрович, анестезиолог-реаниматолог, врач высшей категории, старший врач по реанимации Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Колесник Антонина Юрьевна, к.м.н., маммолог-онколог, заведующий отделением комплексной диагностики и лечения заболеваний молочных желез Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Сизова Ирина Ивановна, врач высшей категории, старший врач лаборатории жидкостной цитологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Куликов Артур Эдуардович, к.м.н., врач-онколог, хирург-колопроктолог, онкохирург Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Николаев Александр Андреевич, к.м.н., заведующий клинко-диагностической лабораторией Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Ахобеков Альберт Амалиевич, к.м.н., врач-кардиолог, заместитель главного врача по лечебной работе, заведующий отделением кардиологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

Ибрагимов Эльхан Кямранович, к.м.н., врач-онколог, химиотерапевт Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-20-31>

ПРОЕКТ РОССИЙСКОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ R-US-LYMPH-RADS

По материалам Всероссийского национального конгресса лучевых
диагностов и терапевтов «Радиология – 2024». 28–30 мая 2024 г., Москва

В рамках XVIII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024» 29 мая 2024 г. состоялась секция в формате круглого стола, посвященная стратификации ультразвуковых признаков злокачественности лимфатических узлов и созданию на этой основе ультразвуковой классификации поверхностных лимфатических узлов US-Lymph-RADS. В работе над созданием проекта принимали участие эксперты Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, ведущие ультразвуковые специалисты России.

Для цитирования: Проект российской ультразвуковой классификации поверхностных лимфатических узлов R-US-Lymph-RADS. По материалам Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024». 28–30 мая 2024 г., Москва. MD-Onco 2024;4(4):20–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-20-31>

For citation: The project of the Russian Ultrasound Classification of superficial lymph nodes R-US-Lymph-RADS. Based on the materials of the All-Russian National Congress of Radiation Diagnosticians and Therapists “Radiology – 2024”. May 28–30, 2024, Moscow. MD-Onco 2024;4(4):20–31. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-20-31>

На заседании в формате круглого стола с участием экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) из разных регионов России (рис. 1) было представлено консенсусное мнение по каждой группе поверхностных лимфатических узлов (ЛУ), выделены наи-

более значимые ультразвуковые (УЗ) признаки доброкачественности и злокачественности, которые были разделены на категории, выработана тактика в отношении диагностического алгоритма, взятия биопсии и динамической оценки состояния ЛУ в процессе лечения.



Эксперты РАСУДМ: Г.Ф. Аллахвердиева, А.В. Бурсуков, М.Н. Буланов, Е.А. Бусько, Н.Н. Ветшева, В.Е. Гажинова, Т.Ю. Данзанова, Н.В. Заболотская, В.В. Капустин, А.Н. Катрич, Е.В. Костромина, П.И. Лепедату, Е.А. Панкова, А.Н. Рябиков, А.Н. Сенча, Г.Т. Синокова, Ю.П. Сыч, Е.П. Фисенко, Ф.Т. Хамзина, В.Н. Шолохов / Experts of RASUDM: G.F. Allahverdieva, A.V. Borsukov, M.N. Bulanov, E.A. Busko, N.N. Vetsheva, V.E. Gazhionova, T.Yu. Danzanova, N.V. Zabolotskaya, V.V. Kapustin, A.N. Katrich, E.V. Kostromina, P.I. Lepedatu, E.A. Pankova, A.N. Ryabikov, A.N. Sencha, G.T. Sinyukova, Yu.P. Sych, E.P. Fisenko, F.T. Hamzina, V.N. Sholokhov

Рис. 1. География участников проекта по созданию US Lymph Node-RADS. Эксперты Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ), принимавшие участие в создании US Lymph Node-RADS

Fig. 1. The geography of the participants of the project to create the US Lymph Node-RADS. Russian Association of Ultrasound Diagnostics Specialists in Medicine (RASUDM) experts who participated in the creation of the US Lymph Node-RADS

Открыла заседание д.м.н. **Е.П. Фисенко** с докладом о роли существующих классификационных систем (Reporting and Data System, RADS), используемых в УЗ-диагностике (Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS), Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS)), основанных на формировании шкалы по типу Лайкерта, для оценки вероятности наличия основного заболевания. Предложенный радиологический вариант классификации поражения ЛУ Node-RADS не подходит для УЗ-оценки ЛУ, поскольку ультразвуковое исследование (УЗИ) имеет свои особенности в выполнении срезов/осей, измерении и оценке выявленных ЛУ. Необходимо создание именно УЗ-классификации оценки поверхностных ЛУ, где категория 1 будет включать неизмененные ЛУ, категория 5 – высокоподозрительные, между этими категориями – ЛУ с сомнительными признаками злокачественности или неполным набором таких признаков. Представлен обзор наиболее важных данных литературы, как зарубежных, так и отечественных публикаций [1–5], в которых подчеркивается необходимость оценки поверхностных ЛУ в соответствии с их локализацией: ЛУ головы и шеи; ЛУ грудной клетки, верхних конечностей и молочных желез; ЛУ паховые и нижних конечностей.

Выделены наиболее важные общие параметры для всех групп периферических ЛУ. Так, для неизмененных ЛУ наиболее характерными признаками являются овальная, плоская, лентовидная формы; четкие и ровные контуры; сохранение дифференцировки составных частей ЛУ (гипоэхогенный корковый слой и гиперэхогенный центр – мозговой слой); отсутствие усиления васкуляризации (кровоток аваскулярный или гиповаскулярный) с сохранением воротного (хилусного) типа кровотока.

В докладе уделено внимание измерениям ЛУ, которые необходимо проводить в 2 проекциях (продольной и поперечной). Отмечено, что основная оценка ЛУ проводится преимущественно по переднезаднему размеру или по короткой оси, так как длина ЛУ в норме может быть различна.

С сообщением об особенностях УЗ-оценки ЛУ головы и шеи выступила д.м.н. **Г.Ф. Аллахвердиева**. Докладчик представила данные литературы о частоте метастазирования в ЛУ шеи опухолей различных локализаций, отметив преобладание плоскоклеточного рака (до 90 % всех злокачественных опухолей) [6–8]. Изложена УЗ-методика осмотра ЛУ шеи с учетом современной классификации – разделения шеи на 6 областей, из которых I, II и V группы разделены на подгруппы А и В (рис. 2) [9, 10].

Актуальность использования данной классификации в УЗ-диагностике обусловлена необходимостью учета закономерностей метастазирования опухолей головы и шеи различных локализаций, снижением агрессивности и уменьшением объемов хирургического лечения, применением в области шеи селективных



Рис. 2. Схема расположения лимфатических узлов шеи с использованием номенклатуры уровней [10]

Fig. 2. Lymph node groups of the neck [10]

лимфодиссекций, требующих указания точной локализации ЛУ в УЗ-протоколе. Параметры, используемые в общей классификации, применимы и для ЛУ шеи, однако существуют отдельные признаки, которые присущи только шейным ЛУ, в частности округлая форма для подбородочных, затылочных, заушных, паратрахеальных ЛУ. С учетом данных литературы для ЛУ узлов шеи не увеличенным размером по короткой оси считают: <5 мм – для лицевых, околоушных, позадиушных, затылочных ЛУ; <6 мм – для ЛУ I, III–VII уровней;



Рис. 3. Морфологически подтвержденный метастаз плоскоклеточного рака в лимфатический узел шеи до лечения (категория 6). Здесь и на рис. 4–12 – ультразвуковые томограммы

Fig. 3. Morphologically confirmed metastasis of squamous cell carcinoma in the cervical lymph node prior to treatment (category 6). Here and on Fig. 4–12 – ultrasound tomography images



Рис. 4. Морфологически подтвержденный метастаз плоскоклеточного рака в лимфатический узел шеи по окончании лечения (категория 6)
Fig. 4. Morphologically confirmed metastasis of squamous cell carcinoma in the cervical lymph node after treatment (category 6)

<0,8 см — для ЛУ II уровня; югулодигастральный ЛУ может превышать 1,0 см [11].

Что касается названия новой классификации, по мнению докладчика, стоит обратить внимание на предложенную Node-RADS [2] — по аналогии с радиологической [12], только с указанием ее принадлежности к УЗИ — US Node-RADS или Node-RADS US (проект российской версии).

Для ЛУ шеи выделена категория 6 — морфологически подтвержденный метастатический характер изменений — для пациентов, находящихся под динамическим наблюдением в процессе химиолучевого лечения (рис. 3, 4).

Особенности УЗ-оценки аксиллярных ЛУ были освещены в докладе д.м.н., профессора В.Е. Гаженовой. Основное заболевание, поражающее аксиллярные ЛУ, — рак молочной железы (РМЖ). Размер опухоли молочной железы и статус ЛУ подмышечной области важны для прогноза заболевания. Оценка статуса ЛУ входит в стадирование при РМЖ (но не только ЛУ аксиллярной зоны!). Предоперационное УЗИ — метод 1-й линии диагностики аксиллярной лимфаденопатии. Информативность УЗИ в определении клинически значимого поражения ЛУ — от 86 до 98 % [13]. Клинически значимым предлагается считать наличие ≥ 3 пораженных ЛУ [14, 15], а микрометастазы не влияют на стадирование и тактику биопсии сторожевого ЛУ или лимфодиссекции. Биопсия ЛУ и лимфаденэктомия сопряжены с целым рядом осложнений, и если нет клинически значимого поражения ЛУ при РМЖ, то биопсии ЛУ можно избежать (при небольших объемах ЛУ). Соответственно, принципиально важно наличие визуально значимого поражения ЛУ, которое может быть выявлено при УЗИ.

В молочной железе существует упорядоченная система лимфодренажа со специфическими ЛУ, называемыми сторожевыми, которые сначала дренируют молочную

железу, а затем — оставшийся лимфатический бассейн. Выделяют 3 уровня лимфодренажных коллекторов, оцениваемых при УЗИ. Границей между ЛУ I и II уровней служит малая грудная мышца, III уровень — подключичные ЛУ. Метастазы в подмышечные узлы III уровня имеют худший прогноз, нежели метастазы в подмышечные узлы I и II уровней. Подмышечные ЛУ часто подвергаются жировой дегенерации/фиброзно-жировой трансформации (особенно у пациенток с высоким индексом массы тела, гиперинсулинемией, сахарным диабетом, в перименопаузе) (рис. 5, 6), причем эти изменения могут протекать неравномерно, формируя неоднородность в структуре как центральной, так и корковой части ЛУ.

В молочной железе располагаются собственные (интрамаммарные) ЛУ, которые также относят к группе подмышечных ЛУ. К УЗ-признакам неизмененного аксиллярного ЛУ можно отнести его овальную форму с гладким, хорошо очерченным краем и равномерно тонкой гипоехогенной корой <3 мм, с воротным типом кровотока. Такие ЛУ относят к категории 1. Однако нередко ЛУ этой группы имеют достаточно выраженную волнистость — дольчатость контура. Мультидольчатость (мультилобулярность) у пациенток с онкологическим анамнезом может вызвать затруднения в интерпретации УЗ-картины ЛУ. При выявлении ряда особенностей не пораженных онкологическим процессом подмышечных ЛУ, требующих повышенного к ним внимания, такие ЛУ можно выделить в отдельную категорию (так же, как и не укладывающиеся в понятие «нормы» шейные ЛУ), — «вероятно, доброкачественные изменения» (категория 2).

К особенностям метастатически измененного аксиллярного ЛУ можно отнести ряд признаков: округлая форма (соотношение продольного и поперечного размеров <2), исчезновение центрального синуса — ЛУ гипоехогенный, толщина коры >3 мм (рис. 7) (при толщине коры >4 мм чувствительность и специфичность в обнаружении метастазов в ЛУ возрастают до 80 % [16]), появление периферического или смешанного типов кровотока. Такие ЛУ — с явными признаками злокачественности — следует отнести к категории 5 (высокоподозрительные). Утолщение коры по аналогии с классификацией VITA [5] может быть охарактеризовано как эксцентрическое, концентрическое и фокальное. Следует также помнить, что аналогичные изменения при концентрическом увеличении коркового слоя могут вызывать и воспалительные процессы, такие как лактационный и нелактационный маститы, некоторые вирусные заболевания и др. Изменения ЛУ при этом обычно носят преходящий характер и стихают после ликвидации основного процесса. Такие ЛУ логично отнести к группе «неопределенных» (категория 3), требующих активного динамического наблюдения.

Лимфопролиферативные заболевания (лимфограулематоз, лимфома маргинальной зоны и др.) приво-



Рис. 5. Неизмененный аксиллярный лимфатический узел

Fig. 5. Unchanged axillary lymph node



Рис. 6. Интрамаммарный лимфатический узел

Fig. 6. Intramammary lymph node

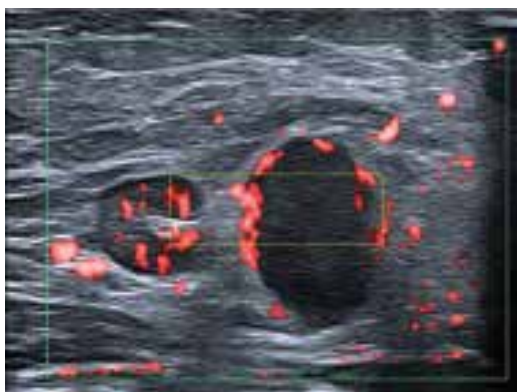


Рис. 7. Метастатически измененный аксиллярный лимфатический узел

Fig. 7. Metastatically changed axillary lymph node

дят к очень характерному изменению структуры ЛУ: появлению сетчатой структуры; снижению эхогенности; диффузности, мультинодулярности и многозональности поражения. Однако в ряде случаев четко провести дифференциальную диагностику с метастатическим поражением по данным УЗИ не всегда удастся. Эти 2 позиции можно выделить в группу «подозрительных» и «высокоподозрительных» ЛУ.

Доклад к.м.н. **Е.В. Костроминой** был посвящен особенностям УЗ-картины ЛУ при лимфопролиферативных заболеваниях.

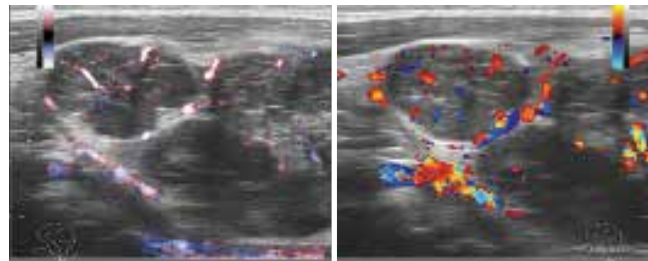


Рис. 8. Особенности ультразвуковой картины лимфатических узлов при лимфопролиферативных заболеваниях

Fig. 8. Characteristics of ultrasound picture of lymph nodes in lymphoproliferative diseases

По данным литературы, в России заболеваемость гемобластозами, в частности лимфомой Ходжкина, составляет 2,2 случая на 100 тыс. населения в год, смертность достигает 0,61 случая на 100 тыс. населения в год [17–19].

Наиболее специфичными УЗ-признаками, позволяющими заподозрить поражение ЛУ при злокачественной лимфоме (категория 4), являются значительное снижение эхогенности, «сетчатая» структура, мультинодулярность в рамках 1 анатомической зоны, многозональность поражения, периферическая васкуляризация или усиление васкуляризации всей поверхности кортикального слоя (рис. 8) [17–19].

Еще одна особенность диагностики ЛУ при гемобластозах — необходимость учета анамнеза заболевания при бессимптомном увеличении периферических ЛУ, наличия симптомов интоксикации, или В-симптомов (лихорадка выше 38 °С не менее 3 дней подряд без признаков воспаления, ночные профузные потоотделения, похудение на 10 % массы тела за последние 6 мес, интермиттирующая лихорадка, кожный зуд до расчесов) [18–20]. При дифференциальной диагностике периферических ЛУ важно учитывать возраст пациента. Среди визуализируемых эхографически ЛУ наибольшую часть (>90 %) у детей составляют реактивные ЛУ, что является их биологическим ответом на изменения гомеостаза, т. е. функциональной нормой. При диагностике поражений, связанных с гемобластомами у детей, выделяют 2 возрастных пика: острый лейкоз — от 2 до 5 лет, злокачественные лимфомы (неходжкинские лимфомы и лимфогранулематоз) — у детей старшего возраста и подростков, чаще от 11 до 18 лет. У взрослых реактивные ЛУ выявляют в 50 % случаев, измененные ЛУ — в 50 % случаев (метастатическое поражение ЛУ или гемобластоzy). Лимфогранулематоз у взрослых пациентов возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16–35 лет, при неходжкинской лимфоме медиана возраста пациентов составляет 60 лет [21, 22]. К неспецифичным изменениям ЛУ при лимфопролиферативных заболеваниях, схожим с реактивными изменениями (категория 3), относят выявление одиночных ЛУ с увеличенными размерами, отсутствие дифференцировки ворот, закругленность контуров, а также отсутствие

в анамнезе аллергии и воспалительных изменений. Таким образом, ЛУ при лимфопролиферативных процессах могут попасть в разные категории — категорию 3 (неопределенные) и категорию 4 (подозрительные), что требует различной тактики: в первом случае — короткие сроки наблюдения (до 3 мес), во втором — биопсия, при этом вид биопсии определяет клиницист.

С докладом об УЗ-особенностях оценки паховых ЛУ выступил д.м.н. **А.Н. Сенча**. В докладе подробно освещены методика УЗИ ЛУ, основные принципы и показания к проведению УЗИ:

- наличие пальпируемых образований, дискомфорта и болезненности в проекции типичной локации ЛУ;
- оценка состояния регионарных зон лимфооттока при воспалительных заболеваниях, посттравматических изменениях/повреждениях различных локализаций, локальных/генерализованных аутоиммунных процессах и т. п.;
- онкопоиск для выявления регионарного и отдаленного метастазирования при наличии онкологической патологии различных локализаций;
- оценка степени распространения опухоли при онкологических заболеваниях;
- контроль эффективности лечения заболеваний лимфатической системы и заболеваний, сопровождающихся изменением регионарных ЛУ.

Рассмотрены УЗ-критерии оценки ЛУ и их характеристики, такие как распространенность поражения ЛУ по зонам, количество, размеры ЛУ (в 3 проекциях), соотношение поперечного и переднезаднего диаметров, однотипность изменений, форма ЛУ (плоская, овальная, шаровидная, неправильная), общая эхогенность ЛУ (повышенная, средняя, низкая), дифференциация составных частей ЛУ (есть/нет), дифференциация области ворот ЛУ (есть/нет), эхогенность сердцевин (высокая, низкая, изоэхогенная), подвижность/болезненность при компрессии датчиком, васкуляризация в цветокodированных режимах, жесткость/эластичность.

Отмечено, что существует 4 типа сосудистой сети в ЛУ: хилусный, активированный хилусный, периферический и смешанный [23].

Особое внимание в докладе уделено реактивным изменениям в ЛУ, которые, как правило, возникают в ответ на различные патологические процессы в организме: специфические и неспецифические (воспаление, проведение вакцинации, инъекций, аутоиммунные процессы и т. п.). Изменения в ЛУ, расположенных рядом с опухолью, также могут выражаться в неспецифической реакции воспалительного характера [24]. В зависимости от индивидуальной реактивности организма, состояния его иммунной системы, агрессивности инфекции выделяют несколько вариантов УЗ-изображений воспалительного процесса в ЛУ:

- реактивная гиперплазия (минимальные эхографические изменения, четкие ровные контуры, отчет-

ливая дифференциация области ворот, активированный хилусный кровоток);

- подострый лимфаденит (множественные увеличенные ЛУ, снижение общей эхогенности, стирание четкой дифференциации структур, болезненность при компрессии датчиком, активированный хилусный кровоток, нередко с ветвлением сосудистых фрагментов);
- острый лимфаденит (увеличение размеров ЛУ, округление формы, значительное снижение эхогенности, резкая болезненность при компрессии датчиком, нарушение кортико-медуллярной дифференциации ЛУ в виде истончения сердцевин, активированный хилусный тип кровотока);
- хронический лимфаденит (увеличение размеров ЛУ, округление формы, значительное снижение эхогенности, утолщение гиперэхогенного мозгового вещества и области ворот ЛУ, хилусный тип кровотока) [23].

Докладчиком перечислены все характеристики пахово-бедренных ЛУ согласно категориям Node-RADS и особо подчеркнут такой признак, как размер по короткой оси, который у неизмененных пахово-бедренных ЛУ может быть небольшим по сравнению с ЛУ других периферических групп (но не должен превышать 15 мм) (рис. 9, 10).

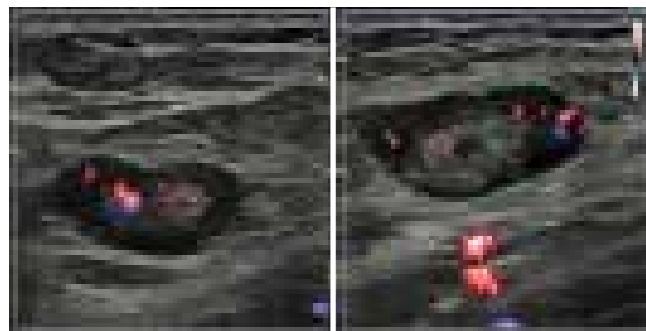


Рис. 9. Реактивные лимфатические узлы паховой области

Fig. 9. Reactive lymph nodes in the inguinal region

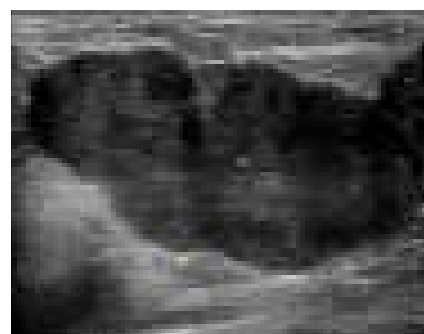


Рис. 10. Метастаз рака яичников в паховый лимфатический узел

Fig. 10. Ovarian cancer metastasis in the inguinal lymph node

Для метастатически измененных пахово-бедренных ЛУ УЗ-признаки схожи с метастатически измененными ЛУ других периферических областей. Помимо основных характеристик, таких как размеры, контуры, эхогенность, однородность и неоднородность структуры, особенности кровотока, были приведены более сложные характеристики, которые являются патогномоничными для реактивных и метастатически измененных ЛУ пахово-бедренной области. В частности, в режиме соноэластографии — отсутствие окрашивания и дифференцировки на фоне окружающих тканей в реактивных ЛУ и различные варианты жесткости/эластичности в метастазах.

Доклад **Т.Ю. Данзановой** был посвящен динамической УЗ-оценке метастатически пораженных ЛУ на фоне лечения. Важный этап ведения онкологических больных — динамическое наблюдение, в ходе которого контролируют эффективность проводимого лечения [25]. При этом оцениваются выживаемость без прогрессирования и выживаемость до прогрессирования (время от начала постановки диагноза или начала лечения до роста опухоли или появления рецидива), общая выживаемость (время от постановки диагноза или начала лечения до смерти пациента). Важными показателями динамики опухолевого процесса являются изменения первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов. Полным ответом первичной опухоли считают исчезновение всех экстранодальных образований и уменьшение размеров патологически измененных ЛУ до $<1,0$ см по короткой оси. Частичный отчет проявляется уменьшением размеров очагов более чем на 30 %. Прогрессирование процесса констатируют при увеличении размеров очага более чем на 20 % или появлении нового опухолевого очага [26]. По результатам мониторинга осуществляется коррекция и даже полное изменение лечебной тактики. Выявление регионарных или отдаленных метастазов в ЛУ считают одним из ведущих прогностических факторов заболевания и критерием оценки эффективности лечения онкологических больных [27].

Исследование ЛУ входит в диагностический комплекс при всех опухолевых заболеваниях. УЗИ является идеальным методом обследования периферических ЛУ и позволяет осуществлять мониторинг в ходе противоопухолевой терапии метастазов или лечения лимфом и лейкозов. При УЗИ необходимо оценить размеры и структуру периферических и забрюшинных ЛУ.

Ультразвуковыми признаками положительного эффекта в ходе лечения метастазов и гемобластозов в поверхностных ЛУ являются:

- отсутствие визуализации ранее диагностированных патологически измененных ЛУ (уменьшение их числа или полное исчезновение);
- уменьшение размеров визуализируемых измененных ЛУ;

- изменение формы пораженных ЛУ (ЛУ приобретает овальную и плоскую форму за счет уменьшения его размера по короткой оси);
- изменение структуры пораженных ЛУ (повышение эхогенности, восстановление обычной структуры, появление в ЛУ зон некроза в виде жидкостных участков, замещение солидной структуры пораженного ЛУ жидкостной структурой);
- изменение структуры конгломерата пораженных ЛУ (исчезновение многоузлового конгломерата, «распад» многоузлового конгломерата на отдельные ЛУ);
- изменение (уменьшение) васкуляризации измененных ЛУ;
- при эластографии жесткость ЛУ уменьшается, а эластичность повышается;
- при контрастно усиленном УЗИ отмечается гипо-контрастирование измененных ЛУ.

Ультразвуковыми признаками отрицательного эффекта в ходе лечения метастазов и гемобластозов в поверхностных ЛУ считаются:

- визуализация новых измененных ЛУ (увеличение числа пораженных ЛУ, появление ранее не диагностированных пораженных ЛУ);
- увеличение размеров визуализируемых измененных ЛУ;
- изменение формы пораженных ЛУ (ЛУ приобретает округлую форму за счет увеличения его переднезаднего размера);
- изменение структуры пораженных ЛУ (потеря обычной дифференцировки ЛУ, приобретение ЛУ однородного солидного строения);
- формирование единого многоузлового конгломерата за счет слияния измененных ЛУ;
- изменение (увеличение) васкуляризации измененных ЛУ;
- изменение структуры пораженных ЛУ (выраженная неоднородная, гипоехогенная структура ЛУ);
- при эластографии жесткость ЛУ повышается;
- при контрастно усиленном УЗИ — гиперконтрастирование измененных ЛУ.

Представлены результаты научно-исследовательской работы, в которой оценивались возможности УЗ-диагностики в определении эффективности лечения больных лимфомой. У больных с положительной динамикой патологического процесса после 2–3 циклов химиотерапии было отмечено достоверное уменьшение количества множественных ЛУ в контрольной зоне ($p = 0,00001$) за счет увеличения доли единичных ЛУ ($p = 0,0002$) и групп <5 ЛУ ($p = 0,004$). Увеличилась частота отдельно расположенных измененных ЛУ ($p = 0,014$) за счет исчезновения конгломератов ЛУ ($p = 0,0015$) в контрольных периферических зонах. Измененные периферические ЛУ, которые ранее имели неправильную форму, стали принимать овальную конфигурацию ($p < 0,05$). При положительной динамике

произошел постепенный возврат коркового и мозгового веществ к изначальному неизмененному виду [21]. При эффективной терапии по результатам цветового доплеровского картирования отмечено достоверное сокращение числа пациентов с ЛУ ($n = 12$), в которых выявлялся диффузный характер кровотока ($p = 0,00001$), и достоверно снизилась частота встречаемости центрального кровотока в области ворот ЛУ ($p = 0,038$). Отмечено достоверное снижение числа пациентов с гиперваскулярными ЛУ с диффузным и центральным характером кровотока. При использовании компрессионной эластографии достоверных различий до лечения и после 2–3 циклов химиотерапии не выявлено, однако зафиксировано увеличение числа пациентов, у которых было обнаружено снижение жесткости ЛУ в виде увеличения частоты встречаемости 1-го и 2-го эластотипов.

Количественная эластография сдвиговой волной в процессе химиотерапии имеет тенденцию к снижению жесткости ЛУ, что подтверждалось снижением скорости сдвиговой волны. Наиболее статистически значимые изменения зафиксированы при оценке средних и максимальных показателей скорости сдвиговой волны. При оценке эффективности лечения с помощью УЗИ с контрастным усилением отмечено увеличение в ЛУ диффузного гомогенного гипоконтрастирования. Положительный эффект от лечения характеризовался уменьшением васкуляризации ЛУ, что подтверждалось снижением пика контрастирования с 8,5 до 4,3 дБ и увеличением времени до максимальной концентрации контраста с 26,9 до 35,6 с.

Таким образом, УЗИ является эффективным методом мониторинга поражения периферических ЛУ при метастатическом поражении и поражении гемобластомами (лимфомой или лейкозом). Существуют эффективные УЗ-критерии положительной и отрицательной динамики. Результаты УЗИ могут служить основанием для изменения тактики лечения онкологических больных.

Обсуждение проблемы доброкачественной лимфаденопатии продолжила д.м.н. **Н.В. Заболотская**, которая также осветила вопросы клинической и морфологической терминологии патологических процессов.

Лимфатические узлы — разбросанные по всему человеческому телу многочисленные органы размерами от 2–3 мм до 1–2 см [28]. У человека ЛУ есть с рождения и до конца жизни, они являются частью иммунной системы. В каждой области человеческого тела существует группа ЛУ, которые «осуществляют мониторинг» иммунологического состояния. ЛУ этой группы называют «регионарными». Среди регионарных ЛУ, как правило, есть самый «мощный» ЛУ по возможности иммунологического ответа, он больше других по размеру и называется «сторожевым». Размеры сторожевых ЛУ рядом со «входными воротами» инфекции в течение жизни человека увеличиваются при наличии очагов хронического воспаления. Длина сторожевых ЛУ

на шее (Кюттнера) и в паховой области (Розенмюллера) у взрослого человека в состоянии покоя может достигать 30–50 мм [29].

Помимо иммунологического надзора ЛУ выполняют многочисленные функции:

- лимфопоэтическую (продуцируют лимфоциты);
- барьерно-фильтрационную (задерживают поступающие в лимфу и кровь инородные частицы, вещества (лечебно-косметические гели, красители, цементы), бактерии, чужеродные белки и опухолевые клетки);
- иммунопоэтическую (выработка, дифференцировка Т- и В-лимфоцитов);
- резервную (депонирование протекающей лимфы);
- обменную (участвуют в обмене веществ — белков, жиров, витаминов и др.);
- пропульсивную (осуществляют продвижение лимфы);
- функцию изменения концентрации лимфы;
- поддержания гормонального статуса.

Глубина расположения поверхностных ЛУ не превышает 3–5 см от уровня кожи, наиболее часто используют УЗ-датчики с частотой 8–15 МГц [30]. При УЗИ различимы как пальпируемые, так и не пальпируемые ЛУ. Наиболее часто поводом для проведения УЗИ является наличие пальпируемого ЛУ. Пальпаторное выявление ЛУ — клинический диагноз аденопатии, лимфаденопатии (состояние, проявляющееся увеличением ЛУ), лимфаденита (воспаление ЛУ). Эти термины используют как предварительный диагноз или ведущий синдром заболеваний различной этиологии. Степень УЗ-детализации структур ЛУ зависит от разрешающей способности датчиков. Разрешающая способность высокочастотных УЗ-датчиков позволяет проводить дифференциальную диагностику злокачественной и доброкачественной трансформации на основании:

- формы;
- возможности дифференцировать и оценивать толщину периферической (зона коры) и центральной (сердцевина) частей;
- характера расположения сосудов ЛУ;
- оценки экстракапсулярного распространения [31].

При УЗИ ЛУ можно видеть по-разному. Большинство ЛУ находятся в состоянии покоя. Максимальные размеры многих ЛУ в состоянии покоя не превышают 10 мм. Здоровые ЛУ в состоянии покоя плохо дифференцируются в окружающих тканях, периферическая (гипоэхогенная) зона коры узкая, а гиперэхогенная центральная часть — широкая. В состоянии активизации (фолликулярной или синусовой гиперплазии) и увеличения наполненности синусов лимфой изменяются акустические свойства ЛУ и он становится лучше различим в окружающих тканях. Гиперплазия (активизация) ЛУ является следствием проникновения в организм болезнетворных микробов, чужеродных белков, злокачественных клеток либо ответной реак-

цией на аутоиммунные процессы. Наиболее частым типом реакции активизации ЛУ является гиперплазия лимфоидных фолликулов области паракортекса — между зоной коры и центральными отделами ЛУ. Ответная реакция ЛУ на воспалительные или опухолевые процессы может происходить за счет активизации разных отделов ЛУ и может сопровождаться как увеличением депонирования лимфы, так и усиленной выработкой нормальных и патологических клонов лимфоцитов, гиперплазией лимфоидных синусов, лимфоидных фолликулов, а также замещением на опухолевую ткань. Все эти процессы приводят к перестройке и увеличению размеров ЛУ [32].

В первую очередь на проникновение инфекции в организм либо при метастазировании отвечают ЛУ той области тела, в которой появляется очаг поражения. Эхоэмиотику аденопатий во всех зонах лимфооттока человеческого организма описывали на модели ЛУ шеи, в связи с этим в качестве одного из главных критериев злокачественности рассматривалась шарообразная форма. При шарообразной форме ЛУ значение L/S-ratio (индекса L. Solbiati) превышает 2.

Хроническая активизация ЛУ, как доброкачественная (воспаление), так и злокачественная (при лимфомах), характеризуется периодической сменой состояния активности на относительный покой, что сопровождается изменениями в размерах, дифференцировкой составных частей в разных соотношениях, изменением васкуляризации ЛУ. При хроническом течении процесса за счет образования фиброзных изменений возникает возможность различать соединительнотканые междольковые перегородки, также возможна волнистость контура ЛУ.

Разрешающая способность сверхвысокочастотных УЗ-датчиков позволяет более детально оценивать морфофункциональные элементы ЛУ. Современные высокочастотные УЗ-датчики позволяют визуализировать в окружающих тканях гиперэхогенные ЛУ полностью, без дифференцировки зоны коры. Гиперэхогенное изображение ЛУ может сопровождать как доброкачественные, так и злокачественные процессы в ЛУ.

Изображение ЛУ в виде гиперэхогенной структуры характерно для таких доброкачественных процессов, как гранулематозные изменения при саркоидозе (рис. 11), фолликулярная гиперплазия при болезни Кастлемана (рис. 12), казеозный некроз воспалительного характера, кроме того, так выглядят здоровые аксиллярные ЛУ [33]. При использовании современных высокочастотных УЗ-датчиков стало возможным проводить параллели между эхографической и морфологической перестройкой в поверхностных ЛУ [34]. Примером УЗ-параллелей с морфоперестройкой может быть полиморфизм перестройки на фоне доброкачественной фолликулярной гиперплазии ЛУ при саркоидозе и гиалиновом типе болезни Кастлемана. УЗ-картина характеризуется полностью гиперэхогенным изображением ЛУ с трубчатыми анэхо-



Рис. 11. Лимфатический узел с доброкачественной гиперплазией при саркоидозе

Fig. 11. Lymph node with benign hyperplasia in sarcoidosis

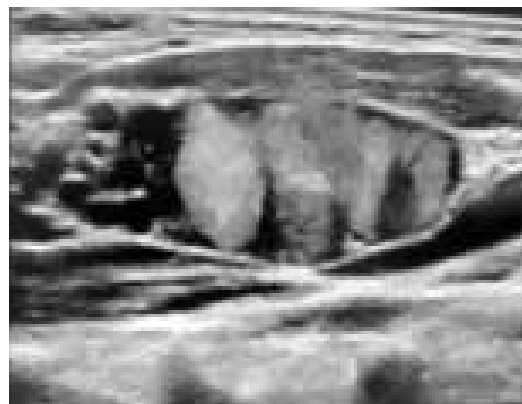


Рис. 12. Доброкачественная гиперплазия при болезни Кастлемана

Fig. 12. Benign hyperplasia in Castleman's disease

генными структурами в области ворот. При доплерографии не только область ворот, но и центральная зона гиперэхогенной массы ЛУ пронизана богатой сетью высокоскоростных артериальных сосудов. Гистологическое описание перестройки ЛУ соответствует фолликулярной гиперплазии, построенной в основном из сети сосудов на толстом коллагеновом основании.

Таким образом, уже сейчас становится понятно, что новые возможности сверхвысокочастотной эхографии потребуют нового осмысления «единства» и одновременно «противоположности» доброкачественных и злокачественных изменений в ЛУ при однотипности морфоструктурной перестройки. Это позволяет дополнить традиционные классификации эхоэмиотики лимфаденопатий новыми понятиями и диагностическими характеристиками.

В заключительной части круглого стола д.м.н., профессор А.Н. Рябиков представил итоговую версию предлагаемой системы стратификации риска поражения ЛУ по результатам УЗИ. Для удобства восприятия и работы эта система отражена в кратком систематизированном виде (рис. 13). Докладчик отметил, что в течение года эксперты работали над созданием этого классификатора патологии ЛУ, сформировали архив УЗ-изображений

Категория / Category	Состояние ЛУ / LN condition	Состояние области исследования / Examined area condition	УЗ-критерии / US criteria	Действия / Actions
1	Нормальный/ неизменный ЛУ / Normal/ unchanged LN	Отсутствие воспалительных или аутоиммунных процессов / Absence of inflammatory or autoimmune processes Отсутствие риска метастазирования / Absence of metastasis risk	Размеры не увеличены (по областям) / Size is not increased (per areas) Форма овальная, плоская / Oval, flat shape Дифференцировка составных частей ЛУ сохранена / Differentiation of LN parts is intact Васкуляризация не усилена / No increased vascularization Тип кровотока: hilarный/воротный / Blood flow: hilar/portal	Не наблюдать / No observation
2	Вероятно, доброкачественные изменения ЛУ / Possible benign LN changes	Без наличия/с наличием очагов хронической инфекции / With/without chronic infection foci Без риска метастазирования / Without risk of metastasis	Размеры не увеличены (по областям) / Size is not increased (per areas) Форма овальная, округлая / Oval, round shape Отсутствие дифференцировки составных частей / Absence of differentiation of LN parts Выраженная волнистость контура с гипоэхогенными включениями в синусе / Pronounced corrugation of the contour with hypoechogenic inclusions in the sinus +УЗ-критерии категории 1 / + US criteria of the category 1	Плановое наблюдение 1 раз в год / Planned observation once a year
3	Сомнительный/неопределенный характер изменений ЛУ / Ambiguous/ undefined LN changes	Воспалительные или аутоиммунные процессы / Inflammatory or autoimmune processes Наличие В-симптомов / Presence of B symptoms Без риска метастазирования / Without risk of metastasis	Увеличение размеров ЛУ (по областям) / Enlarged LN (per areas) Васкуляризация различная: а-, гипо-, гипervasкулярность / Varying vascularization: a-, hypo-, hypervascularization Нет УЗ-признаков метастатического поражения 4–5-й групп / No US signs of group 4–5 metastases +УЗ-критерии категорий 1–2 / +US criteria of the categories 1 and 2	Короткие сроки наблюдения, оценка в динамике на фоне или через 3–4 нед после окончания терапии / Short-term observation, dynamic evaluation during therapy or 3–4 weeks after completion of therapy
4	Подозрительный характер изменений ЛУ / Suspicious LN changes	Подозрение на лимфопролиферативное заболевание / Suspicion of lymphoproliferative disease Наличие риска метастазирования / Presence of metastasis risk	Размеры различные / Varying sizes Дифференцировка составных частей ЛУ нарушена/отсутствует / Differentiation of the parts is abnormal/absent ЛУ изменены по типу лимфопролиферативного заболевания (значительное снижение эхогенности, «сетчатая» структура, мультинодулярность в рамках 1 анатомической зоны, многозональность поражения) / LN changes per the lymphoproliferative disease type (significantly decreased echogenicity, reticulation, multi-nodularity in 1 anatomical zone, multizone lesions)	Биопсия (вид биопсии определяет клиницист) / Biopsy (biopsy type is determined by a clinician)
5	Высокоподозрительный характер изменений ЛУ / Highly suspicious LN changes	Наличие риска метастазирования / Presence of metastasis risk	Размеры различные / Varying sizes Форма неправильная / Irregular shape Контур нечеткие бугристые, спикuloобразные / Blurred, bosselated, spiculated margins Структура ЛУ неоднородная: кистозные, гиперэхогенные включения, кальцинаты / Heterogenous structure: cystic, hyperechogenic inclusions, calcinates Тип кровотока: периферический/смешанный, транскпсулярный, нерегулярный / Blood flow type: peripheral/mixed, transcapsular, irregular	Биопсия (вид биопсии определяет клиницист) / Biopsy (biopsy type is determined by a clinician)
6	Морфологически подтверждены злокачественные изменения / Morphologically confirmed malignant changes		Диагностическая оценка ЛУ на фоне лечебных мероприятий / Diagnostic LN evaluation during treatment	

Рис. 13. Разделение поверхностных лимфатических узлов (ЛУ) на 6 категорий по ультразвуковым (УЗ) критериям

Fig. 13. Classification of superficial lymph nodes (LN) into 6 categories per ultrasound (US) criteria

ЛУ в различных состояниях и в последующем распределили их по грациям классификатора. Предваряя создание отечественного консенсуса US Node-RADS, эксперты опубликовали в соавторстве несколько статей по УЗ-диагностике патологии ЛУ [2, 35]. Эксперты также провели работу по уточнению и унификации вокабуляра терминов, применимых к характеристикам ЛУ, так как стандартизация терминологии неизбежно связана со стандартизацией исследовательской технологии и описания находок. В ситуациях, когда достичь консенсуса в вопросах терминологии не удавалось, эксперты предложили использовать равнозначные взаимозаменяемые синонимы (средостение ЛУ, центральная зона, сердцевина).

Ряд вопросов требует решения в ближайшем будущем. Так, часть экспертов придерживаются мнения о необходимости выделения в особую группу поражения ЛУ при лимфопролиферативных и гемобластных заболеваниях. По оценке экспертов, на 80 % УЗ-семиотика при этих заболеваниях схожа с таковой при метастатическом поражении ЛУ при различных видах рака, но с такими дополнительными признаками, как мультинодулярность поражения (значительное количество ЛУ с признаками патологии в 1 анатомической зоне), многозональность поражения, консолидация ЛУ (синонимы: образование конгломератов, «пакетирование» ЛУ).

Работа экспертов под эгидой РАСУДМ над усовершенствованием первой версии отечественной системы

стратификации ЛУ продолжается, и мы будем признательны специалистам за отзывы и критические замечания по начальной версии отечественного консенсуса US Node-RADS.

Таким образом, в ходе работы научной конференции в формате круглого стола достигнут консенсус о необходимости создания отечественной системы стратификации риска злокачественности поверхностных ЛУ, сформулированы основные принципы раз-

деления ЛУ на 6 категорий, выделены УЗ-признаки для оценки состояния поверхностных ЛУ различных областей, установлены алгоритмы диагностической тактики и динамического контроля для неизмененных ЛУ, метастазов солидных опухолей и специфически измененных ЛУ при лимфопролиферативных заболеваниях, предложено провести широкое обсуждение данной классификации профессиональным сообществом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ryu K.H., Lee K.H., Ryu J. et al. Cervical lymph node imaging reporting and data system for ultrasound of cervical lymphadenopathy: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206(6):1286–91. DOI: 10.2214/AJR.15.15381
2. Аллавердиева Г.Ф., Данзанова Т.Ю., Мудунов А.М. и др. Ультразвуковая оценка состояния периферических лимфатических узлов (обзор литературы). *Ультразвуковая классификация Node-RADS (US). Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2023;6(4):42–52. DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-42-52
3. Allahverdieva G.F., Danzanova T.Yu., Mudunov A.M. et al. Ultrasound assessment of the condition of peripheral lymph nodes (literature review). *Ultrasound Classification Node-RADS (US). Onkologicheskii zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy* 2023;6(4): 42–52. (In Russ.). DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-42-52
4. Alamdarani S.A., Randian A., Rasoulia B. et al. Correlation of sonographic classification of neck adenopathy (A-RADS) and malignancy. *Iran J Otorhinolaryngol* 2023;35(126):39–47. DOI: 10.22038/IJORL.2022.67255.3299
5. Bedi D.G., Krishnamurthy R., Krishnamurthy S. et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: *in vitro* sonographic study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(3):646–52. DOI: 10.2214/AJR.07.2460
6. Fischerova D., Garganese G., Reina H. et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of lymph nodes: consensus opinion from the Vulvar International Tumor Analysis (VITA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57(6):861–79. DOI: 10.1002/uog.23617
7. Udeabor S., Rana M., Wegener G. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: a 20-year analysis. *Head Neck Oncol* 2012;4:28. DOI: 10.1186/1758-3284-4-28
8. Пачес А.И., Бржезовский В.Ж., Демидов Л.В. и др. Опухоли головы и шеи: клиническое руководство. 5-е изд. М.: Практическая медицина, 2013. 478 с.
Paches A.I., Brzezovsky V.Zh., Demidov L.V. et al. Tumors of the head and neck: a clinical guide. 5th edn. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2013. 478 p. (In Russ.).
9. Trotta B.M., Pease C.S., Rasamny J.J. et al. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: key imaging findings for staging and treatment planning. *Radiographics* 2011;31(2):339–54. DOI: 10.1148/rg.312105107
10. Robbins K.T., Clayman G., Levine P.A. et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(7):751–8. DOI: 10.1001/archotol.128.7.751
11. Terese Winslow LLC. Medical and scientific illustration. Created for the National Cancer Institute, 2016. Available at: <https://www.teresewinslow.com/head-and-neck>
12. Чойнзонов Е.Л., Решетов И.В., Иванов С.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия* 2022;16(2):5–29. DOI: 10.14341/serg12792
13. Choinzonov E.L., Reshetov I.V., Ivanov S.A. et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer in adult patients. *Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2022;16(2):5–29. (In Russ.). DOI: 10.14341/serg12792
14. Elsholtz F.H.J., Asbach P., Haas M. et al. Introducing the Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS): a concept for standardized assessment of lymph nodes in cancer. *Eur Radiol* 2021;31(8):6116–24. DOI: 10.1007/s00330-020-07572-4
15. Marino M.A., Avendano D., Zapata P. et al. Lymph node imaging in patients with primary breast cancer: concurrent diagnostic tools. *Oncologist* 2020;25(2):e231–e42. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0427
16. Expert Panel on Breast Imaging; Le-Petross H.T., Slanetz P.J., Lewin A.A. et al. ACR Appropriateness Criteria® Imaging of the Axilla. *J Am Coll Radiol* 2022;19(5S):S87–S113. DOI: 10.1016/j.jacr.2022.02.010
17. Воротников И.К., Чхиквадзе Н.В., Рябчиков Д.А. и др. Лимфаденэктомия при раке молочной железы: за и против. *Злокачественные опухоли* 2016;2:37–42. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-2-37-42
18. Vorotnikov I.K., Chkhikvadze N.V., Ryabchikov D.A. Lymphadenectomy in breast cancer: pros and cons. *Zlokachestvenniye opukholy = Malignant Tumours* 2016;2:37–42. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-2-37-42
19. Bedi D.G., Krishnamurthy R., Krishnamurthy S. et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: *in vitro* sonographic study. *Am J Roentgenol* 2008;191(3):646–52. DOI: 10.2214/ajr.07.2460
20. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. Система стадирования лимфом: исторические аспекты и современное состояние. *Онкологический журнал* 2014;8(3):66–72.
Khoruzhyk S.A., Zhavrid E.A., Sachivko N.V. Lymphoma staging system: historical aspects and current state. *Onkologicheskii zhurnal = Cancer Journal* 2014;8(3):66–72. (In Russ.).
21. Демина Е.А. Общие принципы диагностики лимфом. В кн.: Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018. Р. 9–27.
Demina E.A. General principles of lymphoma diagnosis. In: Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Ed. by I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow, 2018. Pp. 9–27. (In Russ.).
22. Клинические рекомендации Минздрава России. Агрессивные нефоликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. Под ред. акад. И.В. Поддубной, 2020.

- Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Aggressive non-follicular lymphomas are diffuse large-cell B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt's lymphoma. Ed. by I.V. Poddubnaya. 2020.
20. Клинические рекомендации Минздрава России. Детская гематология. Под ред. А.Г. Румянцев. М., 2018. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Pediatric hematology. Ed. by A.G. Rumyantsev. Moscow, 2018.
 21. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. Am Fam Physician 1998;58(6):1313–20.
 22. Возгомент О.В. Ультразвуковая оценка состояния периферических органов иммунной системы у детей в условиях различного техногенного воздействия. Трудный пациент 2014;12(5):26–30. Vozgoment O.V. Ultrasound assessment of the peripheral organs of the immune system in children under conditions of various technogenic effects. Trudnyy patsient = Difficult Patient 2014;12(5): 26–30. (In Russ.).
 23. Аббасова Е.В. Роль эхографии в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных лимфаденопатий. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 131 с. Abbasova E.V. The role of echography in the differential diagnosis of malignant and benign lymphadenopathies. Dis. ... cand. of medical sciences. Moscow, 2005. 131 p. (In Russ.).
 24. Субраманиан С., Любаев В.Л., Бржезовский В.Ж., Айдарбекова А.А. Классификация лимфатических узлов шеи: необходимость перехода на современную классификацию в онкологической практике. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3). Subramanian S., Lyubaev V.L., Brzezovsky V.Zh., Aidarbekova A.A. Classification of neck lymph nodes: the need to switch to a modern classification in oncological practice. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Sciences 2006;17(3). (In Russ.).
 25. Гомболевский В.А., Лайпан А.Ш., Шапиев А.Н. и др. Методические рекомендации по применению критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1). М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2018. 15 с. Gombolevsky V.A., Laipan A.Sh., Shapiev A.N. et al. Methodological recommendations on the application of criteria for the response of solid tumors to chemotherapeutic treatment (RECIST 1.1). Moscow: Moscow Department of Health, 2018. 15 p.
 26. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Общие принципы проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):28–41. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-28-41 Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M. et al. General principles of antitumor drug therapy. RUSSCO Practical Recommendations, Part 1. Zlokachestvenniye opukholy = Malignant tumors 2023;13(3s2): 28–41. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-28-41
 27. Ковалева Е.В., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т. и др. Современное состояние диагностики и оценки эффективности лечения лимфом с поражением периферических лимфатических узлов. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2019;(4):70–90. DOI: 10.24835/1607-0771-2019-4-70-90 Kovaleva E.V., Danzanova T.Yu., Sinyukova G.T. et al. The current state of diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment of lymphomas with lesions of peripheral lymph nodes. Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics 2019;(4):70–90. DOI: 10.24835/1607-0771-2019-4-70-90
 28. Warwick R., Williams P.L. Angiology. In: Gray's anatomy. Ed. by R. Warwick, P.L. Williams. 35th edn. Philadelphia: WB Saunders, 1973. Pp. 588–785.
 29. Сапин М.Р., Борзяк Э.И. Внеорганные пути транспорта лимфы. М.: Медицина, 1982. 243 с. Sapin M.R., Borzyak E.I. Extraorgan lymph transport routes. Moscow: Medicine, 1982. 243 p.
 30. Wescott E.S., Ioanitescu E.S. Ultrasound of lymph nodes. In: EFSUM Course Book. Ed. by C.F. Dietrich. 2nd edn. 2020. Available at: <https://efsumb.org/ch30-ultrasound-of-lymp-nodes>
 31. Заболотская Н.В. Ультразвуковое исследование лимфатической системы. В кн.: Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. В.В. Митькова. М.: Видар-М, 2011. С. 606–634. Zabolotskaya N.V. Ultrasound examination of the lymphatic system. In book: A practical guide to ultrasound diagnostics. Ed. by V.V. Mitkov. Moscow: Vidar-M, 2011. Pp. 606–34.
 32. Whitman G., Lu T.J., Adejolu V. et al. Lymph node sonography. Ultrasound Clin 2011;6(3):369–80. DOI: 10.1016/j.cult.2011.05.005
 33. Rettenbacher T. Sonography of peripheral lymph nodes part 1: normal findings and B-image criteria. Ultrachall Med 2010;31(4): 344–62. DOI: 10.1055/s-0029-1245584
 34. Райт Д., Эддис Б.Д., Леонг Э.С. Морфологическая диагностика патологии лимфатических узлов. М.: Медицинская литература, 2008. 176 с. Wright D., Addis B.D., Leong E.S. Morphological diagnosis of pathology of lymph nodes. Moscow: Medical literature, 2008. 176 p.
 35. Фисенко Е.П., Аллаhverдиева Г.Ф., Данзанова Т.Ю. и др. Обоснование создания новой классификации оценки поверхностных лимфатических узлов US NODE-RADS (российская версия) по данным ультразвукового исследования: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. Хирургия и онкология 2024;14(3):11–7. DOI: 10.17650/2949-5857-2024-14-3-11-17 Fisenko E.P., Allahverdieva G.F., Danzanova T.Yu. et al. Rationale for creating a new classification for evaluation superficial lymph nodes US NODE-RADS (Russian version) based on ultrasound data: the consensus of experts of the Russian Association of ultrasound Diagnostics in Medicine. Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology 2024;14(3):11–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-3-11-17>

Материал подготовили эксперты

Аллахвердиева Гонча Фаридовна, д.м.н., врач ультразвуковой диагностики Клинического онкологического госпиталя «Лапино-2» группы компаний «Мать и дитя»

Фисенко Елена Полиектовна, д.м.н., главный научный сотрудник ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»

Гажонова Вероника Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России

Сенча Александр Николаевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Заболотская Наталия Владленовна, д.м.н., профессор кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Костромина Екатерина Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, врач ультразвуковой диагностики, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, доцент отдела учебно-методической работы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; доцент кафедры радиологии, хирургии, онкологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России

Данзанова Татьяна Юрьевна, д.м.н., врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры ультразвуковой диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Рябиков Андрей Николаевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН»; профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-32-40>

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПОЛУЧИВШИХ ОДНОВРЕМЕННУЮ ХИМИОЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ

А.Е. Глухарева¹, Г.В. Афонин¹, Л.Ю. Гривцова¹, С.А. Иванов^{1, 2}, А.Д. Каприн^{2–4}¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3Контакты: Анастасия Евгеньевна Глухарева gluharevaa78@gmail.com

Введение. Лидирующие позиции в структуре онкологической смертности по-прежнему занимает рак легкого. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 85 % всех случаев рака легкого, распространенный нерезектабельный процесс диагностируют у 40 % пациентов. Стандартом лечения данной категории пациентов является химиолучевая терапия, позволяющая улучшить результаты локального контроля и общей выживаемости. В России на долю химиолучевой терапии приходится около 4 % всех методов лечения. Возможно, это связано с развитием высокой токсичности при использовании данного метода и, как следствие, ухудшением параметров качества жизни пациентов.

Цель исследования — анализ качества жизни пациентов с местно-распространенным НМРЛ при проведении одновременной химиолучевой терапии в сочетании с сопроводительной иммунотерапией и без нее.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов с местно-распространенным НМРЛ. Пациенты в группе исследования ($n = 30$) получали радикальный курс одновременной химиолучевой терапии с применением сопроводительной иммунотерапии препаратом азоксимера бромид. Пациентам в контрольной группе ($n = 30$) проводили курс одновременной химиолучевой терапии в стандартном режиме. Выполнена оценка критериев качества жизни пациентов с использованием опросников EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30.

Результаты. В группе исследования продемонстрировано улучшение большей части параметров качества жизни и снижение выраженности симптоматики по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Исследование продемонстрировало тенденцию к снижению гематологической токсичности и улучшению параметров качества жизни пациентов с НМРЛ, что позволяет рассматривать возможность применения сопроводительной иммунотерапии в комбинации с химиолучевым лечением в качестве дополнительной лечебной опции, позволяющей улучшить качество жизни пациентов и переносимость проводимого лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, химиолучевая терапия, качество жизни

Для цитирования: Глухарева А.Е., Афонин Г.В., Гривцова Л.Ю. и др. Сопроводительная иммунотерапия и качество жизни пациентов с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого, получивших одновременную химиолучевую терапию. MD-Onco 2024;4(4):32–40.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-32-40>

ACCOMPANYING IMMUNOTHERAPY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO RECEIVED SIMULTANEOUS CHEMORADIOTHERAPY

A.E. Glukhareva¹, G.V. Afonin¹, L.Yu. Grivtsova¹, S.A. Ivanov^{1, 2}, A.D. Kaprin^{2–4}¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;²Peoples' Friendship University of Russia n. a. Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;³National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁴P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Anastasia Evgenyevna Glukhareva gluharevaa78@gmail.com

Background. Lung cancer continues to be in the leading positions in mortality among all malignant neoplasms; 85 % of all cases are non-small cell lung cancer (NSCLC), and in 40 % of patients the process is diagnosed at a common unresectable stage. Chemoradiotherapy is the standard of treatment for this category of patients, which allows to improve the results of local control and overall survival. In Russia, chemoradiotherapy accounts for about 4 % of all treatment methods. Perhaps this is due to high toxicity of this method and, as a result, a deterioration in quality of life of patients.

Aim. To assess the quality of life of patients with locally advanced NSCLC during simultaneous chemoradiotherapy in combination with and without accompanying immunotherapy.

Materials and methods. The study included 60 patients with locally advanced NSCLC. The study group ($n = 30$) received a radical course of simultaneous chemoradiotherapy with the use of accompanying immunotherapy with azoximer bromide. Patients in the control group ($n = 30$) underwent a course of simultaneous chemoradiotherapy in the standard mode. We evaluated the criteria of quality of life in patients using questionnaires EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30.

Results. In the study group, an improvement in most of the parameters of quality of life and a decrease in the severity of symptoms were demonstrated compared with the control group.

Conclusion. The study demonstrated a tendency to reduce hematological toxicity and improve the quality of life of patients with NSCLC. This allows us to consider the possibility of using accompanying immunotherapy in combination with chemoradiotherapy as an additional therapeutic option that improves the quality of life of patients and the tolerability of the treatment.

Keywords: non-small cell lung cancer, immunotherapy, chemoradiotherapy, quality of life

For citation: Glukhareva A.E., Afonin G.V., Gritsova L.Yu. et al. Accompanying immunotherapy and quality of life in patients with locally advanced non-small cell lung cancer who received simultaneous chemoradiotherapy. MD-Onco 2024;4(4):32–40. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-32-40>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире в целом и в нашей стране в частности рак легкого по-прежнему занимает ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1]. На момент диагностики у 27,9 % пациентов выявляют III стадию заболевания и у 42,2 % — IV стадию [1]. Лекарственная и химиолучевая терапия (ХЛТ) являются стандартом лечения пациентов с распространенными формами рака легкого [2].

Пациенты с местно-распространенным нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) относятся к группе плохого прогноза и нуждаются в более эффективных методах противоопухолевого лечения. Комплексная ХЛТ, применяемая в данном случае, обладает выраженными побочными эффектами, в частности значительной гематологической токсичностью, что вносит негативный вклад в эффективность терапии и, безусловно, отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов [3].

Улучшение/сохранение качества жизни наряду с увеличением выживаемости и времени до прогрессирования являются одними из основных задач при лечении больных с нерезектабельным раком легкого. Сохранение качества жизни на высоком уровне в настоящее время служит критерием эффективности лечения наряду с выживаемостью. Оценка качества жизни до начала лечения может иметь прогностическое значение в отношении прогноза заболевания и исхода лечения [3–6].

В качестве одного из возможных способов снижения побочных явлений комплексной терапии, в част-

ности гематологической и гепатотоксичности, и, как следствие, улучшения качества жизни онкологического пациента может рассматриваться иммунотропная терапия препаратами, разрешенными к применению у онкологических пациентов.

Цель исследования — проанализировать качество жизни пациентов с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ, получавших комплексное (химиолучевое) лечение в комбинации с сопроводительной иммунотерапией и без нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 60 пациентов с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ (IIIB–IIIC стадии). Медиана возраста составила 57 лет. Преобладали пациенты с плоскоклеточным типом рака легкого.

Пациенты в группе исследования ($n = 30$) получали одновременную ХЛТ: 2 цикла полихимиотерапии, после контрольного обследования (компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным контрастированием) — радикальный курс одновременной ХЛТ, включающий 2 цикла химиотерапии на основе препаратов платины и конформную дистанционную лучевую терапию в конвенциональном режиме до суммарной очаговой дозы 60 Гр. Схемы химиотерапии были следующими. При аденокарциноме пациенты получали цисплатин 75 мг/м² в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день (цикл 21 день), при плоскоклеточном типе рака — паклитаксел 175–225 мг/м² в 1-й день +

карбоплатин AUC5–7 в 1-й день (цикл 21 день). Сопроводительная иммунотерапия представляла собой введение препарата азоксимера бромид по следующей схеме: в течение 10 дней инъекции азоксимера бромида по 12 мг внутримышечно до начала лечения – ежедневно, перед 2-м курсом полихимиотерапии – перерыв 11 дней, затем в течение 10 дней по 12 мг азоксимера бромида внутримышечно через день, далее перед началом ХЛТ – перерыв 11 дней, затем в течение 10 дней по 12 мг азоксимера бромида внутримышечно через день и непосредственно во время ХЛТ – по 12 мг азоксимера бромида + 100 мл NaCl внутривенно капельно 2 раза в неделю в течение всего курса лечения. В качестве прототипа схемы введения препарата азоксимера бромид взяли схему его введения из предыдущих исследований по лечению распространенного и локализованного НМРЛ [7].

Пациенты контрольной группы ($n = 30$) получали аналогичный курс лечения без применения сопроводительной иммунотерапии.

Рандомизацию пациентов провели в соотношении 1:1 с помощью рандомизационного листа, заполняющегося независимым экспертом. Пациенты получали лечение на базе отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии.

У всех пациентов оценивали качество жизни с использованием опросников Европейской организации по исследованию и лечению рака легкого (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer, EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ-C30) и Европейского опросника оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D-5L).

Опросники заполнялись в разный временной период лечения. Выделены 4 контрольные точки: точка 0 – до начала лечения, 1 – перед 1-м курсом полихимиотерапии, 2 – перед началом радикального курса ХЛТ, 3 – при завершении ХЛТ (рис. 1).

Опросник EORTC QLQ-LC13, адаптированный для больных раком легкого, содержит 13 вопросов о наличии/отсутствии таких симптомов, как кровохарканье, кашель, одышка при ходьбе, одышка в покое, болезненность в горле или языке, одышка при подъеме по лестнице, боль в грудной клетке, затруднения при глотании, покалывания в руках и стопах, боль в других частях тела, выпадение волос, боль в руке/плече, прием лекарственных препаратов от боли, на протяжении последней недели. Степень выраженности симптомов оценивается от 1 до 4: 1 – отсутствие симптома, 2 – слегка выражен, 3 – существенно, 4 – очень сильно.

Опросник EQ-5D-5L предназначен для оценки состояния здоровья в целом и включает оценку пациентом способности ухода за собой, подвижности, боли/дискомфорта, привычной повседневной деятельности, наличия тревоги/депрессии на данный момент (степень выраженности проблемы или ее отсутствие – от 1 до 3). Кроме того, в другой части опросника пациент отмечает состояние своего здоровья на данный момент на визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – от 0 до 100: наилучшее состояние – 100, наихудшее состояние – 0.

Опросник EORTC QLQ-C30 состоит из 30 вопросов, касающихся здоровья пациента, 28 из них оцениваются также от 1 до 4: 1 – отсутствие симптома, 2 – слегка выражен, 3 – существенно, 4 – очень сильно. Два последних вопроса («Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю?» и «Как бы Вы оценили в целом Ваше качество жизни за последнюю

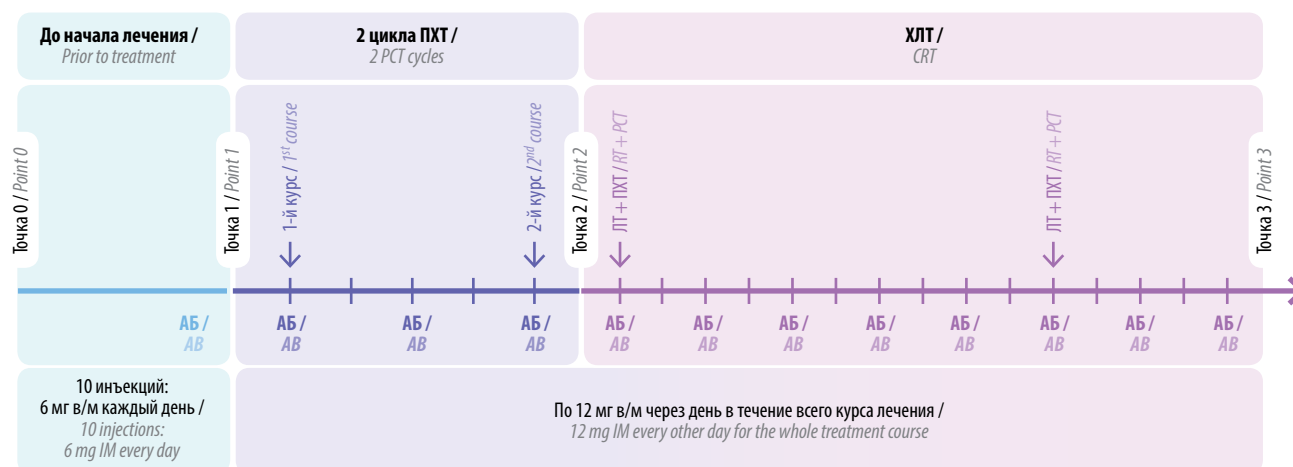


Рис. 1. Контрольные точки оценки параметров качества жизни пациентов. ПХТ – полихимиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; ХЛТ – химиолучевая терапия; АБ – применение азоксимера бромида; в/м – внутримышечно

Fig. 1. Control points for assessing quality of life parameters of patients. PCT – polychemotherapy; RT – radiotherapy; CRT – chemoradiotherapy; AB – Azoximer Bromide administration; IM – intramuscularly

неделю?») оцениваются от 1 до 7: 1 — очень плохое, 7 — отличное.

Данные по результирующим показателям опросников EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 и ВАШ EQ-5D-5L представлены в виде медиан и межквартильных интервалов.

Изменение каждого показателя при визитах 1, 2 и 3 относительно исходного уровня анализировали с помощью ковариационного анализа (ANCOVA на рангах) с исходным уровнем показателя в качестве ковариаты. Различия между исследуемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Кроме того, проведена оценка гематологической токсичности в исследуемых группах по шкале CTCAE v.5. Статистические расчеты выполняли с помощью онлайн калькулятора Medstatistic. Различия между исследуемыми группами считали имеющими тенденцию к достижению статистической значимости при $p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы сопоставили показатели качества жизни пациентов с местно-распространенным НМРЛ, которым проводилось комбинированное химиолучевое лечение в сопровождении иммунотропной терапии препаратом азоксимера бромид и, соответственно, без нее. Резуль-

таты анализа представлены в виде графиков, отражающих динамику основных оцениваемых критериев качества жизни в анализируемых группах (рис. 2–5).

Согласно результатам проведенного анализа после курса азоксимера бромида еще до начала проведения ХЛТ (точка 1) достоверно улучшились показатели физического функционирования (см. рис. 2) и снизилась выраженность таких симптомов, как боль и затруднение при глотании, по сравнению с группой контроля (см. рис. 3, 4).

В точках 2 и 3 отмечено ухудшение большей части параметров качества жизни и рост выраженности симптомов в группе контроля. В группе пациентов, получавших сопроводительную иммунотерапию, эти изменения менее выражены. Также в точке 3 группы значительно различаются по уровню физического функционирования, общего здоровья, финансовых трудностей и ролевого функционирования (см. рис. 2, 3, 5). После завершения химиолучевого лечения (точка 3) в группе пациентов, получавших азоксимера бромид в качестве сопроводительной иммунотерапии, менее выражены симптомы тошноты, утомляемости, бессонницы, боли, потери аппетита, одышки, кашля, запоров, затруднения при глотании, кровохарканья, периферической нейропатии, боли в груди, стоматита, облысения (см. рис. 3, 4).

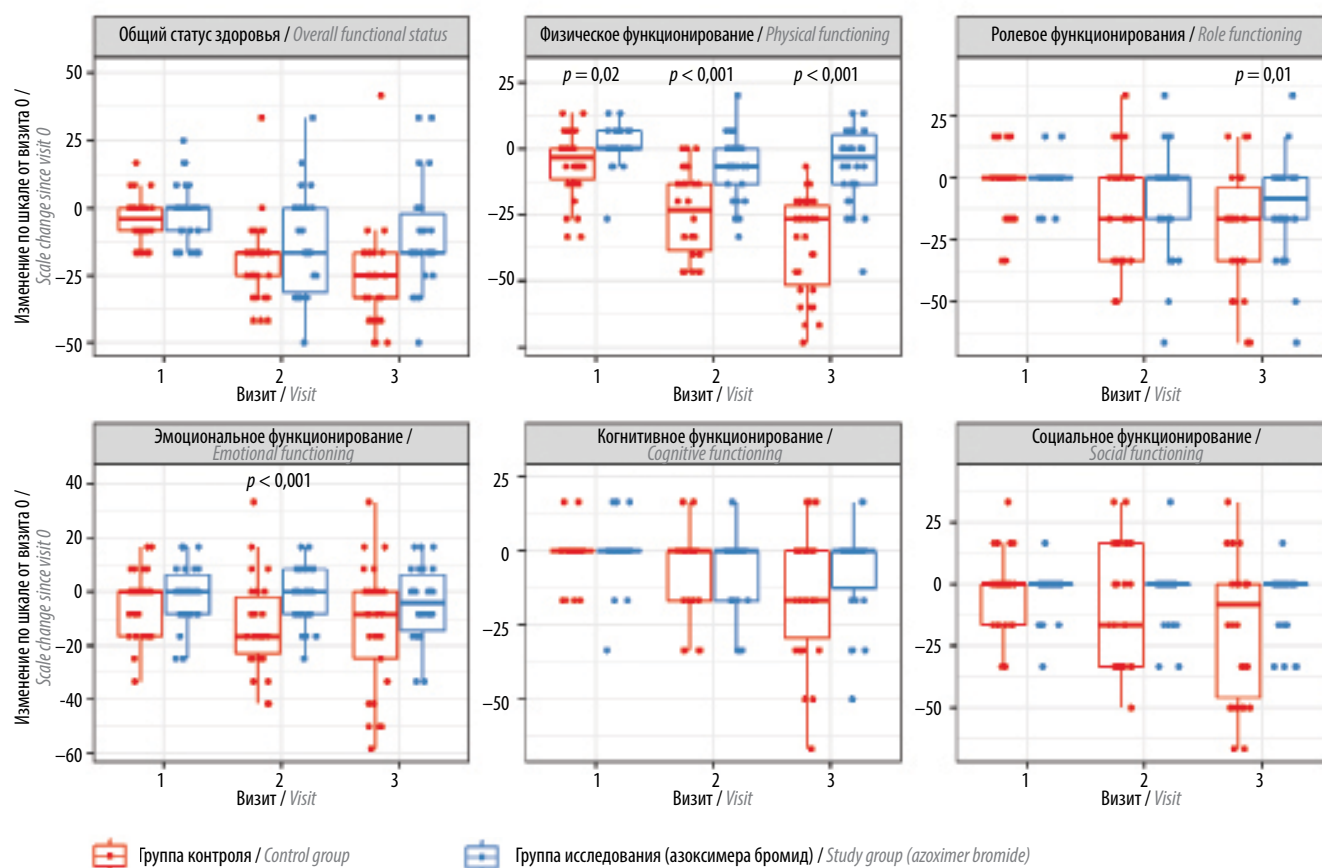


Рис. 2. Результаты анализа качества жизни по опроснику EORTC QLQ-C30 (общий статус и функционирование)

Fig. 2. Results of analysis of quality of life according to EORTC QLQ-C30 (global status and functioning)

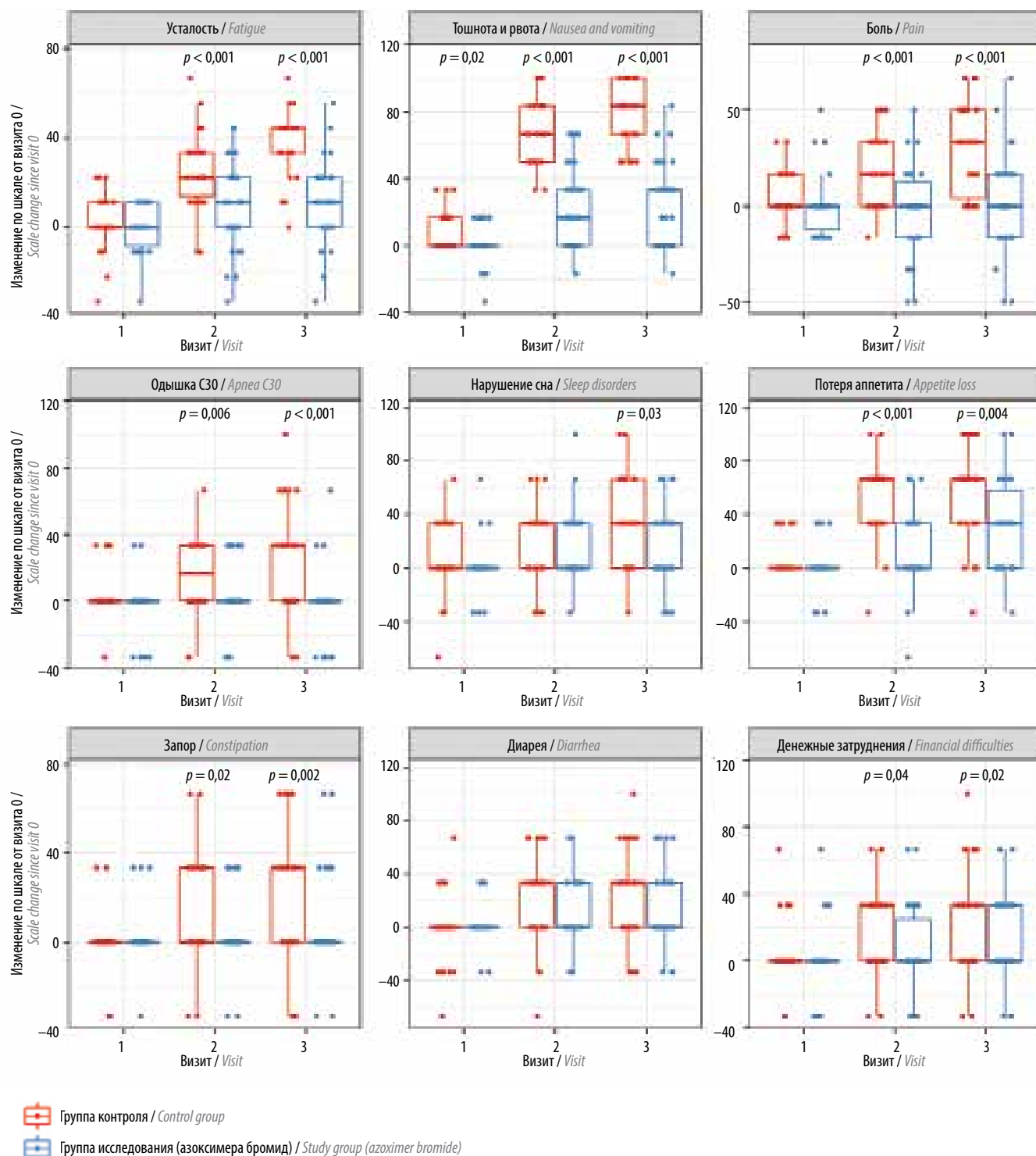


Рис. 3. Результаты анализа качества жизни по опроснику EORTC QLQ-C30

Fig. 3. Results of analysis of quality of life according to EORTC QLQ-C30

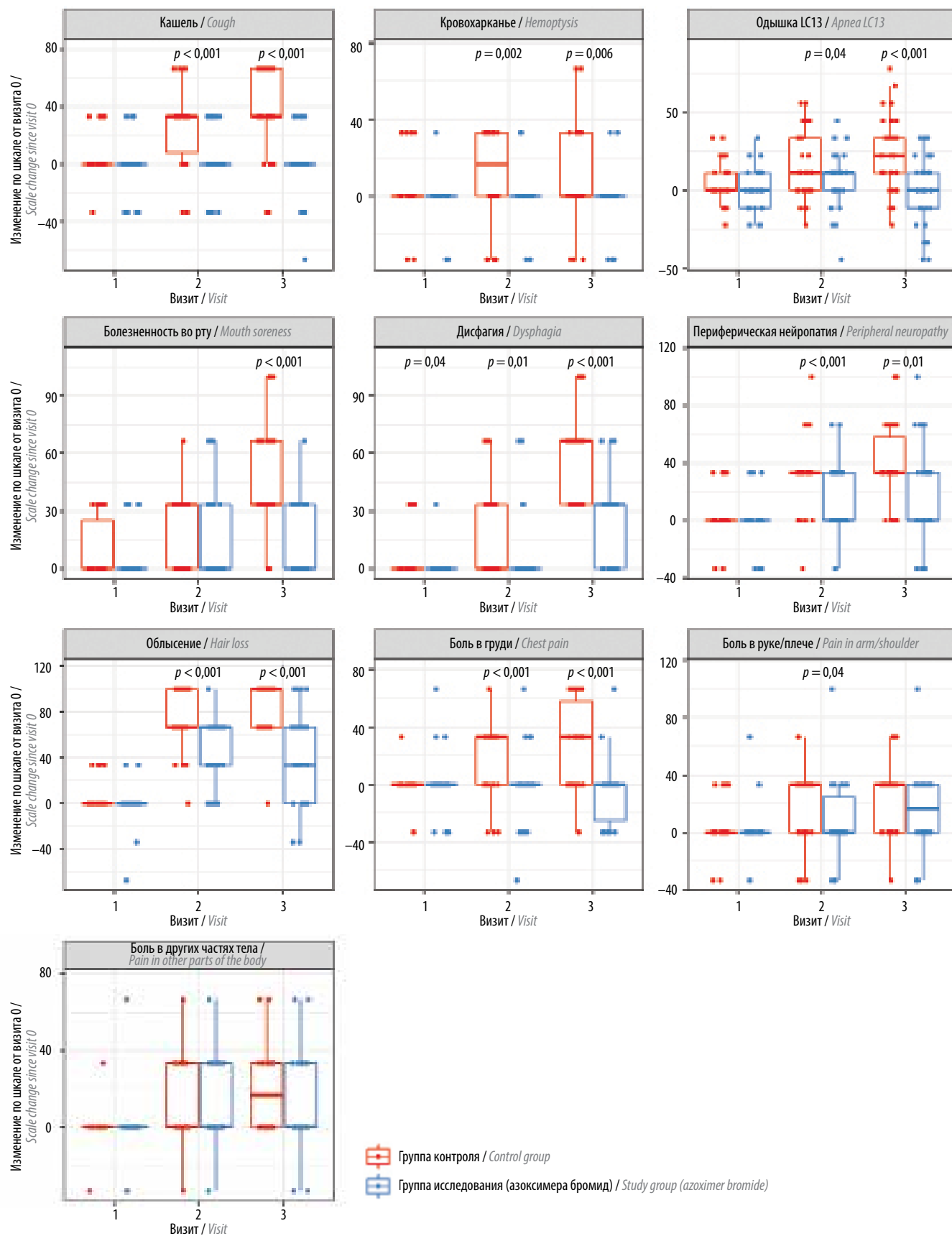
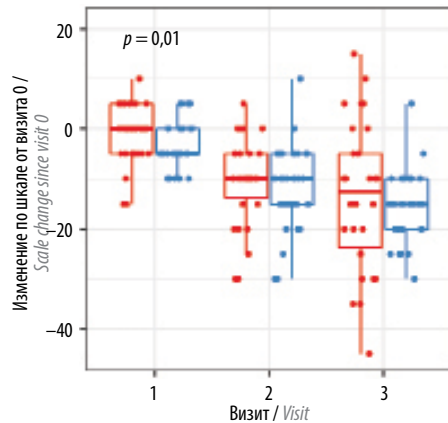


Рис. 4. Результаты анализа качества жизни по опроснику EORTC QLQ-LC13 (общее качество жизни)

Fig. 4. Results of analysis of quality of life according EORTC QLQ-LC13 (overall quality of life)



Группа контроля / Control group



Группа исследования (азоксимера бромид) / Study group (azoximer bromide)

Рис. 5. Результаты анализа качества жизни по опроснику EQ-5D-5L (визуальная аналоговая шкала)

Fig. 5. Results of analysis of quality of life according to EQ-5D-5L (visual analog scale)

При анализе гематологической токсичности выявлена тенденция к достижению статистической значимости различий: в группе исследования отмечено меньше случаев нейтропении и анемии III степени и выше, чем в контрольной группе ($p = 0,067$ и $p = 0,076$) (табл. 1). Статистически значимых результатов получить не удалось в связи с малой выборкой пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартом лечения пациентов с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ является радикальная ХЛТ. Эффективность лечения данной когорты пациентов, относящихся к группе плохого прогноза, невысока, несмотря на проведение консолидирующей иммунотерапии. Согласно данным зарубежных исследований, частота развития местного рецидива и отдаленных метастазов даже при проведении курса консолидации дурвалумабом после радикального химиолучевого лечения составляет 18 и 30 % соответственно [8]. При этом общий риск прогрессирования у таких пациентов очень высок и варьирует от 45 до 65 % в зависимости от терапевтической схемы [19].

Одной из возможных причин невысокой эффективности радикальной ХЛТ может быть развитие токсичности, в первую очередь гематологической, приводящей к супрессии кроветворения и снижению функционала иммунной системы.

Токсическое воздействие химиопрепаратов на костномозговое кроветворение обуславливает развитие гематологической токсичности, и если лучевая терапия в самостоятельном варианте способствует развитию миелосупрессии не более чем в 10 % случаев, то одновременная ХЛТ повышает этот риск почти до 90 % [10]. Развитие токсичности, несомненно, находит отражение в таком важном показателе эффективности терапии, как качество жизни пациента. Все вышесказанное актуализирует необходимость поиска способов улучшения качества жизни на всем протяжении специфического противоопухолевого лечения. В контексте накоп-

Таблица 1. Частота развития гематологической токсичности

Table 1. Incidence of hematological toxicity

Проявление токсичности Phenomenon of toxicity	Группа исследования (азоксимера бромид) (n = 30), n (%) Study group (azoximer bromide) (n = 30), n (%)						Группа контроля (n = 30), n (%) Control group (n = 30), n (%)						p	
	Степень Grade					Нет No	Степень Grade					Нет No	Все степени All grades	III степень и выше Grade III and more
	I	II	III	IV	V		I	II	III	IV	V			
Анемия Anemia	13 (43,3)	7 (23,3)	—	—	—	10 (33,3)	9 (30)	10 (33,3)	3 (10)	—	8 (26,6)	—	0,574	0,076
Нейтропения Neutropenia	13 (43,3)	5 (16,6)	6 (20)	3 (10)	—	3 (10)	8 (26,6)	3 (10)	12 (40)	4 (13,3)	3 (10)	—	1	0,067
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	7 (23,3)	4 (13,3)	4 (13,3)	—	—	15 (50)	5 (16,6)	5 (16,6)	8 (26,6)	—	12 (40)	—	0,437	0,197
Лейкопения Leukopenia	14 (46,6)	4 (13,3)	7 (23,3)	—	—	5 (16,6)	9 (30)	7 (23,3)	10 (33,3)	—	3 (10)	—	0,448	0,391

ления знаний о возможностях применения иммуно-терапевтического сопровождения онкологического больного именно иммунотропная терапия может рассматриваться в качестве дополнительной опции улучшения качества жизни.

Одним из разрешенных к применению у онкологических пациентов является синтетический иммуномодулятор разнонаправленного действия азоксимера бромид, обладающий детоксикационными и гепатопротекторными свойствами. Препарат рекомендован для профилактики иммунодепрессии на фоне опухолевого процесса, разнонаправленной коррекции иммунитета, а также для снижения иммунодепрессивного, гепато- и нефротоксического действия химиотерапевтических средств. Важным преимуществом препарата является его метаболизм. Иммунотропный препарат не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, цитохром P-450, поэтому препарат совместим со многими лекарственными средствами, в том числе антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, глюкокортикостероидами и цитостатиками [11, 12]. Кроме того, подтвержден высокий профиль безопасности данного препарата у онкологических пациентов даже при длительном применении [13].

Наше исследование показало, что превентивное применение иммунотропного препарата перед началом радикального курса ХЛТ уже оказывает положительный эффект, снижая болевой синдром, выраженность таких проявлений болезни, как затрудненность глотания, и улучшая общее физическое самочувствие.

Сравнение групп исследования и контроля в процессе проведения ХЛТ показало нарастание выраженности симптомов после проведенной химиотерапии и в конце химиолучевого лечения у пациентов контрольной группы. В то же время в группе исследования симптоматика на данных этапах лечения была менее выражена, что также отражает положительный эффект иммунотропной терапии.

Улучшение критериев качества жизни пациентов может быть связано с механизмами действия препара-

та, выбранного в данной схеме в качестве иммунотропного. Азоксимера бромид, активируя синтез цитокинов клетками моноцитарно-макрофагального ряда, оказывает лейкопозитический эффект, способствуя более быстрому восстановлению количества лейкоцитов после проведения химиотерапии. Кроме того, азоксимера бромид обладает мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием, что опосредует его эффективность при различных видах токсичности [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании продемонстрирована возможность применения сопроводительной иммунотропной терапии в процессе проведения радикальной ХЛТ у пациентов с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ. При введении иммунотропного препарата у пациентов группы исследования побочных эффектов не выявлено. Установлена тенденция к снижению гематологической токсичности ($p = 0,067$ и $p = 0,076$) в группе исследования, что могло повлиять на улучшение параметров качества жизни у данной когорты пациентов. При оценке параметров качества жизни с помощью опросников EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 и ВАШ EQ-5D-5L мы отметили уменьшение выраженности ряда симптомов у пациентов группы исследования: утомляемость, слабость, одышка у них встречались реже, что, вероятнее всего, связано со снижением гематологической токсичности.

Полученные в ходе исследования результаты нуждаются в дополнительном подтверждении, но вместе с тем дают основания для более широкого изучения возможностей иммунотерапевтического сопровождения онкологического пациента. Введение в лечебные протоколы неспецифической иммунотропной терапии может способствовать дальнейшему повышению эффективности лечения онкологических пациентов, в том числе за счет снижения гематологической токсичности и, как следствие, улучшения параметров качества жизни пациентов с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ.

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. 239 с. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. (In Russ.).
2. Локационное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2021. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf> Malignant neoplasm of the bronchi and lung. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2021. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf>
3. Polanski J., Jankowska-Polanska B., Rosinczuk J. et al. Quality of life of patients with lung cancer. *Oncotargets Ther* 2016;9:1023–8. DOI: 10.2147/OTT.S100685
4. Gralla R.J. Quality-of-life considerations in patients with advanced lung cancer: effect of topotecan on symptom palliation and quality of life. *Oncologist* 2004;9(Suppl 6):14–24. DOI: 10.1634/theoncologist.9-90006-14
5. Camps C., del Pozo N., Blasco A. et al. Importance of quality of life in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2009;10(2):83–90. DOI: 10.3816/CLC.2009.n.010
6. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. American Society of Clinical

- Oncology. J Clin Oncol 1996;14(2):671–9.
DOI: 10.1200/JCO.1996.14.2.671
7. Филоненко Е.В. Оптимизация химиотерапии больных распространенным раком легкого. Дис. ...канд. мед. наук. Уфа, 2004. Filonenko E.V. Optimization of chemotherapy in patients with advanced lung cancer. Dis. ... of candidate of medical sciences. Ufa, 2004. (In Russ.).
8. Offin M., Shaverdian N., Rimner A. et al. Clinical outcomes, local-regional control and the role for metastasis-directed therapies in stage III non-small cell lung cancers treated with chemoradiation and durvalumab. Radiother Oncol 2020;149:205–11.
DOI: 10.1016/j.radonc.2020.04.047
9. Raben D., Rimner A., Senan S. et al. Patterns of disease progression in stage III non-small cell lung cancer (PACIFIC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;105(3):683–3. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.034
10. Jiang N., Chen X.C., Zhao Y. Analysis of the risk factors for myelosuppression after concurrent chemoradiotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. Support Care Cancer 2013;21(3):785–91.
DOI: 10.1007/s00520-012-1580-y
11. Alexia C., Cren M., Louis-Plence P. et al. Polyoxidonium® activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: clinical effects in breast cancer. Front Immunol 2019;10:2693. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02693
12. Grivtsova L.Y., Falaleeva N.A., Tupitsyn N.N. Azoximer bromide: mystery, serendipity, and promise. Front Oncol 2021;11:699546. DOI: 10.3389/fonc.2021.699546
13. Pružinec P., Chirun N., Sveikata A. The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia. Immunotherapy 2018;10(2):131–7. DOI: 10.2217/imt-2017-0116
14. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение. Медицинская иммунология 2000;2(3):271–8. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/polioksidoniy-mehanizm-deystviya-i-klinicheskoe-primenenie>
Petrov R. V., Khaitov P. M., Nekrasov A. V. et al. Polyoxidonium – mechanism of action and clinical relevance. Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology 2000;2(3):271–8. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/polioksidoniy-mehanizm-deystviya-i-klinicheskoe-primenenie>

Вклад авторов

А.Е. Глухарева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и оформление статьи;
Г.В. Афонин: научное редактирование, оформление списка источников;
Л.Ю. Гривцова: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование;
С.А. Иванов, А.Д. Каприн: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

A.E. Glukhareva: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, writing and formatting of the article;
G.V. Afonin: scientific editing, making a list of literature sources;
L.Yu. Grivtsova: development of the concept and design of the study, scientific editing;
S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Е. Глухарева / A.E. Glukhareva: <https://orcid.org/0000-0002-4122-1569>
Г.В. Афонин / G.V. Afonin: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>
Л.Ю. Гривцова / L.Yu. Grivtsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике при МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (выписка из протокола № 661 от 19.01.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (extract from Protocol No. 661 dated 19.01.2022). All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 06.09.2024. Принята к публикации: 11.10.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 06.09.2024. Accepted for publication: 11.10.2024. Published online: 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-41-46>

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И ПОЛНЫЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ПРИ ГОРМОН-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ HER2-ОТРИЦАТЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА, ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ И УРОВНЯ KI-67

Е.А. Занозина¹, Л.В. Болотина¹, Е.А. Рассказова¹, В.Н. Сипки¹, К.В. Максимов¹, А.Д. Зикиряходжаев^{1–3}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Екатерина Алексеевна Занозина zanozinaekaterina@gmail.com

Цель исследования — изучить роль экспрессии рецепторов прогестерона, гистологической степени злокачественности и уровня Ki-67 как возможных предикторов полного патоморфологического ответа (pCR) на неоадьювантную химиотерапию у больных раком молочной железы ПIIА–PIB (сT1–2N1, сT2–3N0M0) стадий, гормон-положительного HER2-отрицательного подтипа.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ эффективности неоадьювантной химиотерапии (4AC+12P/4T) у 100 больных раком молочной железы ПIIА–PIB (сT1–2N1, сT2–3N0M0) стадий, гормон-положительного HER2-отрицательного подтипа, получавших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена с 2013 по 2022 г. Оценен патоморфологический ответ на неоадьювантную химиотерапию в зависимости от уровня экспрессии рецепторов прогестерона, степени злокачественности опухоли (G) и индекса пролиферации опухоли (Ki-67).

Результаты. Полный патоморфологический ответ достигнут у 12 из 100 больных. С экспрессией рецепторов прогестерона ≤3 баллов по шкале Allred pCR достигнут у 16,1 % (5/31) пациенток, в то время как с экспрессией >3 баллов — у 10,1 % (7/69) (отношение шансов (ОШ) 1,703; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,495–5,860; p = 0,507). Пациентки с опухолью высокой степени злокачественности (G₂) достигли pCR в 12,1 % (4/33) случаев, а G₂ — в 11,9 % (8/67) (ОШ 1,017; 95 % ДИ 0,283–3,658; p = 1,000). При уровне Ki-67 ≥ 50 % pCR достигнут в 14,6 % (7/48) случаев по сравнению с Ki-67 < 50 % — в 9,6 % (5/52) (ОШ 1,605; 95 % ДИ 0,473–5,445; p = 0,544). Пороговое значение уровня Ki-67 для достижения pCR составило 70 % (площадь под ROC-кривой 0,663 ± 0,090; 95 % ДИ 0,486–0,840; p = 0,068), а для экспрессии рецепторов прогестерона — 3 балла (площадь под ROC-кривой 0,625 ± 0,080; 95 % ДИ 0,467–0,782; p = 0,156).

Заключение. Полученные результаты подчеркивают важность учета всех клиничко-морфологических характеристик опухоли при планировании объема лечения гормон-положительного HER2-отрицательного рака молочной железы и могут служить основой для более персонализированного терапевтического подхода.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, гормон-положительная опухоль, полный патоморфологический ответ, Ki-67, рецептор прогестерона, степень злокачественности, предиктор ответа

Для цитирования: Занозина Е.А., Болотина Л.В., Рассказова Е.А. и др. Неоадьювантная химиотерапия и полный патоморфологический ответ при гормон-положительном HER2-отрицательном раке молочной железы: влияние экспрессии рецепторов прогестерона, гистологической степени злокачественности и уровня Ki-67. MD-Onco 2024;4(4):41–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-41-46>

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AND PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE IN HORMONE-POSITIVE HER2-NEGATIVE BREAST CANCER: INFLUENCE OF PROGESTERONE RECEPTOR EXPRESSION, TUMOR GRADE AND KI-67

E.A. Zanozina¹, L.V. Bolotina¹, E.A. Rasskazova¹, V.N. Sipki¹, K.V. Maksimov¹, A.D. Zikiryakhodzhaev^{1–3}

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³People's Friendship University of Russia n. a. Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Ekaterina Alekseevna Zanozina zanozinaekaterina@gmail.com

Aim. To study the role of progesterone receptor expression, tumor grade and Ki-67 level as possible predictors of pathological complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIA–IIB (cT1–2N1, cT2–3N0M0) breast cancer of hormone-positive HER2-negative subtype.

Materials and methods. We retrospectively analysed the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (4AC+12P/4T) in 100 patients with cancer stages IIA–IIB (cT1–2N1, cT2–3N0M0) of hormone-positive HER2-negative subtype treated at the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute from 2013 to 2022. The pathological response to neoadjuvant chemotherapy depending on the level of progesterone receptor expression, tumour grade (G) and tumour proliferation index (Ki-67) were evaluated.

Results. Pathological complete response was achieved in 12 of 100 patients. The progesterone receptor expression ≤ 3 Allred pCR scores were found in 16.1 % (5/31) of patients, whereas with progesterone receptor > 3 scores in 10.1 % (7/69) (odds ratio 1.703; 95 % confidence interval (CI) 0.495–5.860; $p = 0.507$). Patients with high tumour grade (G_3) achieved pCR in 12.1 % (4/33) cases and with G_2 – in 11.9 % (8/67) (odds ratio 1.017; 95 % CI 0.283–3.658; $p = 1.000$). With the Ki-67 levels ≥ 50 % pCR was achieved in 14.6 % (7/48) cases compared to 9.6 % (5/52) with Ki-67 levels < 50 % (odds ratio 1.605; 95 % CI 0.473–5.445; $p = 0.544$). The Ki-67 threshold for achieving pCR was 70 % (area under the ROC curve 0.663 ± 0.090 ; 95 % CI 0.486–0.840; $p = 0.068$) and for progesterone receptors was 3 points (area under the ROC curve 0.625 ± 0.080 ; 95 % CI 0.467–0.782; $p = 0.156$).

Conclusion. This analysis highlights the importance of considering all clinical and morphological characteristics of the tumour when planning the scope of treatment for hormone-positive HER2-negative breast cancer. The results obtained may serve as a basis for a more personalised therapeutic approach.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, hormone-positive tumour, pathological complete response, Ki-67, progesterone receptor, tumor grade, predictor of response

For citation: Zanozina E.A., Bolotina L.V., Rasskazova E.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response in hormone-positive HER2-negative breast cancer: influence of progesterone receptor expression, tumor grade and Ki-67. MD-Onco 2024;4(4):41–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-41-46>

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) — ведущая патология в России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения (22,5 %) [1]. Большинство случаев РМЖ диагностируется на ранней стадии и представлены гормон-положительными HER2-отрицательными опухолями (около 75 %): в частности, люминальный В подтип составляет 25 % случаев [2]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, RUSSCO (Российское общество клинической онкологии), неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) может быть рассмотрена у больных ранним люминальным В HER2-отрицательным РМЖ в случае высокого риска (G_3 , высокий уровень Ki-67, массивное поражение лимфатических узлов) при наличии четких показаний для ее проведения и желании больной выполнить органосохраняющую операцию. Однако показания для НАХТ точно не определены и остаются предметом дискуссий. Это связано с тем, что спрогнозировать ответ на НАХТ затруднительно с учетом гетерогенности опухолей, которая проявляется различиями в экспрессии рецепторов прогестерона (РП), степени злокачественности (G) и индексе пролиферации Ki-67 [3]. Как показали данные предыдущих исследований, гормон-положительные HER2-отрицательные опухоли демонстрируют низкую

частоту достижения полного патоморфологического ответа (pCR). Кроме того, pCR не связан с улучшением показателей безрецидивной и общей выживаемости у больных данной группы [4, 5]. В связи с этим существует потребность в выявлении надежных предикторов достижения pCR для идентификации больных гормон-положительным HER2-отрицательным РМЖ, у которых НАХТ будет неэффективна.

По данным M.T. van Mackelenbergh и соавт., в опухолях с положительными рецепторами эстрогена и отсутствием экспрессии РП pCR наблюдался в 11,2 % случаев по сравнению с 5,8 % при положительной экспрессии РП ($p < 0,001$). Статус РП был независимым прогностическим фактором достижения pCR [6]. A.M. Pease и соавт. сообщили, что опухоли G_3 ассоциировались с более высокими показателями pCR по сравнению с опухолями G_1 – G_2 (7,7 % против 3,5 %) [7]. В ряде исследований продемонстрировано, что высокий уровень Ki-67 коррелирует с частотой достижения pCR. Диапазон пороговых значений Ki-67 варьировался от 25 до 40 % [8–9].

Цель исследования — изучить роль экспрессии РП, гистологической степени злокачественности и уровня Ki-67 как возможных предикторов ответа на НАХТ для прогнозирования вероятности достижения pCR у больных гормон-положительным HER2-отрицательным подтипом РМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ клинических историй пациенток, получавших на 1-м этапе комплексного лечения НАХТ, а затем хирургическое вмешательство на базе отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2013 по 2022 г.

В исследование включены 100 больных РМЖ ПА–ПВ (сT1–2N1, сT2–3N0M0) стадий, гормон-положительного HER2-отрицательного подтипа. Все больные получили полный объем НАХТ – 4АС+12Р/4Т (доксорубин 60 мг/м² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед 4 цикла; паклитаксел 80 мг/м² внутривенно еженедельно 12 введений/доцетаксел 75 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед 4 цикла). Распределение больных по стадиям: ПА – 53 %, ПВ – 47 %. Средний возраст составил 46,2 ± 9,2 года.

Гистологические и иммуногистохимические показатели оценивались на биопсийном образце опухоли. Наиболее распространенным гистологическим вариантом опухоли был инвазивный протоковый рак, установленный в 84 % случаев; инвазивный дольковый рак и другие гистологические типы составили по 8 %. Степень злокачественности опухоли в 67 % случаев была G₂, в 33 % – G₃. Экспрессия РП ≤3 (0–3) баллов по шкале Allred обнаружена в 31 % случаев, >3 (4–8) баллов – в 69 %. Уровень Ki-67 ≥50 % наблюдался в 48 % случаев, <50 % – в 52 %. Отрицательный статус HER2 определялся при иммуногистохимическом окрашивании 0/1+ или 2+ (при отсутствии амплификации при флуоресцентной гибридизации *in situ*). Распределение больных в зависимости от клинической стадии (TNM-классификация AJCC, 8-е издание) и морфологических характеристик представлено в табл. 1. Опухоли с низкой

(≤3 баллов) экспрессией РП, высокой степенью злокачественности (G₃), уровнем Ki-67 ≥50 % чаще встречались при сT2–3N0M0 (61,3; 60,6 и 68,7 % соответственно).

На 2-м этапе комплексного лечения всем больным выполнено хирургическое вмешательство: в 60 % случаев мастэктомия с реконструкцией или без нее, в 40 % – органосохраняющая операция. Лечебный патоморфоз оценивался по системе Г.А. Лавниковой (с учетом сроков набора материала степень RCB не оценивалась), pCR определялся как отсутствие остаточной инвазивной опухоли в молочной железе и лимфатическом узле (ypT0-isN0).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v.4.6.1 (Статтех, Россия). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом в анализируемой группе ($n = 100$) частота достижения полной патоморфологической регрессии составила 12 %.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от клинической стадии (TNM-классификация AJCC, 8-е издание) и морфологических характеристик

Table 1. Distribution of patients according to clinical stage (AJCC TNM classification, 8th edition) and morphological characteristics

Характеристика Characteristic	сT1–2N1M0, $n = 40$ (%)	сT2–3N0M0, $n = 60$ (%)
Экспрессия рецепторов прогестерона, балл: Progesterone receptor expression, score: ≤3 (0–3) >3 (4–8)	12/31 (38,7) 28/69 (40,6)	19/31 (61,3) 41/69 (59,4)
Степень злокачественности (G): Tumor grade (G): G ₂ G ₃	27/67 (40,3) 13/33 (39,4)	40/67 (59,7) 20/33 (60,6)
Уровень Ki-67, %: Ki-67 level, %: <50 (20–49) ≥50 (50–100)	25/52 (48) 15/48 (31,3)	27/52 (52) 33/48 (68,7)

Таблица 2. Патоморфологический ответ в зависимости от морфологических характеристик

Table 2. Pathological response according to morphological characteristics

Характеристика Characteristic	pCR, n = 12 (%)	Без pCR, n = 88 (%) Non pCR, n = 88 (%)	p
Экспрессия рецепторов прогестерона, балл: Progesterone receptor expression, score: ≤3 (0–3) >3 (4–8)	5/31 (16,1) 7/69 (10,1)	26/31 (83,9) 62/69 (89,9)	0,507
Степень злокачественности (G): Tumor grade (G): G ₂ G ₃	8/67 (11,9) 4/33 (12,1)	59/67 (88,1) 29/33 (87,9)	1,000
Уровень Ki-67, %: Ki-67 level, %: <50 (20–49) ≥50 (50–100)	5/52 (9,6) 7/48 (14,6)	47/52 (90,4) 41/48 (85,4)	0,544

Примечание. pCR – полный патоморфологический ответ.

Note. pCR – pathological complete response.

Проведен однофакторный анализ влияния морфологических характеристик на достижение pCR (табл. 2). В группе с экспрессией РП ≤3 баллов частота достижения pCR была выше по сравнению с опухолями с экспрессией РП >3 баллов (16,1 % против 10,1 %), однако различия не были статистически значимыми (ОШ 1,703; 95 % ДИ 0,495–5,860; $p = 0,507$).

Шансы достижения pCR в группе G₃ были выше в 1,017 раза по сравнению с группой G₂, различия не были статистически значимыми (ОШ 1,017; 95 % ДИ 0,283–3,658; $p = 1,000$).

Отмечена тенденция к увеличению частоты pCR при уровне Ki-67 ≥50 % (14,6 %) по сравнению с уровнем Ki-67 <50 % (9,6 %), однако статистически значимых различий между группами не отмечено (ОШ 1,605; 95 % ДИ 0,473–5,445; $p = 0,544$).

Мы также определили пороговое значение уровня Ki-67 для достижения pCR с помощью анализа ROC-кривой (рис. 1). Площадь под ROC-кривой составила $0,663 \pm 0,090$ (95 % ДИ 0,486–0,840). Пороговое значение уровня Ki-67 в точке cut-off составило 70 %. Достижение pCR прогнозировалось при уровне Ki-67 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 58,3 и 79,5 % соответственно.

Пороговое значение экспрессии РП для pCR при анализе ROC-кривой в точке cut-off составило 3 балла (рис. 2). Достижение pCR прогнозировалось при значении РП ниже данной величины. Площадь под ROC-кривой составила $0,625 \pm 0,080$ (95 % ДИ 0,467–0,782). Чувствительность и специфичность модели составили 41,7 и 76,1 % соответственно.

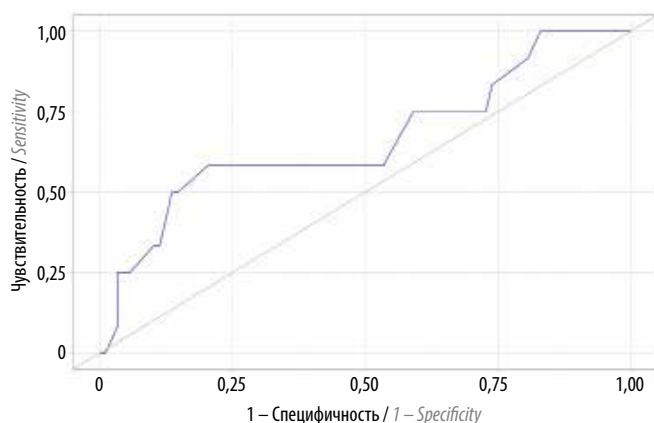


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности полного патоморфологического ответа от уровня Ki-67. Площадь под ROC-кривой 0,663

Fig. 1. ROC-curve characterising the dependence of pathological complete response probability on Ki-67 level. Area under the ROC curve 0.663

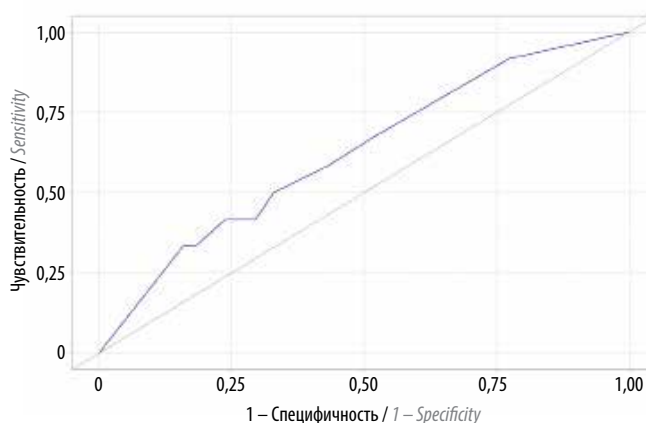


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности полного патоморфологического ответа от экспрессии рецепторов прогестерона. Площадь под ROC-кривой 0,625

Fig. 2. ROC-curve characterising the dependence of the probability of pathological complete response on progesterone receptor expression. Area under the ROC curve – 0.625

ОБСУЖДЕНИЕ

Гормон-положительные HER2-отрицательные опухоли характеризуются значительной гетерогенностью. Отсутствие надежных предикторов химиочувствительности приводит к тому, что ряд больных получают неэффективную цитостатическую терапию.

О.А. Petruolo и соавт. провели ретроспективный анализ эффективности НАХТ у 402 больных эстроген-рецептор-положительным HER2-отрицательным подтипом РМЖ. Общего pCR достигли 5 % ($n = 21$). Авторы сообщили, что частота pCR только в молочной железе и только в лимфатических узлах была выше в опухолях с отрицательной экспрессией РП (<10 %) и высокой степенью злокачественности (62 и 35 % соответственно) [10]. В исследовании L. Tang и соавт. после проведения НАХТ 28 (10,3 %) пациенток из 273 достигли pCR. Пациентки с низкой экспрессией РП (≤ 10 %) в опухоли имели более высокую вероятность достижения pCR, чем пациентки с высокой экспрессией РП [11]. M.R. Boland и соавт. сообщили, что частота pCR как результат проведенной НАХТ у больных с эстроген-положительными HER2-отрицательными опухолями составила 7,5 % (12/159) случаев. В группе с отрицательной экспрессией РП (<1 %) pCR зафиксирован в 17,1 % (7/41) случаях по сравнению с 4,2 % (5/118) в группе с положительной экспрессией РП ($p = 0,007$). Высокая степень злокачественности (G_3) и отрицательная экспрессия РП были единственными независимыми переменными, связанными с частотой pCR в однофакторном анализе (ОШ 4,74; 95 % ДИ 1,41–15,88; $p = 0,01$). Однако при многофакторном анализе только G_3 оставалась независимым фактором достижения pCR (ОШ 12,09; 95 % ДИ 1,39–105,2; $p = 0,02$), тогда как отрицательная экспрессия РП не оказала значимого влияния на данный показатель (ОШ 4,18; 95 % ДИ 0,97–18,01; $p = 0,055$) [12]. В нашем исследовании также продемонстрированы более высокие показатели pCR в случаях экспрессии РП ≤ 3 баллов по сравнению с экспрессией >3 баллов (16,1 % против 10,1 %).

R. Omranpour и соавт. сообщили, что pCR наблюдался у 46 (14,6 %) из 272 больных гормон-положительным HER2-отрицательным РМЖ. При степени злокачественности опухоли G_1 – G_2 и G_3 pCR составил 16,3 %

(38/233) и 17,6 % (6/34) соответственно, различия между группами не были статистически значимыми ($p = 0,84$) [13]. Наши результаты согласуются с данными этого исследования. В опухолях G_3 мы выявили pCR в 12,1 % случаев по сравнению с G_2 – 11,9 %.

В исследовании S. Yan и соавт. проанализирован показатель pCR при всех подтипах РМЖ. Из 498 больных у 87 опухоли были представлены люминальным В HER2-отрицательным РМЖ. Частота pCR в данной группе составила 2,3 % (2 случая). Авторы сделали вывод, что высокий (>50 %) уровень Ki-67 связан с более высокими показателями pCR при всех биологических подтипах [14]. В ретроспективном анализе G. Akdag и соавт. из 203 больных гормон-положительным HER2-отрицательным РМЖ после завершения НАХТ pCR достигли 11,8 %. Пороговый уровень Ki-67 составил $\geq 23,5$ % для прогнозирования pCR [15]. P. Jain и соавт. с помощью ROC-кривой определили пороговое значение Ki-67 в точке 35 % как наилучшее для достижения pCR [16]. Наши результаты демонстрируют тенденцию к увеличению pCR при более высоких показателях Ki-67 (≥ 50 %), однако статистической значимости этой связи не выявлено. Пороговое значение Ki-67 для прогнозирования pCR, определяемое с помощью анализа ROC-кривой, по нашим данным, составило 70 %, что выше, чем в других исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов текущего однофакторного анализа затруднительно сделать окончательные выводы о прогнозировании эффективности НАХТ и прямом влиянии экспрессии РП, степени злокачественности опухоли и уровня Ki-67 на достижение pCR. Между тем наблюдаемые тенденции и выявленное пороговое значение Ki-67 ≥ 70 %, а также экспрессия РП <3 баллов могут предсказывать ответ на НАХТ и достижение pCR. Необходимо дополнительно изучить эти параметры в многофакторном анализе, а также рассмотреть другие переменные, такие как возраст больной, размер опухолевого узла и количество измененных лимфатических узлов, менструальный статус, для выбора более персонализированного терапевтического подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minizdrava Rosii, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M. et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. J Clin Oncol 2020;38(12):1346–66. DOI: 10.1200/JCO.19.02309
3. Burstein H.J. Systemic therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. N Engl J Med 2020;383(26):2557–70. DOI: 10.1056/NEJMr1307118
4. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [published correction appears in Lancet 2019;393(10175):986]. Lancet 2014;384(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
5. Hamy A.S., Darrigues L., Laas E. et al. Prognostic value of the residual cancer burden index according to breast cancer

- subtype: validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One* 2020;15(6):e0234191. DOI: 10.1371/journal.pone.0234191
6. Van Mackelenbergh M.T., Denkert C., Nekljudova V. et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive and progesterone receptor-negative breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from ten prospectively randomized controlled neoadjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167(1):59–71. DOI: 10.1007/s10549-017-4480-5
 7. Pease A.M., Riba L.A., Gruner R.A. et al. Oncotype DX® recurrence score as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2019;26(2):366–71. DOI: 10.1245/s10434-018-07107-8
 8. Wajid S., Samad F.A., Syed A.S., Kazi F. Ki-67 and its relation with complete pathological response in patients with breast cancer. *Cureus* 2021;13(7):e16788. DOI: 10.7759/cureus.16788
 9. Akay E., Eren S.K., Özhan N. et al. The value of potential immunohistochemical biomarkers and clinicopathological findings in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(19):7070–83. DOI: 10.26355/eurrev_202210_29892
 10. Petruolo O.A., Pilewskie M., Patil S. et al. Standard pathologic features can be used to identify a subset of estrogen receptor-positive, HER2 negative patients likely to benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2017;24(9):2556–62. DOI: 10.1245/s10434-017-5898-z
 11. Tang L., Shu X., Tu G. Exploring the influencing factors of the pathologic complete response in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study. *World J Surg Oncol* 2022;20(1):27. DOI: 10.1186/s12957-022-02492-7
 12. Boland M.R., Ryan É.J., Nugent T. et al. Impact of progesterone receptor status on response to neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2020;122(5):861–8. DOI: 10.1002/jso.26096
 13. Omranipour R., Jalili R., Yazdankhahkenary A. et al. Evaluation of pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy in Iranian breast cancer patients with estrogen receptor positive and HER2 negative and impact of predicting variables on pCR. *Eur J Breast Health* 2020;16(3):213–8. DOI: 10.5152/ejbh.2020.5487
 14. Yan S., Wang W., Zhu B. et al. Construction of nomograms for predicting pathological complete response and tumor shrinkage size in breast cancer. *Cancer Manag Res* 2020;12:8313–23. DOI: 10.2147/CMAR.S270687
 15. Akdag G., Yildirim S., Dogan A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and pathologic complete response in HR+/HER2- breast cancer: impact of tumor Ki67 and ER status. *Chemotherapy* 2024;69(3): 141–9. DOI: 10.1159/000537874
 16. Jain P., Doval D.C., Batra U. et al. Ki-67 labeling index as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49(4):329–38. DOI: 10.1093/jjco/hyz012

Вклад авторов

Е.А. Занозина: сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
Л.В. Болотина, А.Д. Зикиряходжаев: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование статьи;
Е.А. Рассказова: научное консультирование;
В.Н. Сипки: обзор публикаций по теме статьи, редактирование окончательного варианта статьи, критический пересмотр текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;
К.В. Максимов: редактирование окончательного варианта статьи, критический пересмотр текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

E.A. Zanozina: data collection, analysis and interpretation, article writing;
L.V. Bolotina, A.D. Zikiryakhodzaev: concept and design development, scientific editing of the article;
E.A. Rasskazova: scientific consulting;
V.N. Sipki: review of publications on the topic of the article, editing the final version of the article, critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content;
K.V. Maksimov: editing the final version of the article, critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Занозина / E.A. Zanozina: <https://orcid.org/0000-0003-2050-142X>
Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>
Е.А. Рассказова / E.A. Rasskazova: <https://orcid.org/0000-0003-0307-8252>
В.Н. Сипки / V.N. Sipki: <https://orcid.org/0009-0007-6233-5024>
К.В. Максимов / K.V. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>
А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the ethics committee of the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 07.10.2024. **Принята к публикации:** 14.11.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 07.10.2024. **Accepted for publication:** 14.11.2024. **Published online:** 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-47-52>

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ И ДИССЕМИНИРОВАННОЙ ФОРМАХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПИЩЕВОДА

В.В. Соколовский

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2

Контакты: Виктор Владимирович Соколовский Sokol.2012.vitya@mail.ru

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 156 пациентов с местно-распространенной и диссеминированной формами плоскоклеточного рака пищевода (среди них было 124 (79,3 %) мужчины (медиана возраста 64 года) и 32 (20,5 %) женщины (медиана возраста 63,4 года)). Наиболее часто были диагностированы метастазы в лимфатические узлы — 136 (87,2 %) случаев, легкие — 44 (28,2 %) случая, печень — 38 (24,4 %) случаев.

Пациенты получали лечение 2-компонентной комбинацией препаратов — паклитаксел + карбоплатин (TP), а также 3-компонентной — доцетаксел + цисплатин + лейковорин + 5-фторурацил (mDCF). При использовании 3-компонентной комбинации чаще отмечалась токсичность — гематогенные (нейтропения) и негематогенные (астения, потеря веса, отеки нижних конечностей) осложнения. У 37 (23,7 %) пациентов была диагностирована дисфагия III и IV степени. Для ее купирования эндоскопически были установлены саморасширяющиеся стенты.

На сегодняшний день обе схемы терапии, несмотря на токсические эффекты, считаются безопасными и назначаются наиболее часто при местно-распространенной и диссеминированной формах плоскоклеточного рака пищевода.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак пищевода, первая линия терапии, доцетаксел, паклитаксел, цисплатин, 5-фторурацил

Для цитирования: Соколовский В.В. Первая линия химиотерапии при местно-распространенной и диссеминированной форме плоскоклеточного рака пищевода. MD-Onco 2024;4(4):47–52.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-47-52>

FIRST LINE CHEMOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED AND DISSEMINATED ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

V.V. Sokolovskiy

Department of Oncology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Viktor Vladimirovich Sokolovskiy Sokol.2012.vitya@mail.ru

Retrospective analysis of the treatment results of 156 patients with locally advanced and disseminated esophageal squamous cell carcinoma was performed. The patient group included 124 (79.3 %) men (median age 64 years) and 32 (20.5 %) women (median age 63.4 years). Metastases were found primarily in the lymph nodes — 136 (87.2 %) cases, lungs — 44 (28.2 %) cases, liver — 38 (24.4 %) cases.

The patients received treatment with a two-component drug combination: paclitaxel + carboplatin (TP), or a four-component combination: docetaxel + cisplatin + leucovorin + 5-fluorouracil (mDCF). The mDCF combination showed higher rates of toxicity: hematogenic (neutropenia) and non-hematogenic (asthenia, weight loss, lower limb edema) complications. In 37 (23.7 %) patients, grade III and IV dysphagia were diagnosed. It was managed by endoscopic installation of self-expanding stents.

Currently, despite toxic side symptoms, both schemes are safe and are the most commonly prescribed for locally advanced and disseminated esophageal squamous cell carcinoma.

Keywords: esophageal squamous cell carcinoma, first line therapy, docetaxel, paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil

For citation: Sokolovskiy V.V. First line chemotherapy in locally advanced and disseminated esophageal squamous cell carcinoma. MD-Onco 2024;4(4):47–52. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-47-52>

ВВЕДЕНИЕ

Рак пищевода — высокостепенная и трудно поддающаяся лечению опухоль, которая занимает 7–8-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире [1]. В 2020 г. диагностировано 604 100 новых случаев рака пищевода (3,1 % всех новых случаев рака), а число случаев смерти от него составило 544 076 [2]. Индекс агрессивности (соотношение числа умерших и числа заболевших) — 0,87 [3].

Доминирующий гистологический тип рака пищевода в мире — плоскоклеточный рак (80–90 %). Наиболее частая локализация — в верхней и средней частях пищевода, особенно у курящих, употребляющих крепкие алкогольные и горячие напитки, грубую пищу. Чаше встречается у населения Восточной Европы и Азии [4].

Аденокарцинома пищевода встречается в 5–7 % случаев, в ~75 % случаев локализуется в нижней трети пищевода. Среди основных причин — ожирение, наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта. Преобладает у пациентов из Европы и Северной Америки [1].

Заболеваемость плоскоклеточным раком в 3–4 раза выше у мужчин, чем у женщин [5].

Рак пищевода характеризуется плохим прогнозом. Фатальный характер заболевания связан с трудностью выявления ранних форм плоскоклеточного рака пищевода, что обусловлено его скрытым и агрессивным течением. В 70 % вновь выявленных случаев при первичном обращении диагностируют III–IV стадию заболевания [6, 7]. В течение 1-го года с момента установления диагноза погибают до 65–80 % больных [8].

Пятилетняя выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком составляет <20 % [9]. У пациентов с ранней стадией заболевания, которые получали радикальное лечение (эзофагэктомию, химио-, радиотерапию), в 28–74 % случаев наблюдался рецидив [10]. Пятилетняя выживаемость пациентов с неоперабельной формой плоскоклеточного рака составляет <5 % [11, 12].

Особенности системы венозного кровообращения и лимфотока являются основными факторами быстрого местного распространения опухоли. При инвазии опухолью подслизистого слоя у 25–40 % больных определяются метастазы в регионарных лимфатических узлах [13]. Помимо этого, на прогноз влияют протяженность, глубина инвазии и степень дифференцировки опухоли [14].

Основные факторы прогноза — оценка общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, частота объективных ответов.

Комбинация цисплатина с 5-фторурацилом или цисплатина с таксанами является стандартом 1-й линии лечения пациентов с диссеминированной формой плоскоклеточного рака пищевода в течение нескольких десятилетий [15–17]. Медиана общей выживаемости составляет 8–10 мес [18, 19].

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности 2 комбинаций препаратов в качестве 1-й линии химиотерапии у пациентов с распространенной метастатической формой плоскоклеточного рака пищевода.

Одной из задач исследования было улучшение качества жизни (за счет устранения симптомов, обусловленных ростом опухоли) и увеличение продолжительности жизни пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 156 пациентов с местно-распространенной и диссеминированной формами плоскоклеточного рака пищевода, у которых выполнение хирургического лечения было невозможно. Все пациенты были старше 18 лет, имели морфологическое подтверждение диагноза плоскоклеточного рака пищевода, находились в удовлетворительном состоянии (по шкале ECOG 0–2 балла).

Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Соотношение мужчин и женщин — 1:5 (124 (79,5 %) мужчины в возрасте от 39 до 85 лет (медиана 64 года) и 32 (20,5 %) женщины в возрасте от 37 до 83 лет (медиана 63,4 года)).

При оценке метастазирования в общей группе пациентов выявлено поражение лимфатических узлов в 136 (87,18%) случаях, легких — в 44 (28,2 %) случаях, печени — в 38 (24,36 %), костей скелета — в 10 (6,41 %), головного мозга — в 6 (3,85 %), поджелудочной железы — в 2 (1,28 %), надпочечников — в 1 (0,64 %) случае.

В исследование вошли пациенты, получавшие таксаны в составе 2- и 3-компонентной схем лечения.

В 1-й группе пациенты получали терапию комбинацией препаратов паклитаксел + карбоплатин (ТР): паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день, карбоплатин AUC5 в 1-й день каждые 3 нед. В данную группу вошли 70 (44,8 %) пациентов: 9 (12,9 %) женщин с медианой возраста 68 лет и 61 (87,1 %) мужчина с медианой возраста 65,5 года. Диагностировано метастатическое поражение лимфатических узлов в 59 (84,3 %) наблюдениях, легких — в 27 (38,5 %), печени — в 21 (30 %), костей скелета — в 7 (10 %), головного мозга — в 5 (7,1 %), поджелудочной железы и надпочечника — по 1 (1,4 %) наблюдению.

Во 2-ю группу включены пациенты, получавшие лечение при местно-распространенной и диссеминированной формах плоскоклеточного рака пищевода по схеме mDCF: доцетаксел 40 мг/м² в 1-й день, цисплатин 40 мг/м² в 1-й день, кальция фолиат 40 мг/м² в 1-й день, фторурацил 2000 мг/м² (по 1000 мг/м²/сут в 1–2-й дни в виде 48-часовой инфузии + 400 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день). В этой группе было 86 пациентов: 63 (73,3%) мужчины с медианой возраста 63,5 года и 23 (26,7 %) женщины с медианой возраста 60 лет. Диагностировано метастатическое поражение

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов

Table. 1. Clinical characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	Все пациенты (n = 156) All patients (n = 156)	Группа TP (n = 70) TP group (n = 70)	Группа mDCF (n = 86) mDCF group (n = 86)
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	124 (79,49) 32 (20,51)	61 (87,1) 9 (12,9)	63 (73,3) 23 (26,7)
Возраст, лет: Age, years: все пациенты all patients медиана median среднее значение mean value max min мужчины men медиана median среднее значение mean value max min женщины woman медиана median среднее значение mean value max min	64 63,1 85 37 64 63,7 85 39 63,5 60,8 83 37	65,5 64,5 83 43 65 64,5 78 43 68 64,9 83 49	62 61,9 85 37 63,5 60,81 83 39 60 60,47 73 37
Метастазы, n (%): Metastases, n (%): лимфатические узлы lymph nodes легкие laung печень liver кости bones головной мозг brain поджелудочная железа pancreas надпочечники adrenal glands	136 (87,18) 44 (28,2) 38 (24,36) 10 (6,41) 6 (3,85) 2 (1,28) 1 (0,64)	59 (84,3) 27 (38,5) 21 (30) 7 (10) 5 (7,1) 1 (1,4) 1 (1,4)	77 (89,5) 17 (19,7) 17 (19,7) 3 (3,5) 1 (0,64) 1 (1,1) 0
Эзофагэктомия, n (%) Esophagectomy, n (%)	3 (1,62)	0	3 (3,5)
Стентирование, n (%) Stenting, n (%)	37 (23,72)	23 (32,8)	14 (16,2)

Примечание. Здесь и в табл. 2: TP – паклитаксел + карбоплатин; mDCF – доцетаксел + цисплатин + лейковорин + 5-фторурацил.
Note. Here and in Table 2: TP – paclitaxel + carboplatin; mDCF – docetaxel + cisplatin + leucovorin + 5-fluorouracil.

лимфатических узлов в 77 (89,5 %) наблюдениях, легких — в 17 (19,7 %), печени — в 17 (19,7 %), костях скелета — в 3 (3,5 %), в 1 (1,1 %) случае — поражение поджелудочной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы токсические осложнения терапии обеими комбинациями препаратов (ТР и mDCF) (табл. 2).

При использовании комбинации ТР наблюдались следующие осложнения: астенический синдром — у 64 (91,4 %), полинейропатия — у 5 (7,1 %), снижение массы тела — у 16 (22,8 %) пациентов; гематологические осложнения: нейтропения — у 10 (14,3 %), анемия — у 47 (67,4 %), тромбоцитопения — у 3 (4,3 %) пациентов; желудочно-кишечные: тошнота — у 22 (31,4 %), рвота — у 1 (1,4 %), диарея — у 9 (12,8 %) пациентов. К прочим осложнениям отнесли стоматит и отеки нижних конечностей — по 6 (8,6 %) наблюдений.

При терапии комбинацией mDCF зафиксированы следующие токсические осложнения: астенический синдром — у 74 (86 %), полинейропатия — у 11 (12,7 %),

снижение массы тела — у 23 (26,7 %) пациентов; гематологические осложнения: нейтропения — у 21 (24,4 %), анемия — у 38 (44,2 %), тромбоцитопения — у 3 (3,5 %) пациентов; желудочно-кишечные: тошнота — у 13 (15,1 %), рвота — у 2 (2,3 %), диарея — у 10 (10,6 %) пациентов; гепатотоксичность наблюдалась у 4 (4,6 %) пациентов; стоматит выявлен у 4 (4,6 %), отеки нижних конечностей — у 15 (17,4 %).

При сравнении осложнений комбинаций химиотерапии ТР и mDCF отмечено, что при 3-компонентной комбинации (mDCF) гематогенные (нейтропения) и негематогенные (потеря веса, отеки нижних конечностей) осложнения наблюдались чаще, чем в группе 2-компонентной терапии (ТР).

Одним из осложнений у пациентов с метастатическим и местно-распространенным плоскоклеточным раком пищевода является дисфагия, которая усиливается по мере прогрессирования заболевания. Особенно критична дисфагия III и IV степени, когда затруднено адекватное питание пациента и, соответственно, выполнение консервативного лечения (химио-, лучевая терапия). В короткие сроки восстановить проходимость

Таблица 2. Токсические осложнения

Table 2. Toxic complications

Проявления токсичности Toxic signs	Все пациенты (n = 156) Common data (n = 156)	Группа ТР (n = 70) TR group (n = 70)	Группа mDCF (n = 86) mDCF group (n = 86)
Астения Asthenia	138 (88,46)	64 (91,4)	74 (86)
Полинейропатия Polyneuropathy	16 (10,26)	5 (7,1)	11 (12,7)
Потеря веса Weight loss	39 (25)	16 (22,8)	23 (26,7)
Гематологические: Hematological:			
нейтропения neutropenia	31 (19,87)	10 (14,3)	21 (24,4)
анемия anemia	85 (54,49)	47 (67,1)	38 (44,2)
тромбоцитопения thrombocytopenia	6 (3,85)	3 (4,3)	3 (3,5)
Желудочно-кишечные Gastrointestinal			
тошнота nausea	35 (22,44)	22 (31,4)	13 (15,1)
рвота vomiting	3 (1,92)	1 (1,4)	2 (2,3)
диарея diarrhea	19 (12,18)	9 (12,8)	10 (10,6)
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	4 (2,56)	—	4 (4,6)
Другие явления: Other:			
стоматит stomatitis	10 (6,41)	6 (8,6)	4 (4,6)
отеки нижних конечностей lower limb edema	21 (13,46)	6 (8,6)	15 (17,4)

пищевода возможно с помощью такого метода устранения дисфагии, как стентирование пищевода саморасширяющимися стентами. Метод является простым, малоинвазивным, относительно безопасным и широкодоступным и позволяет улучшить качество жизни больных, особенно в случае плохого общего состояния. Успешное купирование дисфагии после стентирования наблюдается более чем в 80 % случаев [13, 22–22].

В нашем исследовании стентирование пищевода при выраженной дисфагии (III, IV степени) было выполнено 37 (23,7 %) из 156 пациентов. В 23 (32,8 %) случаях у пациентов, получавших комбинацию препаратов TR, и в 14 (14,2 %) случаях у пациентов группы mDCF.

На сегодняшний день обе схемы, несмотря на токсические эффекты, считают безопасными и назначают наиболее часто при местно-распространенной и диссеминированной формах плоскоклеточного рака пищевода.

Однако следует отметить, что оценка эффективности различных режимов химиотерапии у этой кате-

гории пациентов затруднена в связи с отсутствием рандомизированных исследований при плоскоклеточном раке пищевода [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с местно-распространенной и диссеминированной формами плоскоклеточного рака пищевода по схемам TR и mDCF. При обеих схемах терапии наблюдались явления токсичности. Гематогенные и негематогенные осложнения чаще отмечали при терапии 3-компонентной комбинацией в сравнении с 2-компонентной. Тем не менее на сегодняшний день обе схемы считаются безопасными и наиболее часто назначаются при местно-распространенной и диссеминированной формах плоскоклеточного рака пищевода. Для оценки эффективности различных режимов химиотерапии у этой категории пациентов необходимы рандомизированные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Petrillo A., Smyth E.C. Immunotherapy for squamous esophageal cancer: a review. *J Pers Med* 2022;12(6):862. DOI: 10.3390/jpm12060862
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. 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
3. Дворецкий С.Ю. Современная стратегия лечения рака пищевода Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2016;175(4):102–7. Dvoretzky S.Y. Modern strategy for the treatment of esophageal cancer *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* = *Grekov's Bulletin of Surgery* 2016;175(4):102–7. (In Russ.).
4. Abbas G., Krasna M. Overview of esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6(2):131–6. DOI: 10.21037/acs.2017.03.05
5. Wong M.C.S., Hamilton W., Whiteman D.C. et al. Global incidence and mortality of oesophageal cancer and their correlation with socioeconomic indicators temporal patterns and trends in 41 countries. *Sci Rep* 2018;8(1):4522. DOI: 10.1038/s41598-018-19819-8
6. Jaffe D.H., Gricar J., DeCongelio M., Mackie D.S. A global perspective in second-line treatment patterns for patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Thorac Cancer* 2022;13(9):1240–57. DOI: 10.1111/1759-7714.14334
7. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2013;19(34):5598–606. DOI: 10.3748/wjg.v19.i34.5598
8. Онкология: национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с. Oncology: national guidelines. Ed. by V.I. Chissov, M.I. Davydov. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 1072 p. (In Russ.).
9. Kaupila J.H., Mattsson F., Brusselaers N., Lagergren J. Prognosis of oesophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma following surgery and no surgery in a nationwide Swedish cohort study. *BMJ Open* 2018;8(5):e021495. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021495
10. Yang Y., Jia J., Sun Z. et al. Association between multiple lines of active therapy and prognosis in esophageal squamous cell carcinoma cancer management and research. *Cancer Manag Res* 2020;12:2177–84. DOI: 10.2147/CMAR.S242780
11. Noone A.M., Cronin K.A., Altekruse S.F. et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the surveillance epidemiology and end results program, 1992–2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(4):632–41. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0520
12. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
13. Dubez A., Watson T.J., Raymond D.P. et al. Esophageal stenting for malignant and benign disease: 133 cases on a thoracic surgical service. *Ann Thorac Surg* 2011;92(6):2028–32; discussion 2032–3. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.033
14. Thomson I.G., Smithers B.M., Gotley D.C. et al. Thoracoscopic-assisted esophagectomy for esophageal cancer: analysis of patterns and prognostic factors for recurrence. *Ann Surg* 2010;252(2):281–91. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e909a2
15. Lordick F., Mariette C., Haustermans K. et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl S5):v50–v7.
16. NCCN Guidelines for Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf (Date of assess 29.12.2022).
17. Kitagawa Y., Uno T., Oyama T. et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2. *Esophagus* 2019;16(1):25–43. DOI: 10.1007/s10388-018-0642-8
18. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Покатаев И.А. и др. Иммуно-терапия опухолей желудочно-кишечного тракта (рак пищевода, желудка и толстой кишки). Практическая онкология 2024;25(3):196–222.
19. Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Pokataev I.A. et al. Immunotherapy of gastrointestinal malignancies (gastroesophageal and colorectal carcinoma). *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2024;25(3):196–222. (In Russ.).
20. Xu J., Bai Y., Li E. et al. Efficacy and safety of chemotherapy regimens for first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma in Asia: a systematic review. *Exp Rev Anticancer Therapy* 2022;22(9):981–98. DOI: 10.1080/14737140.2022.2110470
21. Napier K.J., Scheerer M., Misra S. Esophageal cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6(5):112–20. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i5.112
22. Ghazanfar S., Qureshi S., Tariq F. et al. Palliative management of irresectable carcinoma esophagus using selfexpandable metallic stent (SEMS). *J Pak Med Assoc* 2009;59(7):437–40.

22. Mohapatra S., Santharaman A., Gomez K. et al. Optimal management of dysphagia in patients with inoperable esophageal cancer: current perspectives. *Cancer Manag Res* 2022;14:3281–91. DOI: 10.2147/CMAR.S362666
23. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):110–29. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1-1-12
- Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M. et al. Practical guidelines for the drug treatment of cancer of the esophagus and esophageal-gastric junction. Practical recommendations of RUSSCO, part 1.1. *Zlokachestvennie opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(3s2):110–29. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1-1-12

ORCID автора / ORCID of author

В.В. Соколовский / V.V. Sokolovskiy: <https://orcid.org/0000-0003-0704-2265>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено комитетом по биоэтике ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the ethics committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). The study was retrospective.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-53-64>

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА И АНТИ-ВСМА CAR-T-ТЕРАПИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.П. Фаенко, Г.А. Дудина, Ч.К. Мабудзаде*ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1***Контакты:** Александр Павлович Фаенко a.fenko@mknc.ru

В настоящее время достигнут значительный прогресс в лечении множественной миеломы (ММ), что привело к улучшению клинических исходов заболевания. Однако, несмотря на успехи традиционных методов, таких как хирургия, радиотерапия и химиотерапия, проблема полного излечения пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ остается актуальной. Перспективным методом терапии является использование Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T). Метод продемонстрировал эффективность у пациентов с резистентными В-клеточными опухолями и активно исследуется для лечения ММ. Особое внимание уделяется антигену созревания В-клеток (BCMA) как перспективной мишени для CAR-T-терапии при ММ.

Цель работы — анализ современного состояния анти-BCMA CAR-T-терапии при ММ, включая аспекты производства, доклинические и клинические испытания, а также изучение связанных с терапией токсичности и рецидивов.

Проведен поиск данных в специализированных медицинских базах PubMed, Scopus, Web of Science, Frontiers, Google Scholar за период с 1974 по 2024 г. Проанализированы современные достижения в области CAR-T-терапии ММ, производства и применения BCMA-CAR-T-клеток, а также ключевые проблемы, связанные с этой технологией. Полученные данные подтверждают значительный прогресс в оптимизации структуры CAR-T-клеток и совершенствовании производственных процессов, что делает терапию более доступной для клинического применения.

Ранние фазы исследований анти-BCMA CAR-T-терапии показывают обнадеживающие результаты, тем не менее остаются проблемы токсичности, недостаточного ответа у некоторых пациентов и др. Оптимизация структуры CAR и производственных технологий могут повысить эффективность и доступность CAR-T-клеточной терапии, что является ключевым направлением для дальнейших исследований.

Ключевые слова: CAR-T-терапия, BCMA, множественная миелома

Для цитирования: Фаенко А.П., Дудина Г.А., Мабудзаде Ч.К. Множественная миелома и анти-BCMA CAR-T-терапия: обзор литературы. MD-Onco 2024;4(4):53–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-53-64>

MULTIPLE MYELOMA AND ANTI-BCMA CAR-T THERAPY: A LITERATURE REVIEW

A.P. Faenko, G.A. Dudina, C.K. Mabudzade*A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; Bld. 1, 1 Novogireevskaya, Moscow 111123, Russia***Contacts:** Alexander Pavlovich Faenko a.fenko@mknc.ru

Significant progress has been made in the treatment of multiple myeloma (MM), leading to improved clinical outcomes. However, despite the success of traditional methods such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy, the challenge of fully curing patients with relapsed and refractory MM remains pressing. A promising therapeutic approach is the use of chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T), which has demonstrated efficacy in patients with resistant B-cell malignancies and is actively being studied for the treatment of MM. Special attention is being given to B-cell maturation antigen (BCMA) as a potential target for CAR-T therapy in MM.

The objective is to analyze the current state of anti-BCMA CAR-T therapy in MM, covering aspects of production, preclinical and clinical trials, as well as examining therapy-related toxicity and relapses.

Data analysis was conducted using specialized medical databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, Frontiers, and Google Scholar from 1974 to 2024. The article reviews latest achievements in CAR-T therapy for MM, current advances in the production and application of BCMA CAR T-cells, along with key challenges faced by this technology. The data obtained confirm significant progress in optimizing CAR T-cell structures and improving manufacturing processes, making the therapy more accessible for clinical use.

Although early-phase trials of anti-BCMA CAR-T therapy show promising results, challenges remain, such as toxicity and insufficient response in some patients. Optimization of CAR structure and manufacturing technologies may improve the efficacy and accessibility of CAR T-cell therapy, making it a key direction for future research.

Keywords: CAR-T therapy, BCMA, multiple myeloma

For citation: Faenko A.P., Dudina G.A., Mabudzade Ch.K. Multiple myeloma and anti-BCMA CAR-T therapy: a literature review. MD-Onco 2024;4(4):53–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-53-64>

ВВЕДЕНИЕ

Рост заболеваемости и связанной с ней смертности от злокачественных новообразований продолжает оставаться одной из ключевых проблем системы здравоохранения. По уровню смертности злокачественные новообразования занимают одно из ведущих мест, уступая лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы. При этом за последние десятилетия наблюдается постоянное увеличение числа случаев таких заболеваний, что можно объяснить ростом средней продолжительности жизни, изменениями в образе жизни населения и воздействием неблагоприятных экологических факторов, несмотря на большие успехи в диагностике и терапии [1].

При развитии диссеминированного опухолевого процесса традиционные методы лечения, включая хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию, показывают низкую эффективность. Дефекты или изменения в иммунной системе, возникающие в процессе канцерогенеза, давно стали предметом крупных исследований. Это привело к разработке новых терапевтических подходов (например, адоптивной клеточной иммунотерапии), которые повышают способность иммунной системы бороться с опухолевыми клетками, модулируя способность иммунных клеток [2]. Клеточная терапия химерным рецептором антигена (chimeric antigen receptor, CAR) как форма адоптивной клеточной терапии продемонстрировала значительные перспективы в лечении рака, что подтверждает ее одобрение Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA). CAR является искусственно созданным рецептором, который может быть генетически сконструирован и передан Т-клеткам (CAR-T-клетка), тем самым позволяя последним непосредственно идентифицировать специфические опухолеассоциированные антигены независимо от молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов [2, 3].

В настоящее время существует 6 коммерческих препаратов CAR-T, которые были одобрены FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения в США и Европе рецидивирующих или рефрактерных форм таких заболеваний, как В-клеточный острый лейкоз, диффузная В-крупноклеточная лимфома, мантийноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, множественная миелома (ММ) и хронический лимфоцитарный лейкоз [4]. Так, одобрение CAR-

Т-терапии, нацеленной на антиген созревания В-клеток (B-cell maturation antigen, BCMA), с применением idecabtagene (ide-cel) и ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) привело к достижению общего ответа у 73–97 % пациентов с ММ и рефрактерностью к предыдущим линиям терапии [5].

BCMA

BCMA (также CD269, или TNFRFS17) относится к антигенам, широко экспрессирующимся на нормальных и клональных плазмобластах и плазматических клетках, причем экспрессия на клетках опухолевого происхождения более выражена [6–8]. Являясь одним из антигенов семейства факторов некроза опухоли, BCMA играет одну из ключевых ролей в дифференцировке и выживании клеток, в которых экспрессируется, а его более высокая экспрессия ассоциирована с прогрессированием плазмоклеточной дискразии и плохим прогнозом [9–11]. BCMA взаимодействует с 2 лигандовыми агонистами — лигандом, индуцирующим пролиферацию (proliferation-inducing ligand, APRIL), и фактором активации В-лимфоцитов (B cell activating factor, BAFF), которые преимущественно секретируются стромальными клетками костного мозга, остеокластами и макрофагами в паракринной манере. APRIL имеет гораздо более высокую аффинность к BCMA по сравнению с BAFF и связывается также с активационным трансмембранным модификатором кальция, интерактором лигандов циклофилина (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor, TACI), в то время как BAFF в большей степени связывается с BAFF-R [12]. Поэтому APRIL более специфичен к плазматическим клеткам и связан с более выраженными патофизиологическими эффектами. Клеточные линии ММ значительно снижали рост при ксенотрансплантации мышам с дефицитом APRIL [13]. У больных ММ уровни APRIL и BAFF в сыворотке в среднем в 5 раз выше по сравнению со здоровыми лицами контрольных групп, и концентрация лигандов возрастает с прогрессированием заболевания. Клетки ММ могут стимулировать остеокласты к выработке большего количества APRIL, что способствует образованию иммунодепрессивной микросреды костного мозга. Предполагается, что добавление моноклональных антител, блокирующих APRIL, к BCMA-ориентированным видам иммунотерапии может преодолеть иммунодепрессивное влияние клеток ММ и повысить эффективность антителозависимой клеточной цитотоксичности против клеток ММ [10, 14].

В настоящее время доступны 3 различные терапевтические стратегии анти-BCMA, которые используются в лечении MM: конъюгаты антитела с лекарственным средством, биспецифические активаторы Т-клеток (bispecific T cell engager, BiTE) и модифицированные CAR Т-клеточные варианты терапии [15].

ОРГАНИЗАЦИЯ ХИМЕРНОГО АНТИГЕННОГО РЕЦЕПТОРА

Со структурной точки зрения CAR обычно делят на 4 ключевых домена, или компонента, каждый из которых играет определенную роль в идентификации целевого антигена (рис. 1) [16]:

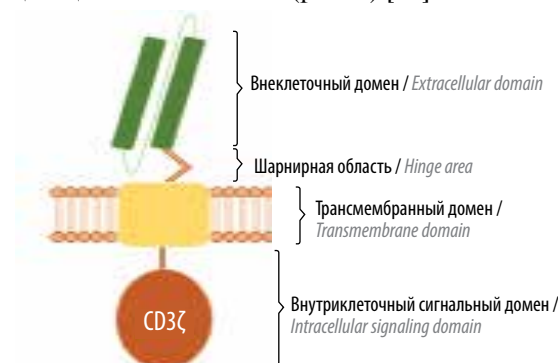


Рис. 1. Структура химерного антигенного рецептора

Fig. 1. The structure of the chimeric antigenic receptor

- внеклеточный домен, отвечающий за связывание с антигеном;
- шарнирная область, которая вместе с внеклеточным доменом образует эктодомен;
- трансмембранный домен;
- внутриклеточный сигнальный домен, также называемый эндодоменом.

Внеклеточный домен CAR предназначен для идентификации и связывания с целевым антигеном, что определяет основную специфичность рецептора. Чаще

всего этот домен образуется из вариабельных фрагментов тяжелых (VH) и легких (VL) цепей моноклональных антител, обычно мышинового происхождения. Эти цепи соединяются гибким линкером, образуя вариабельный фрагмент одиночной цепи (scFv), который обеспечивает способность CAR распознавать внеклеточные антигены. В случае MM основным антигеном является BCMA, однако клетки миеломы экспрессируют и другие антигены, такие как GPCR5, CD38, FcRH5, что позволяет разработать CAR, нацеленные на эти структуры [16].

Шарнирная область, часто называемая «спейсером», играет роль соединителя между scFv-доменом и трансмембранной частью. Эта область придает гибкость рецептору, что облегчает доступ к антигену и обеспечивает эффективное взаимодействие с эпитопом. Длина шарнирной области напрямую влияет на подвижность CAR, повышая гибкость молекулы при более длинных шарнирах [17].

Трансмембранный домен фиксирует CAR в мембране Т-клеток, обеспечивая его структурную целостность и закрепление. Хотя эта часть рецептора менее изучена, она играет ключевую роль в стабильности CAR и его функциональной активности благодаря своей гидрофобной α -спирали [18].

Внутриклеточный сигнальный домен представляет собой завершающую часть CAR, которая обеспечивает передачу сигнала внутрь клетки при взаимодействии с антигеном. Обычно он включает последовательности CD3 ζ , содержащие мотивы активации иммунорецепторов, основанные на тирозине (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM). При активации CAR эти мотивы фосфорилируются, что запускает внутриклеточный сигнальный каскад [19].

CAR-Т-клетки делят на 5 поколений в зависимости от наличия костимулирующих рецепторов на поверхности модифицированных Т-лимфоцитов (рис. 2).

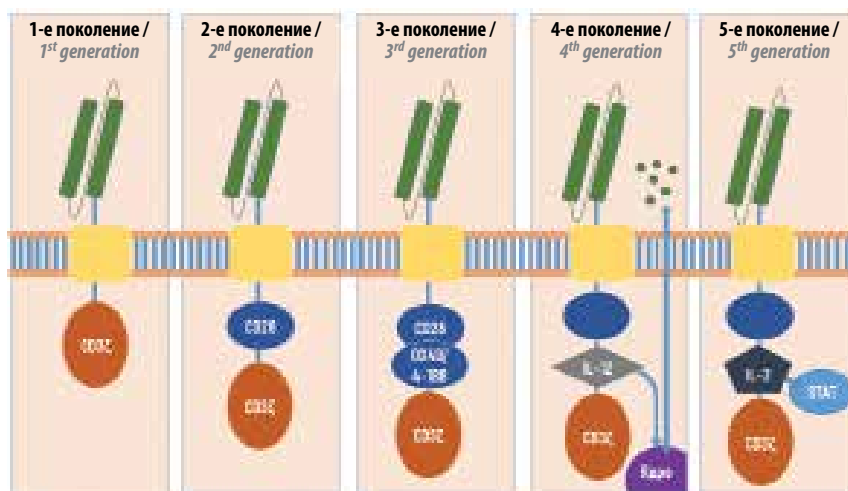


Рис. 2. Эволюция химерных антигенных рецепторов

Fig. 2. Evolution of chimeric antigenic receptors

CAR-T-клетки 1-го поколения имеют гибридные рецепторы, включающие внеклеточный одноцепочечный варибельный фрагмент (scFv), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен, который отвечает за активацию Т-клеток, в настоящий момент не используются в связи с низкой способностью к экспансии. CAR-T-клетки 2-го и 3-го поколений включают 1 или 2 дополнительных внутриклеточных костимулирующих домена соответственно. Предполагают, что наличие 2 костимулирующих доменов способствует лучшей пролиферации CAR-T-клеток с дальнейшей их дифференцировкой в Т-клетки памяти. CAR-T-клетки 4-го поколения представляют собой усовершенствованную версию 2-го поколения и содержат дополнительные гены, кодирующие цитокины, такие как интерлейкины (IL) 2, IL-12 или IL-15. Данная модификация способствует дополнительному усилению пролиферации и функциональной активности CAR-T-клеток. CAR-T-клетки 5-го поколения также основаны на принципах 2-го поколения, однако имеют дополнительный цитоплазматический домен из IL-2R β с мотивом для связывания STAT3/5. Они разрабатываются с целью повышения безопасности и минимизации нежелательных эффектов, таких как внеопухолевая активность, за счет возможности отключения части их активности [5].

ЦИКЛ ПРОИЗВОДСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ CAR-T-КЛЕТОК

Существуют 2 подхода к CAR-T-терапии *ex vivo*: аутологичный и аллогенный. При аутологичной терапии используют собственные Т-клетки пациента для обнаружения опухолеассоциированных антигенов на поверхности неопластических клеток, что позволяет осуществлять прицельную атаку на опухоль. При аллогенном подходе применяют Т-клетки от здоровых доноров, что устраняет необходимость в клеточном материале пациента, однако возникает риск развития реакции «трансплантат против хозяина» из-за использования донорских модифицированных клеток.

Несмотря на различия в конструкции и опухоле-специфичных внеклеточных доменах, общий процесс производства CAR-T-клеток остается стандартным и представляет собой многоступенчатый процесс, который занимает от 1 до 3 нед [20].

На 1-м этапе происходит сбор и выделение мононуклеарных клеток периферической крови, что может быть выполнено либо через лейкоцитаферез на аппаратах для сепарации компонентов крови, либо с использованием центрифугирования цельной крови в градиенте плотности с помощью раствора фиколла [20]. Затем клеточный продукт афереза может быть подвергнут криоконсервации или сразу использован для создания CAR-T-клеток. Криоконсервация позволяет более гибко планировать проведение терапии, что часто используется в промышленных продуктах

CAR-T, однако она может сопровождаться снижением клеточной массы вследствие процедуры заморозки.

Вторым этапом является активация Т-клеток. Экспансия Т-лимфоцитов *ex vivo* требует непрерывной и адекватной активации в течение 48 ч. Для активации Т-клеток необходим специфический первичный сигнал через Т-клеточный рецептор (первый коактивационный путь), а также костимулирующие сигналы, такие как CD28, 4-1BB или OX40 (2-й коактивационный путь). Активацию чаще всего проводят с использованием пластинчатых, наноматричных или связанных с гранулами активирующих анти-CD3 и анти-CD28-антител [21].

На 3-м этапе активированные Т-клетки подвергаются генетической модификации для введения CAR (трансдукции), что может быть выполнено с использованием вирусных или невирусных методов. Обычно конструкция CAR кодируется ДНК и интегрируется в геном Т-клеток, что обеспечивает стабильную и длительную экспрессию. В ряде случаев применяются РНК-конструкции, которые обеспечивают временную экспрессию, как правило до 1 нед, и могут быть использованы для снижения токсичности [20]. Вирусные методы, преимущественно с использованием лентивирусных [22, 23] или γ -ретровирусных векторов [24, 25], наиболее распространены в производстве CAR-T-клеток благодаря высокой эффективности трансдукции, хотя они и являются дорогостоящими. Невирусные векторы, такие как транспозонные плазмиды [26, 27], предлагают альтернативный подход с меньшими затратами, особенно в исследованиях массового производства CAR-T-клеток.

На 4-м этапе проводят дальнейшую экспансию клеток с целью увеличения количества CAR-T-клеток. Данный процесс осуществляется в закрытых культуральных системах, таких как культуральные пакеты (35 %), Т-колбы (22 %) или биореакторы (43 %), в течение 7–11 дней [28]. С течением времени методики перешли от ручного статического культивирования к использованию автоматизированных закрытых биореакторов, например CliniMACS Prodigy [29]. В процессе экспансии образуется смешанный продукт, содержащий как CAR-T-клетки, так и клетки без CAR с переменным соотношением CD4- и CD8-Т-клеток. Полученные клетки могут иметь эффекторный, недифференцированный фенотип или фенотип памяти в зависимости от исходного материала.

Наконец, на 5-м этапе производства выполняются соответствующие контрольные анализы (иммунологический, микробиологический и характеристический), чтобы классифицировать продукт как пригодный для клинического применения в соответствии с надлежащей производственной практикой (good manufacturing practice, GMP) [30], и после контрольной оценки клеточный продукт вводят пациенту.

В течение периода производства пациенту проводят лимфодеплецию с использованием химиотерапевтических агентов, таких как циклофосфамид и флударабин. Этот подход способствует увеличению продолжительности терапевтического ответа за счет улучшения экспансии вводимых CAR-T-клеток *in vivo*, а также устранения Т-регуляторных клеток, которые могут снижать эффективность лечения [31].

Существует 2 подхода к производству CAR-T-клеток: промышленный и академический. Промышленный подход подразумевает выделение лейкоцитов у пациента в медицинских учреждениях с последующей передачей клеточного материала на централизованные производственные площадки крупных фармацевтических компаний, например Bristol-Myers Squibb (ide-cel) или Legend Biotech (cilta-cel). После завершения производства готовый CAR-T-продукт возвращается в медицинское учреждение для инфузии пациенту.

В академической модели весь процесс, включая сбор клеток и их производство, осуществляется в рамках одного медицинского учреждения. Это требует наличия сертифицированной лаборатории и позволяет создавать персонифицированные клеточные продукты после проведения всех необходимых регулирующих органов.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ CAR-T-ТЕРАПИИ

Одними из ранних и специфических осложнений, связанных с терапией CAR-T-клетками, являются синдром высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS) и нейротоксичность, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).

Синдром высвобождения цитокинов развивается в результате активации CAR-T-клеток, которые, взаимодействуя с целевым антигеном, начинают активно размножаться и продуцировать цитокины и цитотоксические молекулы, вызывающие уничтожение опухолевых клеток. Разрушенные клетки высвобождают цитокины в кровотоке, включая интерферон γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IL-10 и IL-6 [32]. Высокие уровни цитокинов вызывают системное воспаление, известное как «цитокиновый шторм», приводящее к повышенной проницаемости сосудов, задержке жидкости, вазодилатации и снижению сердечного выброса [33]. В редких случаях тяжелый CRS может перерасти в гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или синдром активации макрофагов.

Основные симптомы CRS включают лихорадку, гипотензию и гипоксию. Лихорадка является первым сигналом начала CRS, и пациентам необходимо срочно обратиться в больницу при ее появлении, так как другие симптомы могут быстро прогрессировать. CRS может имитировать сепсис, поэтому важно учитывать

возможность инфекции, особенно у пациентов с нейтропенией после химиотерапии [34]. Для стандартизации оценки тяжести CRS во всех учреждениях как для клинических испытаний, так и для оценки токсичности у пациентов, получающих коммерческие препараты, Американское общество трансплантации крови и костного мозга (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASBMT) опубликовало согласованную оценку CRS (табл. 1) и ICANS (табл. 2) [35].

Синдром высвобождения цитокинов обычно развивается в течение 1-й недели после инфузии CAR-T-клеток (в среднем на 2-й или 3-й день после старта терапии), средняя продолжительность — 7–8 дней. CRS при применении CAR-T-терапии к BCMA на примере ide-cel наблюдали у 84 % пациентов, в основном I или II степени (только у 5 % пациентов CRS был III или IV степени) [36], при использовании cilta-cel CRS встречался у 95 % пациентов и только в 4 % случаев был III–IV степени [37]. Для предотвращения осложнений важно информировать пациентов о возможных симптомах CRS и необходимости быть под наблюдением в течение 4 нед после терапии [38].

Раннее начало CRS и высокая опухолевая нагрузка являются факторами риска тяжелой нейротоксичности [34]. Прогностические биомаркеры, такие как уровни С-реактивного белка, ферритина и цитокинов, помогают выявить пациентов с высоким риском осложнений [39].

Неврологические осложнения (ICANS) при CAR-T-клеточной терапии могут проявляться спутанностью сознания, возбуждением, бредом, а в тяжелых случаях — афазией, судорогами и отеком мозга [34]. Ранние признаки включают нарушения речи, почерка и снижение внимания [32].

Начало неврологических осложнений варьирует: они могут возникнуть через 4–6 дней и длиться 14–17 дней. Нейротоксичность при применении ide-cel наблюдалась у 18 % пациентов и только у 3 % была III степени и выше [36], при cilta-cel имела место у 21 % пациентов, при этом у 9 % — III степени и выше [37]. Неврологические симптомы могут проявляться в 2 фазы. Первая фаза обычно совпадает с CRS, при этом часто наблюдается ответ на анти-IL-6 терапию. После окончания CRS неврологические симптомы не снимаются этой терапией, и их точная причина остается неизвестной.

Неврологические симптомы, обусловленные терапией иммунными эффекторными клетками, обозначаются как ICAN согласно рекомендациям ASBMT. Оценка ICAN включает: 1) шкалу энцефалопатии, схожую с CARTOX-10; 2) оценку уровня сознания; 3) наличие судорог; 4) двигательные нарушения или парепарез; 5) признаки повышенного внутричерепного давления или отека мозга. Окончательный балл ICANS определяется по самому тяжелому проявлению (см. табл. 2) [35].

Таблица 1. Оценка ASBMT синдрома высвобождения цитокинов^a (адаптировано из [35])Table 1. ASBMT cytokine release syndrome consensus grading^a (adapted from [35])

Симптом CRS CRS symptom	I степень Grade 1	II степень Grade 2	III степень Grade 3	IV степень Grade 4
Лихорадка ^b Fever ^b	≥38 °C	≥38 °C	≥38 °C	≥38 °C
и ^c and ^c				
Артериальная гипотензия Hypotension	Нет None	Не требует применения вазопрессоров Not requiring vasopressors	Требуется один вазопрессор с вазопрессином или без него Requiring a vasopressor with or without vasopressin	Требуется применение нескольких вазопрессоров (исключая вазопрессин) Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
и/или ^c and/or ^c				
Гипоксия Hypoxia	Нет None	Требуется малопоточная назальная канюля ^d или продувка Requiring low-flow nasal cannula ^d or blow-by	Требуется высокоточная назальная канюля, лицевая маска, маска без ребризера или маска Вентури Requiring high-flow nasal cannula, facemask, nonrebreather mask, or Venturi mask	Требуется положительное давление (например, СРАР, BiPAP, интубация и искусственная вентиляция легких) Requiring positive pressure (e. g., CPAP, BiPAP, intubation and mechanical ventilation)

^aОрганная токсичность, связанная с CRS, может быть классифицирована в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений версии 5.0, но они не влияют на оценку CRS.

^bЛихорадка определяется как температура тела ≥38 °C, не связанная с какой-либо другой причиной. У пациентов, перенесших CRS, а затем получающих жаропонижающие средства или антицитокиновую терапию, такую как тоцилизумаб или стероиды, лихорадку больше не учитывают при оценке тяжести последующего CRS. В этом случае оценка CRS определяется артериальной гипотензией и/или гипоксией.

^cСтепень выраженности CRS определяется более тяжелым проявлением: артериальной гипотензией или гипоксией, не обусловленными какой-либо другой причиной. Например, при температуре 39,5 °C, артериальной гипотензии, требующей применения 1 вазопрессора, и гипоксии, требующей введения малопоточной назальной канюли, констатируют III степень CRS.

^dМалопоточная назальная канюля определяется как канюля с подачей кислорода со скоростью ≤6 л/мин. Малопоточная канюля также включает подачу кислорода вдвоем, иногда используемую в педиатрии. Высокоточная назальная канюля определяется как канюля с подачей кислорода со скоростью >6 л/мин.

Примечание. ASBMT — Американское общество трансплантации крови и костного мозга; CRS — синдром высвобождения цитокинов; СРАР — постоянное положительное давление в дыхательных путях; BiPAP — двухуровневое положительное давление в дыхательных путях.

^aOrgan toxicities associated with CRS may be graded according to CTCAE v5.0 but they do not influence CRS grading.

^bFever is defined as temperature ≥38 °C not attributable to any other cause. In patients who have CRS then receive antipyretic or anticytokine therapy such as tocilizumab or steroids, fever is no longer required to grade subsequent CRS severity. In this case, CRS grading is driven by hypotension and/or hypoxia.

^cCRS grade is determined by the more severe event: hypotension or hypoxia not attributable to any other cause. For example, in case of temperature of 39.5 °C, hypotension requiring 1 vasopressor, and hypoxia requiring low-flow nasal cannula CRS classified as grade 3.

^dLow-flow nasal cannula is defined as oxygen delivered at ≤6 L/minute. Low flow also includes blow-by oxygen delivery, sometimes used in pediatrics. High-flow nasal cannula is defined as oxygen delivered at >6 L/minute.

Note. ASBMT — American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation; CRS — cytokine release syndrome; CPAP — constant positive airway pressure; BiPAP — two-level positive airway pressure.

Другие долгосрочные эффекты CAR-T-клеточной терапии включают В-клеточную аплазию с гипогаммаглобулинемией и цитопению, увеличивающие риск развития инфекций. Анти-BCMA CAR-T-клеточная терапия уничтожает как злокачественные, так и нормальные плазматические клетки, вызывает тяжелую гипогаммаглобулинемию. Пациентам может потребоваться ежемесячное введение иммуноглобулина G [40]. Также рекомендуется вакцинация против сезонного гриппа для обеспечения частичной защиты [41].

Лимфодеплетирующая химиотерапия, включая применение циклофосфида и флударабина, может вызывать длительные цитопении. Иммуноопосредованная панцитопения и низкий уровень CD4 также повышают риск оппортунистических инфекций, таких как пневмоцистная пневмония и цитомегаловирусная инфекция, в связи с чем рекомендуется профилактика до нормализации уровня CD4, а также противомикробная профилактика, аналогичная той, что применяется у пациентов с ослабленным иммунитетом [41].

Таблица 2. Оценка неврологических осложнений (ICANS) ASBMT (адаптировано из [35])

Table 2. ASBMT ICANS consensus grading for adults (adapted from [35])

Область нейротоксичности Neurotoxicity domain	I степень Grade 1	II степень Grade 2	III степень Grade 3	IV степень Grade 4
Оценка ICE ^a ICE score ^a	7–9	3–6	0–2	0 (пациент не приходит в себя и не может выполнять ICE) 0 (patient is unarousable and unable to perform ICE)
Пониженный уровень сознания ^b Depressed level of consciousness ^b	Пробуждается спонтанно Awakens spontaneously	Пробуждается на голос Awakens to voice	Пробуждается только от раздражителя Awakens only to tactile stimulus	Пациент не способен возбудиться или для пробуждения ему требуются энергичные или повторяющиеся тактильные стимулы; ступор или кома Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse; stupor or coma
Судороги Seizure	n. a.	n. a.	Любой клинический приступ, очаговый или генерализованный, который быстро проходит, или неконвульсивные приступы на ЭЭГ, которые проходят после вмешательства Any clinical seizure focal or generalized that resolves rapidly or nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Опасные для жизни длительные припадки (>5 мин) или повторяющиеся клинические либо электрические припадки без возврата к исходному уровню в промежутках между ними Life-threatening prolonged seizure (>5 min), or repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between
Двигательные показатели ^c Motor findings ^c	n. a.	n. a.	n. a.	Глубокая очаговая двигательная слабость, такая как гемипарез или парепарез Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Повышенное внутричерепное давление/отек головного мозга Elevated intracranial pressure/cerebral edema	n. a.	n. a.	Фокальный/локальный отек при нейровизуализации ^d Focal/local edema on neuroimaging ^d	Диффузный отек головного мозга при нейровизуализации; децеребрация или декорткация позы; или паралич VI черепного нерва; или отек сосочка; или триада Кушинга Diffuse cerebral edema on neuroimaging; decerebrate or decorticate posturing; or cranial nerve VI palsy; or papilledema; or Cushings triad

^aПри оценке ICE 0 может быть установлена III степень ICAN, если пациент бодрствует с глобальной афазией. Но при оценке ICE 0 может быть установлена IV степень ICAN, если пациент не приходит в себя.

^bПодавленный уровень сознания не должен быть обусловлен никакими другими причинами (например, отсутствием седативных препаратов).

^cТремор и миоклонус, связанные с терапией иммунными эффекторными клетками, могут классифицироваться в соответствии с CTCAE версии 5.0, но они не влияют на оценку ICAN.

^dВнутричерепное кровоизлияние с сопутствующим отеком или без него не считается признаком нейротоксичности и исключается из классификации ICANS. Ее можно классифицировать в соответствии с общепринятыми терминологическими критериями для нежелательных явлений версии 5.0.

Примечание. ASBMT — Американское общество трансплантации крови и костного мозга; ICANS — синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками; ICE — энцефалопатия, связанная с иммунными эффекторными клетками; ЭЭГ — электроэнцефалограмма; n. a. — неприменимо. Степень ICANS определяется наиболее тяжелым событием (оценка ICE, уровень сознания, судороги, двигательные нарушения, повышенное внутричерепное давление/отек мозга), не связанным с какой-либо другой причиной. Например, при оценке ICE 3 и наличии у пациента генерализованного приступа устанавливают ICAN III степени.

^aWith an ICE score of 0, grade III ICANS may be identified if a patient awake with global aphasia, but in case of ICE score of 0 it may be classified as grade IC ICANS if a patient unarousable.

^bDepressed level of consciousness should be attributable to no other cause (e. g., no sedating medication).

^cTremors and myoclonus associated with immune effector cell therapies may be graded according to CTCAE v5.0, but they do not influence ICANS grading.

^dIntracranial hemorrhage with or without associated edema is not considered a neurotoxicity feature and is excluded from ICANS grading. It may be graded according to CTCAE v5.0.

Note. ASBMT — American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation; ICANS — immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICE — immune effector cell-associated encephalopathy; EEG — electroencephalogram, n. a. — not applicable. ICANS grade is determined by the most severe event (ICE score, level of consciousness, seizure, motor findings, raised intracranial pressure /cerebral edema) not attributable to any other cause; for example, in case of ICE score of 3 who has a generalized seizure is classified as grade 3 ICANS.

ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ВСМА-CAR-T

В исследовании G. Jiang и соавт. [42] изучали активность ВСМА-CAR-T *in vitro*. Высвобождение цитокинов в клетках ВСМА-CAR-T после стимуляции ВСМА-положительными по сравнению с отрицательными линиями миеломных клеток (U266/HL60) оценивали с помощью внутриклеточного окрашивания и проточной цитометрии. Краткосрочную цитотоксическую активность клеток CAR-T оценивали по высвобождению хрома-51, тогда как долгосрочную активность использовали при совместном культивировании (3 дня/раунд) при соотношении эффекторных/целевых клеток 1:1 и 1:4. Для оценки активации и истощения клеток CAR-T маркеры истощения оценивали с помощью проточной цитометрии. Стабильность проверяли путем сравнения этих оценок в различные временные точки: день 0, а также дни +14, +90 и +365-й криоконсервации. В результате эффективность уничтожения клеток U266 коррелировала с дозой CAR-T-клеток в классическом 4-часовом анализе высвобождения хрома. Не было выявлено значительных различий после криоконсервации в разные временные точки. С точки зрения сохранности функции ВСМА-CAR-T-клеток установлено, что они сохранили свою способность убивать все опухолевые клетки в течение 6 раундов совместного культивирования. ВСМА-CAR-T-клетки высвобождали большое количество цитокинов при стимуляции опухолевыми клетками. Не обнаружено существенной разницы в высвобождении цитокинов после криоконсервации. Согласно полученным результатам, ВСМА-CAR-T-клетки, изготовленные в условиях надлежащей производственной практики, продемонстрировали надежное и специфическое уничтожение целевых опухолевых клеток с высоким уровнем высвобождения цитокинов. Даже после 1 года криоконсервации цитотоксические функции сохранялись на том же уровне.

В обзоре, выполненном G. Roeh и соавт. [43], проанализирована 61 публикация, включающая данные 27 исследований (640 пациентов суммарно), где первичными конечными точками были токсичность и эффективность CAR-T-терапии при ММ. Эффективность оценивали как сумму показателей полного ответа и очень хорошего частичного ответа по критериям Международной группы по изучению множественной миеломы (International Myeloma Working Group, IMWG) (эта сумма обозначена как частота объективного ответа), в то время как вторичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). По результатам оценки безопасности терапии (639 пациентов), в 80,3 % случаев имел место CRS, в 14,1 % случаев — III степени тяжести и выше. Время развития CRS варьировало от 1 до 9 дней, а сам синдром мог сохраняться вплоть до 2 мес. Совокупная частота проявлений нейротоксичности составила 10,5 % со значительными различиями между различными исследованиями. Например, при использовании ide-cel 20,4 % пациен-

тов испытывали какие-либо неврологические симптомы, тогда как только у 1,8 % пациентов, получавших лечение cilta-cel, отмечена нейротоксичность. Более низкая скорость развития нейротоксичности наблюдалась в исследованиях, в которых использовались только анти-CD3-моноклональные антитела вместо анти-CD3/CD28 для обогащения/активации Т-клеток (4,9 % против 15,9 %, $p = 0,028$). Аналогичное наблюдение было сделано в исследованиях, в которых в качестве костимулирующей основы использовали CD28 вместо 4-1BB (3,4 % против 12,9 %, $p = 0,018$). Более высокая частота нейротоксичности отмечена в исследованиях, в которых медиана возраста пациентов составляла ≥ 60 лет (20,5 % против 6,4 %, $p = 0,0043$), и в исследованиях с медианой количества предыдущих линий терапии ≥ 5 (19,1 % против 2,8 %, $p < 0,0001$). Суммарно данные 630 пациентов были оценены на предмет клинического ответа. Объединенный показатель частоты объективного ответа составил 80,5 % со строгим полным ответом у 44,8 % пациентов.

Ответы наступали быстро — обычно в течение 1-го месяца после инфузии CAR-T-клеток. Несмотря на более высокую вероятность достижения глубокого ответа в исследованиях с участием пациентов, получавших меньше предварительного лечения (полная ремиссия — 57,6 %, $p = 0,011$), показатель строгого полного ответа 32,9 % был достигнут в исследованиях с медианой предшествующих линий терапии ≥ 5 . Что касается переменных, связанных с лечением, то превосходный показатель полной ремиссии в 71,9 % случаев был отмечен в исследованиях с доменом распознавания ВСМА, полученным от альпак/лам ($p < 0,0001$ по сравнению с их человеческими и мышинными аналогами). Ответы были обычно глубже в исследованиях, в которых применяли конструкцию анти-ВСМА-CAR, полученных от альпак/лам. Частота полных ремиссий составила всего 18 % в исследованиях, в которых использовали ретровирусный вектор вместо лентивирусного (50,6 %) для трансдукции CAR-T-клеток ($p = 0,015$).

Показатели ВБП были проанализированы у 551 пациента. Медиана ВБП пациентов, получавших активные дозы ВСМА-CAR-T-клеток, составила 12,2 мес, что выгодно отличается от ВБП 1,9 мес, наблюдаемой у пациентов, получавших неактивные дозы в исследованиях с повышением дозы (NCT02658929, NCT02546167, NCT02215967 и NCT03070327; отношение рисков (ОР) 0,14, $p < 0,0001$). В соответствии с превосходным уровнем клинического ответа пациенты, получавшие лечение лентивирусно трансдуцированными CAR-T-клетками, имели значительно более длительную ВБП, чем те, кто получал лечение ретровирусными конструкциями (12,8 мес против 4,3 мес; ОР 0,48; $p = 0,0065$). Несмотря на то что не было выявлено никакой разницы с точки зрения частоты объективного ответа, отмечена более короткая ВБП среди пациентов, получавших лечение ВСМА-CAR-T-клетками, содержащими

костимулирующий остов на основе CD28 (8,0 мес против 12,2 мес с костимулирующим доменом на основе 4-1BB). Однако эта разница не была статистически значимой (ОР 0,63; $p = 0,061$). Медиана ВБП в исследовании bb2121 составила 12,1 (8,8–12,3) мес, в исследовании cilta-cel была зарегистрирована медиана ВБП 19,9 мес. Показатели самой длительной ВБП установлены в исследованиях, в которых использовали конструкцию анти-BCMA-CAR, полученную от альпаки/ламы ($p = 0,0005$) [43].

Ide-cel (bb2121) представляет собой продукт на основе анти-BCMA-T-клеток, который изготавливается из аутологических Т-лимфоцитов. Данные клетки трансфицированы с помощью лентивирусного вектора, который обеспечивает экспрессию фрагмента мышино-го анти-BCMA, костимулирующего домена 4-1BB и мотивов активации CD3. Ide-cel эффективно убивает *in vitro* неопластические плазмоциты независимо от уровней экспрессии BCMA. Многоцентровое исследование фазы I (NCT02658929), оценивающее различные дозы bb2121 у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ, у которых не удалось провести хотя бы 3 линии терапии, показало частоту общего ответа 85 % с отрицательным статусом по минимальной остаточной болезни (МОБ) и медианой ВБП 11,8 мес. Профиль токсичности был аналогичен тому, что наблюдается при других видах CAR-T-клеточной терапии, и включал нейтропению, анемию, CRS и неврологическую токсичность [44]. Эти данные были подтверждены в клиническом исследовании фазы II KarMMa (NCT03361748) у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, где были зафиксированы показатели частоты объективного ответа 73 и 81,5 %, а медианы продолжительности ВБП – 8,8 и 11,3 мес в зависимости от дозы инфузировавшихся клеток. Отрицательный статус R был достигнут у 26 % всех пролеченных пациентов. Экспансия CAR-T-клеток происходила в среднем на 11-й день, причем более интенсивное увеличение количества клеток ассоциировалось с более глубокими терапевтическими ответами. CAR-T-клетки могут быть обнаружены в организме в период до 12 мес после инфузии [35].

Исследование KARMMA-2 (NCT03601078) представляет собой продолжающееся многокогортное клиническое испытание фазы II, направленное на оценку эффективности bb2121 у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ (когорта 1). В него включены группы пациентов с различным количеством предшествующих линий терапии и ухудшившимся прогнозом: раннее прогрессирование (в течение 18 мес) после предыдущего лечения (аутологичной трансплантации стволовых клеток (когорта 2a) или без таковой (когорта 2b)) либо неудовлетворительный ответ после аутологичной трансплантации (когорта 2c). В рамках фазы I исследования KARMMA-4 (NCT04196491) оценивается эффективность bb2121 у пациентов с высоким риском

по шкале R-ISS III и вновь диагностированной ММ после стандартной индукционной терапии. В клиническом испытании фазы III KARMMA-3 (NCT03651128) будет проводиться сравнение результатов лечения bb2121 с результатами стандартной терапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ.

Cilta-cel (JNJ-68284528, или JNJ-4528, ранее называвшиеся LCARB38M) являются специфическим продуктом CAR-T 2-го поколения из-за наличия 2 различных вариабельных доменов тяжелой цепи, распознающих отдельные эпитопы антигенов BCMA [45]. В однокрупном открытом клиническом исследовании фазы I/II LEGEND-2 (NCT03090659) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ зафиксирован общий уровень объективного ответа 88 %, МОБ-отрицательный статус – в 63 % случаев, а медиана ВБП составила 20 мес для всех участников и 28 мес – для пациентов с МОБ-отрицательным статусом. В исследовании фазы Ib/II CARTITUDE-1 (NCT03548207) при применении однократной дозы JNJ-4528 ($0,75 \times 10^6$ клеток/кг) через 5–7 дней после лимфодеплеции продемонстрирована частота общего ответа 97 %, 12-месячная ВБП и общая выживаемость – 77 и 89 % соответственно. В этом исследовании в 95 % случаев наблюдалась CRS (III–V степени – 4 %) и в 21 % случаев – неврологическая токсичность (III–IV степени – 9 %) [36, 37, 44]. Первоначальные результаты исследования фазы II CARTITUDE-2 показали частоту общего ответа 88,9 % у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ и МОБ-отрицательный статус – в 100 % случаев [37]. В настоящее время проводится исследование фазы III CARTITUDE-4 (NCT04181827), целью которого является сравнение JNJ-4528 с традиционными методами лечения – Pvd (помалидомид + бортезомиб + дексаметазон) или DPd (даратумумаб + помалидомид + дексаметазон) – при рецидивирующей или рефрактерной ММ. Также продолжаются исследования CARTITUDE-5 (NCT04923893) и CARTITUDE-6 (NCT05257083), которые предоставят данные о применении JNJ-4528 после индукционной терапии VRd (бортезомиб + леналидомид + дексаметазон) для лечения «наивных» пациентов с ММ, не планирующих аутологичную трансплантацию стволовых клеток, и сравнят эффективность и безопасность этой стратегии с индукцией VRd, а также с индукцией даратумумабом-VRd с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток [46].

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ CAR-T-ТЕРАПИИ

Несмотря на то что использование *ex vivo* CAR-T-клеток продемонстрировало многообещающие результаты в лечении различных опухолей, существует ряд ограничений, влияющих на их эффективность и безопасность. Во-первых, терапия может вызывать серьезные побочные эффекты, такие как CRS и ICONS, что

требует усиленного клинического мониторинга и коррекции побочных реакций [35]. Во-вторых, опухолевые клетки могут развивать механизмы, позволяющие избегать распознавания CAR-T-клетками, что может привести к рецидиву заболевания [3, 47]. В-третьих, при применении аллогенных CAR-T-клеток существует риск отторжения трансплантата, когда иммунная система пациента атакует донорские клетки [48]. Наконец, потенциальным ограничением CAR-T-терапии является риск развития вторичных злокачественных новообразований. По данным FDA, к концу декабря 2023 г. препараты CAR-T были применены 34 тыс. раз в США, и зарегистрировано 22 случая T-клеточных злокачественных новообразований, возникших после терапии CAR-T. В 3 из этих случаев были обнаружены CAR-трансгены [49].

Еще одним вызовом является ограниченная эффективность CAR-T-клеток при лечении солидных опухолей, что сдерживает их применение при различных типах опухолей. Помимо клинических сложностей, существенными остаются проблемы расширения производства CAR-T-клеток. Процесс выделения, модификации и экспансии клеток занимает несколько недель, что может быть неприемлемо для пациентов с быстро прогрессирующими опухолями [50]. Кроме того, этот процесс требует сложной логистики, включая транспортировку клеток на специализированные предприятия и обратно, что увеличивает стоимость и ограничивает доступность терапии [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подходы к лечению рецидивирующей и рефрактерной ММ продолжают развиваться благодаря обнаружению новых мишеней и разработке инновационных методов терапии. Внедрение CAR-T-клеток ide-cel и cilta-cel в терапевтическую практику существенно улучшило результаты лечения пациентов с ММ. CAR-T-клетки наряду с другими методами адаптивной клеточной иммунотерапии были созданы для удовлетворения насущной потребности в более эффективных и мощных вариантах терапии у пациентов, прошедших множество предшествующих линий лечения и имеющих рецидивы. Хотя терапия CAR-T-клетками существенно увеличила частоту ответов на лечение (в 2–3 раза), заболевание все же неизбежно рецидивирует, так как появляются устойчивые к терапии клоны. Кроме того, у некоторых пациентов развиваются специфические токсические реакции, связанные с CAR-T-клеточной терапией, в частности CRS и ICANS.

CAR-T-клеточная терапия должна проводиться исключительно в специализированных центрах в связи с необходимостью участия высококвалифицированного персонала и наличия значительных ресурсов. Для эффективного управления терапией важны тщательный мониторинг и контроль побочных эффектов, что может потребовать участия мультидисциплинарной команды, включая неврологов, специалистов по инфекционным заболеваниям и интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>
Malignancies in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>
2. Baker D.J., Arany Z., Baur J.A. et al. CAR T therapy beyond cancer: the evolution of a living drug. *Nature* 2023;619(7971):707–15. DOI: 10.1038/s41586-023-06243-w
3. Sterner R.C., Sterner R.M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J* 2021;11(4):69. DOI: 10.1038/s41408-021-00459-7
4. Goyco V.D., Waghela H., Nuh M. et al. Approved CAR-T therapies have reproducible efficacy and safety in clinical practice. *Hum Vaccin Immunother* 2024;20(1):2378543. DOI: 10.1080/21645515.2024.2378543
5. Hamadeh I.S., Friend R., Mailankody S., Atrash S. Chimeric antigen receptor T-cells: a review on current status and future directions for relapsed/refractory multiple myeloma. *Front Oncol* 2024;14:1455464. DOI: 10.3389/fonc.2024.1455464
6. Wei J., Han X., Bo J., Han W. Target selection for CAR-T therapy. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):62. DOI: 10.1186/s13045-019-0758-x
7. Avery D.T., Kalled S.L., Ellyard J.I. et al. BAFF selectively enhances the survival of plasmablasts generated from human memory B cells. *J Clin Invest* 2003;12(2):286–97. DOI: 10.1172/JCI18025
8. O'Connor B.P., Raman V.S., Erickson L.D. et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. *J Exp Med* 2004;199(1):91–8. DOI: 10.1084/jem.20031330
9. Lee L., Bounds D., Paterson J. et al. Evaluation of B cell maturation antigen as a target for antibody drug conjugate mediated cytotoxicity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2016;174(6):911–22. DOI: 10.1111/bjh.14145
10. Coquery C.M., Erickson L.D. Regulatory roles of the tumor necrosis factor receptor BCMA. *Crit Rev Immunol* 2012;32(4):287–305. DOI: 10.1615/critrevimmunol.v32.i4.10
11. Gross J.A., Johnston J., Mudri S. et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature* 2000;404(6781):995–9. DOI: 10.1038/35010115
12. Day E.S., Cachero T.G., Qian F. et al. Selectivity of BAFF/BLyS and APRIL for binding to the TNF family receptors BAFFR/BR3 and BCMA. *Biochemistry* 2005;44(6):1919–31. DOI: 10.1021/bi048227k
13. Matthes T., McKee T., Dunand-Sauthier I. et al. Myelopoiesis dysregulation associated to sustained APRIL production in multiple myeloma-infiltrated bone marrow. *Leukemia* 2015;29(9):1901–8. DOI: 10.1038/leu.2015.68
14. Thompson J.S., Schneider P., Kalled S.L. et al. BAFF binds to the tumor necrosis factor receptor-like molecule B cell maturation antigen and is important for maintaining the peripheral B cell population. *J Exp Med* 2000;192(1):129–35. DOI: 10.1084/jem.192.1.129

15. De Novellis D., Fontana R., Giudice V. et al. Innovative Anti-CD38 and anti-BCMA targeted therapies in multiple myeloma: mechanisms of action and resistance. *Int J Mol Sci* 2022;24(1):645. DOI: 10.3390/ijms24010645
16. Dagar G., Gupta A., Masoodi T. et al. Harnessing the potential of CAR-T cell therapy: progress, challenges, and future directions in hematological and solid tumor treatments. *J Transl Med* 2023;21(1):449. DOI: 10.1186/s12967-023-04292-3
17. Guest R.D., Hawkins R.E., Kirillova N. et al. The role of extracellular spacer regions in the optimal design of chimeric immune receptors: evaluation of four different scFvs and antigens. *J Immunother* 2005;28(3):203–11. DOI: 10.1097/01.cji.0000161397.96582.59
18. Guedan S., Posey A.D. Jr, Shaw C. et al. Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation. *JCI Insight* 2018;3(1):e96976. DOI: 10.1172/jci.insight.96976
19. Rafiq S., Hackett C.S., Brentjens R.J. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(3):147–67. DOI: 10.1038/s41571-019-0297-y
20. De Marco R.C., Monzo H.J., Ojala P.M. CAR T cell therapy: a versatile living drug. *Int J Mol Sci* 2023;24(7):6300. DOI: 10.3390/ijms24076300
21. Watanabe N., Mo F., McKenna M.K. Impact of manufacturing procedures on CAR T cell functionality. *Front Immunol* 2022;13:876339. DOI: 10.3389/fimmu.2022.876339
22. Poorebrahim M., Quiros-Fernandez I., Fakhr E., Cid-Arregui A. Generation of CAR-T cells using lentiviral vectors. *Methods Cell Biol* 2022;167:39–69. DOI: 10.1016/bs.mcb.2021.07.001
23. Moço P.D., de Abreu Neto M.S., Fantacini D.M.C., Picanço-Castro V. Optimized production of lentiviral vectors for CAR-T cell. *Methods Mol Biol* 2020;2086:69–76. DOI: 10.1007/978-1-0716-0146-4_5
24. Watanabe N., McKenna M.K. Generation of CAR T-cells using γ -retroviral vector. *Methods Cell Biol* 2022;167:171–83. DOI: 10.1016/bs.mcb.2021.06.014
25. Mo F., Mamonkin M. Generation of chimeric antigen receptor T cells using gammaretroviral vectors. *Methods Mol Biol* 2020;2086:119–30. DOI: 10.1007/978-1-0716-0146-4_8
26. Chicaybam L., Abdo L., Bonamino M.H. Generation of CAR+ T lymphocytes using the sleeping beauty transposon system. *Methods Mol Biol* 2020;2086:131–7. DOI: 10.1007/978-1-0716-0146-4_9
27. Miliotou A.N., Papadopoulou L.C. *In vitro*-transcribed (IVT)-mRNA CAR therapy development. *Methods Mol Biol* 2020;2086:87–117. DOI: 10.1007/978-1-0716-0146-4_7
28. Ercilla-Rodríguez P., Sánchez-Diez M., Alegría-Aravena N. et al. CAR-T lymphocyte-based cell therapies; mechanistic substantiation, applications and biosafety enhancement with suicide genes: new opportunities to melt side effects. *Front Immunol* 2024;15:1333150. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1333150
29. Zhang W., Jordan K.R., Schulte B., Purev E. Characterization of clinical grade CD19 chimeric antigen receptor T cells produced using automated CliniMACS Prodigy system. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:3343–56. DOI: 10.2147/DDDT.S175113
30. Wang X., Rivière I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Mol Ther Oncolytics* 2016;3:16015. DOI: 10.1038/mto.2016.15
31. Amini L., Silbert S.K., Maude S.L. et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(5):342–55. DOI: 10.1038/s41571-022-00607-3
32. Bonifant C.L., Jackson H.J., Brentjens R.J., Curran K.J. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics* 2016;3:16011. DOI: 10.1038/mto.2016.11
33. Jhaveri K.D., Rosner M.H. Chimeric antigen receptor T cell therapy and the kidney: what the nephrologist needs to know. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(5):796–8. DOI: 10.2215/CJN.12871117
34. Neelapu S.S., Tummala S., Kebriaei P. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(1):47–62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.148
35. Lee D.W., Santomaso B.D., Locke F.L. et al. ASTCT Consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625–38. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758
36. Munshi N.C., Anderson L.D. Jr, Shah N. et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021;384(8):705–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2024850
37. Berdeja J.G., Madduri D., Usmani S.Z. et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 2021;398(10297):314–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8
38. Adkins S. CAR T-cell therapy: adverse events and management. *J Adv Pract Oncol* 2019;10(Suppl 3):21–8. DOI: 10.6004/jadpro.2019.10.4.11
39. Teachey D.T., Lacey S.F., Shaw P.A. et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2016;6(6):664–79. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0040
40. Brudno J.N., Kochenderfer J.N. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016;127(26):3321–30. DOI: 10.1182/blood-2016-04-703751
41. Ljungman P., Avetisyan G. Influenza vaccination in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(10):637–41. DOI: 10.1038/bmt.2008.264
42. Jiang G., Neuber B., Hückelhoven-Krauss A. et al. *In vitro* functionality and endurance of GMP-compliant point-of-care BCMA. CAR-T cells at different timepoints of cryopreservation. *Int J Mol Sci* 2024;25(3):1394. DOI: 10.3390/ijms25031394
43. Roex G., Timmers M., Wouters K. et al. Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):164. DOI: 10.1186/s13045-020-01001-1
44. Raje N., Berdeja J., Lin Y. et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(18):1726–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1817226
45. Zhao W.H., Liu J., Wang B.Y. et al. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):141. DOI: 10.1186/s13045-018-0681-6
46. San-Miguel J., Dhakal B., Yong K. et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2023;389(4):335–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2303379
47. Семочкин С.В. CAR-T-клеточная терапия множественной миеломы по материалам конгрессов ASH-2021 и ASCO-2022. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2023;16(1):1–13. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-1-13
48. Semochkin S.V. CAR-T therapy of multiple myeloma, based on the congresses ASH-2021 and ASCO-2022. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalniye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2023;16(1):1–13. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-1-13
49. Biernacki M.A., Sheth V.S., Bleakley M. T cell optimization for graft-versus-leukemia responses. *JCI Insight* 2020;5(9):e134939. DOI: 10.1172/jci.insight.134939
50. Zhou Z., Zhang G., Xu Y. et al. The underlying mechanism of chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy triggering secondary T-cell cancers: mystery of the Sphinx? *Cancer Lett* 2024;597:217083. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217083
51. Levine B.L., Miskin J., Wonnacott K., Keir C. Global manufacturing of CAR T cell therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2016;4:92–101. DOI: 10.1016/j.omtm.2016.12.006

Вклад авторов

А.П. Фаенко, Г.А. Дудина, Ч.К. Мабудзаде: разработка дизайна исследования, сбор материала, анализ данных литературы по теме статьи, написание текста статьи, окончательное утверждение текста статьи.

Authors' contributions

A.P. Faenko, G.A. Dudina, Ch.K. Mabudzada: research design development, collecting material, review of publications on the article topic, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Фаенко / A.P. Faenko: <https://orcid.org/0000-0001-6158-233X>

Г.А. Дудина / G.A. Dudina: <https://orcid.org/0000-0001-9673-1067>

Ч.К. Мабудзаде / Ch.K. Mabudzada: <https://orcid.org/0000-0002-2789-4791>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 06.09.2024. Принята к публикации: 11.10.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 06.09.2024. Accepted for publication: 11.10.2024. Published online: 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-65-75>

ЭПОЭТИН АЛЬФА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, А.А. Старцев, Э.З. Иругова, Н.К. Арутюнян, А.А. Крайзман, А.В. Абакумова, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Майя Валерьевна Соловьева solomaiia@yandex.ru

Введение. Анемия — один из основных симптомов множественной миеломы (ММ) как в дебюте заболевания, так и при прогрессии опухоли. Ранее основным методом лечения анемии являлась заместительная трансфузионная терапия. В настоящее время наряду с гемотрансфузиями активно применяют эритропоэтин (ЭПО). Безопасность и эффективность препаратов ЭПО доказаны во многих исследованиях, в том числе с участием пациентов онкогематологического профиля.

Цель работы — представить результаты применения отечественного препарата эпоэтина альфа (Эральфон) у больных ММ, осложненной диализзависимой миеломной каст-нефропатией, в клинической практике; проанализировать данные литературы об использовании ЭПО для лечения анемии у больных ММ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ серии клинических наблюдений: 4 пациента с впервые диагностированной ММ в возрасте от 52 до 60 лет, проходившие лечение в отделении гематологии и химиотерапии паранеопластических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. У всех пациентов была выявлена миеломная каст-нефропатия со значимым снижением скорости клубочковой фильтрации до 7–15 мл/мин и потребностью в заместительной почечной терапии. На момент диагностики заболевания медиана содержания гемоглобина составляла 75 г/л, медиана концентрации креатинина — 517,5 мкмоль/л. Концентрация эндогенного ЭПО была оценена у всех пациентов перед назначением эпоэтина альфа и составила от 2,31 до 149,6 МЕ/мл. Эпоэтин альфа (Эральфон) назначали в дозе 12 000 МЕ — 0,3 мл подкожно 3 раза в неделю.

Проведен обзор данных литературы о применении ЭПО у больных ММ.

Результаты. С учетом того что все больные в дебюте ММ были зависимы от заместительной почечной и трансфузионной терапии, эпоэтин альфа (Эральфон) был назначен незамедлительно. В случае восстановления почечной функции и завершения гемодиализа при достижении целевых показателей гемоглобина введение препарата прекращали. При сохранении зависимости от заместительной почечной терапии лечение эпоэтином альфа продолжали, так как синтетическая функция ЭПО-продуцирующих клеток почек была нарушена. Во всех клинических наблюдениях терапия эпоэтином альфа оказалась эффективной.

Заключение. Следует помнить об обязательной профилактике тромбообразования при терапии эпоэтином альфа. Уменьшение потребности в заместительных трансфузиях, улучшение качества жизни при благоприятном профиле безопасности препарата делают эпоэтин альфа незаменимым средством сопроводительной терапии больных ММ с анемией.

Ключевые слова: множественная миелома, анемия, эритропоэтин, Эральфон, каст-нефропатия

Для цитирования: Соловьева М.В., Соловьев М.В., Старцев А.А. и др. Эпоэтин альфа при множественной миеломе: обзор литературы и собственный опыт применения. MD-Оnco 2024;4(4):65–75.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-65-75>

EPOETIN ALPHA IN MULTIPLE MYELOMA: LITERATURE REVIEW AND OUR OWN EXPERIENCE

M.V. Soloveva, M.V. Solovov, A.A. Startsev, E.Z. Irugova, N.K. Arutunian, A.A. Kraizman, A.V. Abakumova, L.P. Mendeleeva

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4a Noviy Zukovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Maiya Valeryevna Soloveva solomaiia@yandex.ru

Background. Anemia is the main symptom of multiple myeloma (MM) both at the time of disease onset and during tumor progression. Previously, the main method of anemia treatment was blood transfusion therapy. Currently, blood transfusions are supplemented by erythropoietin (EPO) administration. Safety and effectiveness of the drug have been proven in multiple trials including trials involving oncohematological patients.

Aim. To present the results of using epoetin alpha (Eralfon) in patients with MM complicated by dialysis-dependent myeloma cast nephropathy in real clinical practice; to analyze the literature data on the use of EPO for the treatment of anemia in MM patients.

Materials and methods. A retrospective analysis of a series of clinical observations was carried out: 4 patients with newly diagnosed MM at the ages between 52 and 60 years who underwent treatment at the Department of Hematology and Chemotherapy of Paraproteinemic Hemablastoses with a Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Block. All patients were diagnosed with myeloma cast nephropathy with significantly decreased glomerular filtration rate of 7–15 mL/min requiring renal replacement therapy. At the time of disease diagnosis, median hemoglobin level was 75 g/L, median creatinine level was 517.5 μ mole/L. Endogenous EPO level was measured in all patients prior to epoetin alpha prescription: it varied between 2.31 and 149.6 IU/mL. Epoetin alpha (Eralfon) was prescribed at dose 12 000 IU – 0.3 mL subcutaneously 3 times a week.

A review of the literature data on the use of EPO in patients with MM was conducted.

Results. All patients at MM onset were dependent on renal replacement therapy and blood transfusion, therefore epoetin alpha was prescribed immediately. In case of renal function recovery and end of dialysis at target hemoglobin levels, administration of the drug was ceased. If dependence on renal replacement therapy persisted, epoetin alpha treatment continued as synthetic function of EPO-producing cells was compromised. In all clinical cases, epoetin alpha therapy was effective.

Conclusion. Clot formation prevention should be kept in mind during epoetin alpha therapy. Decreased requirement for blood transfusions, improved quality of life with favorable safety profile of the drug make epoetin alpha an indispensable part of accompanying therapy in patients with MM and anemia.

Keywords: multiple myeloma, anemia, erythropoietin, Eralfon, cast nephropathy

For citation: Soloveva M.V., Solovev M.V., Startsev A.A. et al. Epoetin alpha in multiple myeloma: literature review and our own experience. MD-Onco 2024;4(4):65–75. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-65-75>

ВВЕДЕНИЕ

Эритропоэтин (ЭПО) – гликопротеин, который впервые был выделен из мочи пациентов в 1977 г., но еще в начале XX в. возникли предположения о существовании некоего вещества, способного стимулировать эритропоэз [1, 2]. Позднее, в 1985 г., исследователи расшифровали последовательность нуклеотидов человеческого ЭПО, благодаря чему началось использование этого гормона в качестве лекарственного препарата для лечения анемии [3, 4]. Изначально считали, что физиологическая роль ЭПО заключена только в стимуляции ранних предшественников эритроцитов в ответ на гипоксию. Сегодня доказано, что ЭПО обладает множеством иных функций, таких как стимуляция ангиогенеза, нейро-, нефро- и кардиопротективный эффект [5–7]. ЭПО проявляет свое действие, связываясь со специфическим рецептором на поверхности клетки. Отсутствие рецепторов на зрелых эритроцитах объясняет тот факт, что ЭПО не влияет на их функцию. Напротив, большое число рецепторов на эритроидных предшественниках обуславливает их высокую чувствительность к ЭПО. Рецепторы также обнаружены на нервных, эпителиальных клетках, кардиомиоцитах, миоцитах сосудов, что объясняет защитную функцию ЭПО – при воспалении происходит стимуляция клеток-мишеней, а опосредованное действие заключается в процессах неоангиогенеза.

В некоторых работах ЭПО представляют в качестве противовоспалительного цитокина, улучшающего течение хронических воспалительных, аутоиммунных заболеваний [8, 9]. Иммуномодулирующая активность ЭПО заключается в способности влиять на дифференцировку Т-клеток, что показано в экспериментах *in vivo*. Интересно, что ЭПО не только стимулирует выработку эритроцитов, но и повышает экспрессию

белков, ускоряющих дифференцировку стволовых клеток, а также обладает антиапоптотическим действием [10, 11]. Таким образом, многогранное влияние ЭПО на функции важнейших систем организма (нервной, мочеполовой, сердечно-сосудистой, иммунной) требует дальнейшего изучения гормона как нейро-нефрокардиопротективного агента.

Активно исследуется действие препарата при кардиопатологии. Показано, что концентрация эндогенного ЭПО была выше у больных с острым инфарктом миокарда по сравнению со здоровой популяцией, при этом разницы между концентрациями эритроцитов и гемоглобина у больных 2 групп не отмечено [12]. На экспериментальных моделях продемонстрировано, что даже однократное введение ЭПО приводило к ограничению инфаркта и снижению концентрации медиаторов воспаления [13]. Карбамиляция (химическая модификация ЭПО) позволила усилить нейро-, нефро- и кардиопротективные эффекты при потере стимуляции эритропоэза, что открывает новые возможности для терапии целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем [14–18]. С учетом активного изучения разностороннего влияния препарата ЭПО на различные органы и системы организма становится очевидным, что ЭПО будет широко применяться при очень большом спектре нозологий.

Синтез ЭПО в основном происходит в почках – клетках коры, перитубулярных клетках интерстиция, но у плода выработка ЭПО осуществляется печенью [6, 19]. Интересен механизм развития анемии недоношенных детей. Так, в норме к моменту рождения синтетическая функция ЭПО переходит к клеткам почек. Если ребенок рождается раньше срока, почки еще не начинают вырабатывать эндогенный ЭПО, а печень его синтезирует только в ответ на глубокую гипоксию

и анемию (содержание гемоглобина около 60 г/л). Соответственно, у недоношенного ребенка наблюдается анемия, при этом назначение препаратов железа и витаминов не оказывается эффективным. До появления в клинической практике препаратов ЭПО основным методом лечения была заместительная трансфузионная терапия. Сегодня при лечении анемии недоношенных предпочтение отдается назначению ЭПО как эффективных препаратов с хорошим профилем безопасности [20].

Запасов ЭПО в организме человека не обнаружено, поэтому его концентрация в плазме отражает синтетическую способность ЭПО-продуцирующих клеток почек. После кровопотери отмечается многократное повышение концентрации ЭПО. В ответ на гипоксемию клетки почек вырабатывают ЭПО, который стимулирует производство эритроидных предшественников в костном мозге. Рост числа эритроцитов приводит к снижению образования ЭПО. Однако при патологии, например у больных с хронической болезнью почек, вследствие фиброза тканей синтез нормального количества ЭПО не может осуществляться независимо от степени гипоксии тканей, что лежит в основе анемии этих больных [21].

Анемия, являясь одним из критериев симптомокомплекса CRAB (Calcium elevation, Renal failure, Anemia, Bone disease), встречается, по разным данным, у 60–70 % больных множественной миеломой (ММ) [22, 23]. Генез анемии сложен, представлен несколькими составляющими: имеют место и плазмоклеточная инфильтрация костного мозга с вытеснением нормальных эритрокариоцитов, и снижение выработки почками эндогенного эритропоэтина вследствие миеломной каст-нефропатии, и чрезмерная продукция цитокинов, и миелосупрессивное действие противоопухолевых препаратов. Нередко у больных ММ помимо анемии хронических заболеваний встречается и железодефицит, поэтому требуется комплексная диагностика для исключения различных причин снижения содержания гемоглобина. Анемия проявляется слабостью, утомляемостью, головокружениями, нарушением когнитивных функций, приводит к респираторным нарушениям, декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний. Безусловно, эти симптомы значимо снижают качество жизни больных, а проявления анемии тяжелой степени носят жизнеугрожающий характер. Если анемия обусловлена в большей степени опухолевой инфильтрацией костного мозга, ее проявления регрессируют по мере достижения противоопухолевого ответа. В случае необратимого поражения почек анемия носит хронический характер и требует коррекции.

Длительное время основным методом лечения анемии при ММ являлась заместительная гемотрансфузионная терапия. И сегодня в случае анемии тяжелой степени осуществляют немедленное введение эритроцитарной массы. Появление рекомбинантного человеческого ЭПО (эпоэтина) в качестве терапевтической

опции явилось хорошей альтернативой заместительной трансфузионной терапии с учетом возможных осложнений гемотрансфузий (трансмиссивные инфекции, аллергические и трансфузионные реакции, гемосидероз) [24]. У терапии ЭПО также есть побочные эффекты. Так, следует применять препарат с осторожностью у пациентов с тяжелой кардиальной патологией и склонностью к тромбозам. Последний аспект прицельно изучали у онкологических пациентов, так как при ряде опухолей отмечаются нарушения в системе гемостаза с повышением тромбообразования, а сама химиотерапия (особенно в высоких дозах) является фактором риска тромбозов.

Проведено несколько метаанализов, посвященных изучению эффективности ЭПО при анемии у онкологических больных. Согласно полученным данным, отрицательное влияние препарата на выживаемость больных не зарегистрировано, но зафиксированы факт снижения потребности в гемотрансфузиях и улучшение качества жизни больных [25–29].

Эффективность эпоэтина альфа (ЭПО-альфа) при ММ оценивали в плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании, включавшем 145 пациентов [30]. Авторы показали значимое снижение частоты гемотрансфузий в группе пациентов, получавших ЭПО-альфа, по сравнению с группой плацебо. В однофакторном анализе выявлено положительное влияние назначения ЭПО-альфа на качество жизни больных, не подтвердившееся, однако, в многофакторном анализе. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах были повышение температуры, боль, лейкопения, при этом статистических различий в частоте каких-либо осложнений в 2 группах не выявлено. В этом исследовании не представлены данные о наличии тромботических эпизодов при лечении ЭПО-альфа. Ответ на химиотерапию был сопоставим в 2 группах.

В другом наблюдательном ретроспективном многоцентровом исследовании (ANEMONE) оценивали эффективность биоаналога ЭПО-альфа при лечении анемии больных онкогематологического профиля в реальной клинической практике [31]. В работе анализировали данные историй болезни 245 пациентов с солидными опухолями и гемобластомами (ММ была диагностирована у 22 пациентов). Исследователи показали, что клинически значимое повышение содержания гемоглобина было отмечено уже через 4 нед от начала терапии ЭПО-альфа у 49 % больных (как с солидными опухолями, так и с гемобластомами). Нежелательные явления зафиксированы у 13,5 % больных, при этом 87,3 % из них расценены как легкой или средней степени тяжести. Наиболее часто наблюдались астения, одышка, диарея, тошнота. У 2 больных зафиксировано развитие тромбоза вен, разрешившегося на фоне применения соответствующей терапии. Результаты проведенного исследования доказывают эффективность и безопасность применения биоаналога ЭПО-альфа у больных онкогематологического профиля.

Ежегодно затраты на лечение пациентов с гемобластомами возрастают. В связи с этим применение биоаналогов различных препаратов при сохранении их эффективности может быть экономически обоснованным решением. Так, в 2015 г. опубликована работа, в которой оценивали сравнительную экономическую эффективность различных ЭПО при лечении анемии, вызванной химиотерапией [32]. Авторы показали, что введение биоаналога ЭПО-альфа так же эффективно, как и лечение оригинальными ЭПО-альфа, эпоэтином бета и дарбэпоэтином альфа при различных режимах дозирования.

Описана взаимосвязь между применением ЭПО и снижением концентрации глюкозы в крови, однако механизм этого явления детально не изучен [33]. В ретроспективном анализе, включившем данные 20 пациентов с миелодиспластическим синдромом и ММ, продемонстрировано статистически достоверное снижение гликемии на фоне терапии ЭПО по сравнению с концентрацией глюкозы у этих же пациентов, но до назначения препарата. Авторы показали, что снижение гликемии отмечено не только в общей группе, но и у больных сахарным диабетом, а также у пациентов, получающих высокие дозы глюкокортикостероидов. Важно, что пациенты получали разные формы препарата (ЭПО-альфа, эпоэтин бета и дарбэпоэтин альфа).

В наблюдательном многоцентровом исследовании авторы из Германии оценивали эффективность и безопасность эпоэтина зета для лечения анемии, индуцированной химиотерапией, у пациентов с опухолями [34]. В исследование был включен 291 пациент с солидными опухолями ($n = 260$) и гемобластомами (лимфомами и ММ) ($n = 31$). Исследователи показали, что среди пациентов онкогематологического профиля наибольшее увеличение концентрации гемоглобина происходило уже через 3 мес терапии препаратом ЭПО. Важно отметить, что в исследование включали пациентов с лимфомой и ММ, средняя длительность болезни у которых на момент включения в исследование составляла 5 лет. Среди всей группы нежелательные явления зафиксированы у 8,6 % больных, при этом побочных реакций не отмечено ни у одного больного онкогематологического профиля.

Цель работы — представить результаты применения отечественного препарата ЭПО-альфа (Эральфона) у больных ММ, осложненной диализзависимой миеломной каст-нефропатией, в клинической практике; проанализировать данные литературы об использовании ЭПО для лечения анемии у больных ММ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 4 пациента с впервые диагностированной ММ в возрасте от 52 до 60 лет, получавшие лечение в отделении гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемо-

бластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии. Диагноз ММ устанавливали в соответствии с критериями IMWG 2014. У всех пациентов была выявлена миеломная каст-нефропатия со значимым снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 7–15 мл/мин и наблюдалась потребность в заместительной почечной терапии. На момент диагностики заболевания медиана содержания гемоглобина составляла 75 г/л, медиана концентрации креатинина — 517,5 мкмоль/л. Концентрация эндогенного ЭПО была оценена у всех пациентов перед назначением ЭПО-альфа и составила от 2,31 до 149,6 МЕ/мл (диапазон нормальных значений — 2,59–18,5 МЕ/мл). ЭПО-альфа (Эральфон) назначали в дозе 12 000 МЕ — 0,3 мл подкожно 3 раза в неделю.

Помимо анализа собственного опыта, проведен обзор данных литературы об использовании ЭПО у онкологических пациентов, в том числе у больных ММ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническое наблюдение 1

Пациент Т., 52 лет, после перенесенной в декабре 2021 г. новой коронавирусной инфекции почувствовал усиливающуюся слабость, тахикардию. Постепенно состояние ухудшалось, пациент похудел на 25 кг, в связи с болевым синдромом в костях самостоятельно принимал анальгетики, однако за медицинской помощью не обращался. В критическом состоянии в июле 2022 г. пациент экстренно госпитализирован в отделение реанимации терапевтического стационара, где были диагностированы глубокая анемия (содержание гемоглобина 35 г/л), гиперазотемия (содержание креатинина 924 мкмоль/л).

Пациенту срочно начата заместительная почечная терапия, выполнены трансфузии эритроцитарной массы. С подозрением на ММ он переведен в НМИЦ гематологии. При обследовании в гемограмме обращали на себя внимание анемия и тромбоцитопения (показатели гемоглобина 66 г/л, тромбоцитов 50×10^9 /л), в биохимическом анализе крови — гипоальбуминемия (снижение содержания альбумина до 26 г/л), показатели креатинина — 536 мкмоль/л, кальция — 3,3 ммоль/л, СКФ составила 10 мл/мин. При иммунохимическом исследовании крови и мочи выявлена моноклональная секреция парапротеина G λ — 36 г/л, свободных легких цепей λ (СЛЦ λ) — 855 мг/л, экскреция белка Бенс-Джонса (BJ) λ -типа составила 1,6 г/сут, β_2 -микроглобулина — 41 мг/л. В миелограмме обнаружено 25 % плазматических клеток, в трепанобиоптате костного мозга определялась очаговая инфильтрация зрелыми плазматическими клетками. При цитогенетическом исследовании костного мозга выявлена амплификация 1q21 (1 копия). При низкодозной компьютерной томографии (КТ) тела во всех костях скелета обнаружены очаги деструкции.

Таким образом, проведенное обследование позволило диагностировать ММ, протекающую с секрецией G λ , СЛЦ λ , экскрецией белка BJ λ ; IIB стадия по Durie—

Salmon, III стадия по ISS, II стадия по R-ISS, группа высокого риска.

Специфическую противоопухолевую терапию проводили по схеме VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон) на фоне программного гемодиализа 3 раза в неделю. Инициирована терапия ЭПО-альфа (Эральфом) 12 000 МЕ — 3 раза в неделю подкожно. Перед началом терапии в сентябре 2022 г. концентрация эндогенного ЭПО была низка и составила 2,31 МЕ/мл (норма 2,59–18,5 МЕ/мл). Уже после 2 курсов терапии по схеме VRD отмечена положительная динамика — нормализовался уровень кальция, снизилась секреция парапотеина G λ с 36 до 9 г/л, экскреция белка B λ уменьшилась до следовых значений, констатирована частичная ремиссия.

Проведено еще 2 аналогичных курса, после чего ввиду снижающихся показателей креатинина и мочевины совместно с нефрологами принято решение об изменении кратности проведения процедур гемодиализа с 3 до 2 раз в неделю. Терапию ЭПО-альфа продолжали, что способствовало постепенному повышению содержания гемоглобина. Так, концентрация эндогенного ЭПО через месяц после начала введения ЭПО-альфа, в октябре 2022 г., составила 9,36 МЕ/мл, а содержание гемоглобина — 75 г/л.

После 6 курсов по схеме VRD достигнута очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), выполнена мобилизация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) на фоне стабильного состояния кроветворения (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 10 мкг/кг/сут). С учетом тенденции к снижению креатинина и повышению СКФ (19–23 мл/мин), отсутствия электролитных нарушений с ноября 2022 г. заместительная почечная терапия и введение ЭПО-альфа были прекращены. В апреле 2023 г. выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК); мелфалан вводили в дозе 140 мг/м², что является стандартной дозой для пациентов с тяжелым повреждением почек. Концентрация эндогенного ЭПО продолжала повышаться и в апреле 2023 г. составила 14,62 МЕ/мл, содержание гемоглобина выросло до 90 г/л.

В контрольный срок обследования (+100-й день ауто-ТГСК) констатировано достижение полной ремиссии заболевания. Продолжено динамическое наблюдение за пациентом, заместительная почечная терапия не проводится, достигнут минимальный почечный ответ. Следует отметить, что индукционная терапия у этого пациента, поступившего в тяжелом состоянии, сопровождалась различными осложнениями, которые приводили к многократному прерыванию курсов специфической терапии. Однако каких-либо побочных явлений, ассоциированных непосредственно с введением ЭПО-альфа, не зарегистрировано.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка В., 60 лет, на протяжении 20 лет страдала железодефицитной анемией. Ухудшение состояния

отметила в январе 2022 г. в виде усиливающейся слабости, тахикардии. После длительного обследования была направлена к гематологу по месту жительства. В гемограмме отмечалась глубокая анемия (содержание гемоглобина 64 г/л), в биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение содержания креатинина до 287 мкмоль/л, СКФ составила 15 мл/мин, остальные показатели не превышали диапазон нормальных значений. При электрофорезе белков крови и мочи отмечена моноклональная секреция G κ 30,7 г/л, белок B λ не обнаружен, концентрацию β 2-микроглобулина не оценивали. В миелограмме выявлено 22 % плазматических клеток; гистологическое и цитогенетическое исследование костного мозга не проводили. По данным КТ позвоночника остеодеструкции не обнаружены. Таким образом, диагностирована ММ, протекающая с секреторией G κ , IIIB стадия по Durie–Salmon.

Индукционная терапия проводилась по месту жительства, выполнялись трансфузии эритроцитарной массы. После 2 курсов по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон) отмечено усугубление острого почечного повреждения: концентрация креатинина возросла до 560 мкмоль/л, СКФ снизилась до 7 мл/мин, появились электролитные нарушения, в связи с чем в апреле 2022 г. были начаты процедуры программного гемодиализа 3 раза в неделю. Также была начата терапия ЭПО, концентрацию эндогенного ЭПО не оценивали. Суммарно проведено 8 курсов VCD с достижением полной ремиссии ММ, но почечный ответ не был достигнут, продолжали заместительную почечную терапию и введения ЭПО.

В январе 2023 г. пациентка обратилась в НМИЦ гематологии для определения дальнейшей тактики терапии. С учетом химиочувствительности заболевания и возраста пациентка рассматривалась в качестве кандидата на высокодозное лечение. Во время госпитализации для проведения мобилизации и сбора ГСК пациентка прошла обследование: подтверждена строгая полная ремиссия, содержание гемоглобина составляло 116 г/л, концентрация эндогенного ЭПО была на нижней границе нормы (3,9 МЕ/мл). Для мобилизации ГСК пациентке вводили гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в дозе 10 мкг/кг в монорежиме. Проводилась заместительная почечная терапия 3 раза в неделю, назначена терапия ЭПО-альфа (Эральфом) 12 000 МЕ — 3 раза в неделю.

В апреле 2023 г. пациентке выполнена ауто-ТГСК после предтрансплантационного кондиционирования мелфаланом в дозе 140 мг/м². Следует отметить, что за 2 мес применения ЭПО-альфа отмечался значимый прирост эндогенного ЭПО — с 3,9 МЕ/мл в феврале 2023 г. до 13,2 МЕ/мл в апреле 2023 г. В контрольный срок обследования (+100-й день ауто-ТГСК) сохранялась строгая полная ремиссия ММ, однако почечный ответ не был достигнут. По месту жительства пациентке продолжена заместительная почечная терапия, вводится ЭПО, переносимость терапии удовлетворительная, содержание гемоглобина на этом фоне составляет 116 г/л.

Клиническое наблюдение 3

Пациент Л., 52 лет, первые симптомы заболевания отметил в августе 2022 г., когда появилась быстрая утомляемость и выраженная общая слабость. Состояние ухудшалось, в октябре 2022 г. появилась тошнота, пациент обратился за медицинской помощью. При обследовании выявлены повышение концентрации креатинина до 753 мкмоль/л, снижение СКФ до 7 мл/мин. Пациент обследован в стационаре нефрологического профиля, где был начат программный гемодиализ и заподозрен парапротеинемический гемобластоз.

В январе 2023 г. пациент госпитализирован в НМИЦ гематологии. В гемограмме отмечена анемия (содержание гемоглобина 86 г/л), по данным биохимического анализа крови содержание креатинина составило 677 мкмоль/л, СКФ — 7 мл/мин. Концентрация эндогенного ЭПО при диагностике ММ была в пределах нормальных значений (9,04 МЕ/мл). При иммунохимическом исследовании крови выявлена секреция редкого типа парапротеина D λ 7,3 г/л, показатели секреции СЛЦ λ достигали 16 800 мг/л, экскреция белка ВJ составила 0,98 г/сут, показатель β 2-микроглобулина — 84,1 мг/л. В миелограмме выявлено 12 % плазматических клеток, в трепанобиоптате костного мозга — диффузно-интерстициальный инфильтрат из зрелых плазматических клеток. При цитогенетическом исследовании костного мозга выявлена амплификация Iq21 (2 копии). При низкодозной КТ тела во всех костях скелета обнаружены очаги деструкции, консолидированный перелом IV ребра справа. Таким образом, был установлен диагноз ММ, протекающей с секрецией парапротеина D λ , СЛЦ λ , экскрецией белка ВJ λ , IIIB стадия по Durie—Salmon, III стадия по ISS, II стадия по R-ISS, группа высокого риска.

Начата индукционная терапия по схеме VCD на фоне программного гемодиализа (3 раза в неделю) и заместительной трансфузионной терапии ввиду наличия медицинских показаний (кардиальные жалобы). После каждой процедуры гемодиализа вводили ЭПО-альфа (Эральфон) в дозе 12 000 МЕ. После 1-го курса терапии диагностирован тромбоз постфистульной вены, что послужило поводом для терапии гепарином в лечебной дозе и установки туннелируемого центрального венозного катетера для проведения гемодиализа.

Для поиска возможной причины тромботических осложнений проведено дообследование, выявлены маркеры тромбофилии (мутация в гене PAI-1, мутация A1298C в гене MTHFR). После 2 курсов противоопухолевой терапии достигнута ОХЧР. Суммарно проведено 7 курсов по схеме VCD с эффектом в виде достижения полной ремиссии заболевания, однако почечный ответ не был получен, продолжалась заместительная почечная терапия — 3 раза в неделю. Больному выполнены мобилизация ГСК (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в монорежиме 10 мкг/кг) и ауто-ТГСК. На фоне лечения отмечено постепенное повышение содержания гемоглобина с 86 г/л в январе до 130 г/л в сентябре 2023 г.

Патогенез тромботического осложнения, вероятнее всего, был обусловлен комплексом неблагоприятных прогностических факторов: маркеры тромбофилии, высокие дозы глюкокортикостероидов (дексаметазон по 40 мг в 1–4-й и 8–11-й дни курса), гиподинамия вследствие болевого синдрома, применение ЭПО, наличие центрального венозного доступа.

Клиническое наблюдение 4

Пациентка И., 57 лет, в мае 2023 г. отметила снижение аппетита, тошноту. В связи с быстро прогрессирующей симптоматикой обратилась за медицинской помощью. Диагностированы анемия (содержание гемоглобина 84 г/л), гиперазотемия (содержание креатинина 499 мкмоль/л, СКФ 8 мл/мин). Пациентке по месту жительства начаты заместительная почечная терапия, трансфузии эритроцитарной массы. Заподозрен парапротеинемический гемобластоз, в связи с чем пациентка обратилась в НМИЦ гематологии.

При обследовании в июле 2023 г. в гемограмме отмечались анемия (содержание гемоглобина 85 г/л), лейкоцитоз с наличием плазматических клеток в лейкоцитарной формуле (количество лейкоцитов 31×10^9 /л, плазматических клеток — 48 %), тромбоцитопения (количество тромбоцитов 114×10^9 /л); в биохимическом анализе крови — повышение содержания креатинина до 483 мкмоль/л, повышение активности лактатдегидрогеназы до 252 Е/л, СКФ составляла 8 мл/мин. При иммунохимическом исследовании крови и мочи выявлена секреция СЛЦ λ 11 775 мг/л, экскреция белка ВJ λ 1,39 г/сут, концентрация β 2-микроглобулина достигала 46,3 мг/л. В миелограмме выявлено 67 % плазматических клеток, в трепанобиоптате костного мозга определялась очаговая инфильтрация плазматическими клетками со зрелой морфологией. При цитогенетическом исследовании костного мозга выявлены транслокация t(11;14) и амплификация Iq21 (2 копии). При низкодозной КТ тела в челюсти, груди, длинных трубчатых костях, позвонках, костях таза обнаружены мелкие и крупные очаги деструкции. Таким образом, диагностирован первичный плазмочелочный лейкоз, протекающий с секрецией СЛЦ λ , экскрецией белка ВJ λ , IIIB стадия по Durie—Salmon, III стадия по ISS и R-ISS, группа высокого риска.

Иницирована индукционная терапия по схеме VCD на фоне заместительной почечной терапии (3 раза в неделю) и терапии ЭПО-альфа (Эральфоном) в дозе 12 000 МЕ 3 раза в неделю. Концентрация эндогенного ЭПО перед началом специфического лечения в июле 2023 г. была резко повышена и составляла 149,6 МЕ/мл. После 1-го курса терапии по схеме VCD в гемограмме не определялись плазматические клетки, после 2 курсов достигнута ОХЧР. После 4 курсов отмечено достижение полной строгой ремиссии и минимального почечного ответа (СКФ возросла с 8 до 17 мл/мин), что позволило снизить кратность проведения процедур гемодиализа с 3 до 2 в неделю. На фоне проводимого лечения содержание гемоглобина

Таблица 1. Исследуемые лабораторные параметры и результаты лечения больных множественной миеломой

Table 1. Studied laboratory parameters and treatment results in patients with multiple myeloma

№ пациента Patient No.	При диагностике множественной миеломы During multiple myeloma diagnosis		После завершения индукционной терапии After completion of induction therapy			
	Эндогенный ЭПО*, мЕ/мл Endogenous EPO*, IU/mL	Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	Эндогенный ЭПО*, мЕ/мл Endogenous EPO*, IU/mL	Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	Противоопухо- левый ответ Antitumor response	Почечный ответ Renal response
1	2,31	66	14,62	90	ОХЧР VGPR	МО MR
2	3,9	64	13,2	116	ПР CR	Нет No
3	9,04	86	—	130	ПР CR	Нет No
4	149,6	84	—	109	сПР sCR	МО MR

*Норма эндогенного эритропоэтина — 2,59–18,5 мЕ/мл.

Примечание. ЭПО — эритропоэтин; МО — минимальный ответ; ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПР — полная ремиссия; сПР — строгая полная ремиссия.

*Normal endogenous erythropoietin levels are 2.59–18.5 IU/mL.

Note. EPO — erythropoietin; MR — minimal response; VGPR — very good partial response; CR — complete response; sCR — stringent complete response.

увеличилось с 85 г/л в июле до 109 г/л в сентябре 2023 г. Затем проведена мобилизация ГСК с последующей ауто-ТГСК, после которой были прекращены процедуры заместительной почечной терапии и введения ЭПО. Побочных эффектов на фоне введения ЭПО-альфа не наблюдалось.

В табл. 1 представлены данные о показателях эндогенного ЭПО и гемоглобина у пациентов в дебюте заболевания и после индукционной терапии, а также параметры противоопухолевого и почечного ответов.

Обращает на себя внимание большой диапазон значений эндогенного ЭПО до лечения. Это обусловлено длительностью времени, прошедшего от первых клинических проявлений ММ до установления диагноза и начала противоопухолевой терапии. Так, в клинических наблюдениях 1 и 2 отмечен длительный период времени от начала симптомов до верификации гематологического заболевания (6–7 мес), компенсаторная способность почек по выработке эндогенного ЭПО истощилась, при этом были выявлены низкие значения концентрации гормона. В клинических наблюдениях 3 и 4, напротив, от начала проявления симптоматики миеломной каст-нефропатии до диагностики ММ прошло менее 2 мес. Несмотря на то что у этих больных также было диагностировано острое почечное повреждение и начат программный гемодиализ, показатели эндогенного ЭПО оказались нормальными или резко повышенными, поскольку синтетическая способность ЭПО-продуцирующих клеток почек была все еще сохранена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первая публикация о применении ЭПО-альфа при ММ датируется 1990 г. [35]. В это исследование были включены 13 пациентов с ММ, получавшие химиотерапию. Показано, что у 85 % пациентов отмечалось повышение содержания гемоглобина, медиана времени до достижения ответа составила 5 нед. Значимых побочных эффектов терапии не зарегистрировано. Другим важным результатом этой работы, а также последующих исследований тех же авторов было подтверждение отсутствия стимуляции ЭПО-альфа опухолевого клона плазматических клеток. В последующем опубликовано много работ, посвященных изучению эффективности и безопасности ЭПО при ММ [36–38]. Эффективность терапии отмечена у 45–78 % пациентов при благоприятном профиле безопасности препарата. В метаанализе, посвященном изучению эффективности применения ЭПО при терминальной стадии болезни почек или рака, показано, что ответ на лечение ЭПО зафиксирован у 79 % больных ММ [39].

По данным литературы, у больных с высокой концентрацией эндогенного ЭПО в дебюте ММ наблюдается более отсроченный эффект применения ЭПО-альфа по сравнению с пациентами с низкой концентрацией гормона. Более того, исследователи заметили, что у пациентов, у которых отсутствовал ответ на терапию ЭПО-альфа, чаще наблюдались высокие значения эндогенного ЭПО [38]. Авторы полагают, что пациенты с исходной концентрацией ЭПО >500 мЕ/мл не являются кандидатами для назначения препарата. Тем не менее использовать концентрацию

эндогенного ЭПО как предиктор плохого ответа в клинической практике не удалось — корреляции между показателями эндогенного ЭПО и ответом на терапию ЭПО-альфа не обнаружено [40].

В клинических наблюдениях, представленных в настоящей статье, описан опыт лечения ЭПО-альфа (Эральфоном) больных ММ с острым повреждением почек. Показатели эндогенного ЭПО перед назначением препарата были различными — как ниже референсных значений, так и резко превышающими норму. Столь различные цифры обусловлены, вероятно, длительностью времени от начала клинических симптомов нарушения функции почек до диагностики ММ и начала специфической противоопухолевой терапии. При раннем установлении диагноза ММ синтез эндогенного ЭПО даже при остром почечном повреждении был еще сохранен и его показатели были нормальными или повышенными. В случае длительного периода времени от появления первых признаков нефропатии до установления диагноза ММ и начала таргетной терапии синтетическая функция почек истощалась и отмечались низкие показатели содержания эндогенного ЭПО. Эффективность лечения подтверждена во всех представленных случаях: достигнут глубокий противоопухолевый ответ, назначение ЭПО-альфа позволило быстро купировать анемический синдром.

Оптимальную дозировку препарата изучали в нескольких рандомизированных исследованиях, в которые включали пациентов с ММ, хроническим лимфолейкозом и лимфомами [41, 42]. Рекомендуемая начальная дозировка препарата — 10 000 МЕ 3 раза в неделю, что эквивалентно дозе 150 МЕ/кг для человека с массой тела 65 кг. Исследования показали, что альтернативное назначение ЭПО 1 раз в неделю в дозе 40 000 МЕ также эффективно. Считается, что у пациента отсутствует ответ на лечение, если после 4 нед терапии содержание гемоглобина не повышается на 10 г/л. В этом случае допускается увеличение дозировки ЭПО вдвое при введении 3 раза в неделю и до 60 000 МЕ при однократном введении.

В литературе представлены работы, посвященные изучению эффективности ЭПО у больных ММ при отсутствии ответа на противоопухолевую терапию. Несмотря на резистентное течение опухоли, назначение ЭПО-альфа привело к увеличению содержания гемоглобина у 78 % больных [43].

Согласно международным рекомендациям экспертов, следует оценивать ответ на терапию ЭПО через 4 нед [24]. В случае прироста содержания гемоглобина на 10 г/л возможно титрование дозы ЭПО, а при достижении содержания гемоглобина 140 г/л целесообразна отмена препарата. При отсутствии эффекта возможно удвоение дозы препарата с последующей оценкой эффективности. Эксперты настоятельно рекомендуют исключать все возможные причины анемии до начала применения ЭПО и назначать соответствующее пато-

генетическое лечение в случае сочетанного генеза анемии. Также большое внимание уделяется мониторингу трансферрина и назначению препаратов железа, если насыщение трансферрина <20 %.

Рекомендации экспертов в отношении времени назначения ЭПО больным ММ представлены ниже.

Критерии инициации терапии эритропоэтином у больных множественной миеломой согласно международным рекомендациям экспертов

- Содержание гемоглобина <100 г/л, или
- содержание гемоглобина ≤ 120 г/л и статус ECOG ≥ 3 , или
- содержание гемоглобина ≤ 120 г/л и его снижение на 15 г/л в месяц и более на фоне химиотерапии

Таким образом, исследователи рекомендуют применять ЭПО при содержании гемоглобина <100 г/л. Если показатели гемоглобина составляют 100–120 г/л, также возможно назначение препарата — при наличии коморбидных патологий, выраженных симптомах анемии, быстром снижении содержания гемоглобина (15 г/л в месяц или более) на фоне лечения. С учетом того факта, что в случае эффективности лечения ММ у части больных анемия купируется самостоятельно, рекомендовано использовать показатель гемоглобина <100 г/л как критерий для назначения ЭПО после 4 или более курсов противоопухолевой терапии [24].

Применяя ЭПО-альфа у больных ММ в условиях реальной клинической практики, мы отметили эффективность Эральфона: у всех больных отмечались повышение содержания гемоглобина, быстрое снижение потребности в заместительной трансфузионной терапии. Эксперты рекомендуют назначать ЭПО после нескольких курсов противоопухолевой терапии, принимая во внимание тот факт, что проявления анемии у многих больных регрессируют на фоне противоопухолевого лечения [24]. Однако нами было принято решение о незамедлительном назначении ЭПО-альфа в связи с тем, что пациенты в дебюте ММ были зависимы от заместительной почечной и трансфузионной терапии. В случае восстановления почечной функции и прекращения гемодиализа при достижении целевых показателей гемоглобина введение ЭПО-альфа можно прекратить. При сохранении зависимости от заместительной почечной терапии продолжение лечения ЭПО-альфа целесообразно, так как синтетическая функция ЭПО-продуцирующих клеток почек снижена. Пациенты переносили терапию ЭПО-альфа (Эральфоном) удовлетворительно. В 1 случае на фоне терапии ЭПО-альфа наблюдалось тромботическое осложнение, обусловленное наличием ряда неблагоприятных факторов:

маркеры тромбофилии, введение больших доз дексаметазона, гиподинамия, наличие центрального венозного доступа. Безусловно, следует помнить об обязательной профилактике тромботических осложнений у всех больных ММ на фоне специфической противоопухолевой терапии. Для пациентов со снижением СКФ <30 мл/мин предпочтительным средством профилактики тромбообразования является низкомолекулярный гепарин с соответствующей коррекцией дозы [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия — один из основных симптомов ММ как в дебюте заболевания, так и при прогрессии опухоли. Ранее единственным методом лечения анемии являлась

заместительная трансфузионная терапия. В настоящее время наряду с гемотрансфузиями активно применяются препараты ЭПО, их безопасность и эффективность доказаны во многих исследованиях, в том числе с участием пациентов онкогематологического профиля. Мы применяли ЭПО-альфа (Эральфон) у больных ММ с тяжелым острым повреждением почек. Во всех случаях терапия оказалась высокоэффективной.

Следует помнить об обязательной профилактике тромбообразования при терапии ЭПО-альфа. Уменьшение потребности в заместительных трансфузиях, улучшение качества жизни при благоприятном профиле безопасности препарата делают ЭПО-альфа незаменимым средством сопроводительной терапии больных ММ с анемией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miyake T.K., Kung C.K., Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977;252(15):5558–64.
- Carnot P., Deflandre C. Sur l'activite hemopoietiques differents organeau au cours de la regeneration dusang. *C R Searces Acad Sci* 1906;143:432–5.
- Lin F.K., Suggs S., Lin C.H. et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82(22):7580–4. DOI: 10.1073/pnas.82.22.7580
- Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdorf R. et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985;313(6005):806–10. DOI: 10.1038/313806a0
- Fluck R. Erythropoiesis-stimulating agents in kidney and cardiac disease. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006;67(10):533–7. DOI: 10.12968/hmed.2006.67.10.22060
- Bunn H.F. Erythropoietin. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3(3):a011619.
- Miljus N., Massih B., Weis M.A. et al. Neuroprotection and endocytosis: erythropoietin receptors in insect nervous systems. *J Neurochem* 2017;141(1):63–74. DOI: 10.1111/jnc.13967
- Choi D., Schroer S.A., Lu S.Y. et al. Erythropoietin protects against diabetes through direct effects on pancreatic beta cells. *J Exp Med* 2010;207(13):2831–42. DOI: 10.1084/jem.20100665
- Nairz M., Schroll A., Moschen A.R. et al. Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor- κ B-inducible immune pathways. *Immunity* 2011;34(1):61–74. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.01.002
- Liu N.M., Tian J., Wang W.W. et al. Effect of erythropoietin on mesenchymal stem cell differentiation and secretion *in vitro* in an acute kidney injury microenvironment. *Genet Mol Res* 2013;12(4):6477–87. DOI: 10.4238/2013.February.28.14
- Bennis Y., Sarlon-Bartoli G., Guillet B. et al. Priming of late endothelial progenitor cells with erythropoietin before transplantation requires the CD131 receptor subunit and enhances their angiogenic potential. *J Thromb Haemost* 2012;10(9):1914–28. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04835.x
- Денисюк Т.А. Рекомбинантный эритропоэтин и статины в коррекции эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2016;2:61–5. DOI: 10.21626/vestnik/2016-2/11
- Denisyuk T.A. Recombinant erythropoietin and correction of endotoxin-induced endothelial dysfunction by statin. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy zhurnal "Chelovek i ego zdorovye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2016;(2):61–5. (In Russ.). DOI: 10.21626/vestnik/2016-2/11
- Xu B., Dong G.H., Liu H. et al. Recombinant human erythropoietin pretreatment attenuates myocardial infarct size: a possible mechanism involves heat shock Protein 70 and attenuation of nuclear factor- κ B. *Ann Clin Lab Sci* 2005;35(2):161–8.
- He H., Qiao X., Wu S. Carbamylated erythropoietin attenuates cardiomyopathy via PI3K/Akt activation in rats with diabetic cardiomyopathy. *Exp Ther Med* 2013;6(2):567–73. DOI: 10.3892/etm.2013.1134
- Hooshmandi E., Moosavi M., Katinger H. et al. CEPO (carbamylated erythropoietin)-Fc protects hippocampal cells in culture against beta amyloid-induced apoptosis: considering Akt/GSK-3 β and ERK signaling pathways. *Mol Biol Rep* 2020;47(3):2097–108. DOI: 10.1007/s11033-020-05309-6
- Na N., Zhao D., Zhang J. et al. Carbamylated erythropoietin regulates immune responses and promotes long-term kidney allograft survival through activation of PI3K/AKT signaling. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):194. DOI: 10.1038/s41392-020-00232-5
- Chen J., Yang Z., Zhang X. Carbamylated erythropoietin: a prospective drug candidate for neuroprotection. *Biochem Insights* 2016;8(Suppl 1):25–9. DOI: 10.4137/BCI.S30753
- Boesch S., Nachbauer W., Mariotti C. et al. Safety and tolerability of carbamylated erythropoietin in Friedreich's ataxia. *Mov Disord* 2014;29(7):935–9. DOI: 10.1002/mds.25836
- Делягин В.М., Джумагазиев А.А. Эритропоэтин: история и перспективы исследования. *Астраханский медицинский журнал* 2013;8(2):18–23.
- Delyagin V.M., Dzhumagaziev A.A. Erythropoietin: history and prospects of investigation. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal* 2013;8(2):18–23. (In Russ.).
- German K.R., Juul S.E. Neonatal anemia. *Curr Pediatr Rev* 2023;19(4):388–94. DOI: 10.2174/1573396319666221121140627
- Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355(20):2085–98. DOI: 10.1056/NEJMoa065485
- Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):21–33. DOI: 10.4065/78.1.21
- Birgegård G., Gascón P., Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur J Haematol* 2006;77(5):378–86. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00739.x
- Ludwig H., Rai K., Blade J. et al. Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. *Hematol J* 2002;3(3):121–30. DOI: 10.1038/sj.thj.6200160

25. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):708–14. DOI: 10.1093/jnci/dji189
26. Seidenfeld J., Pipe M.J., Bohlius J. et al. Comparative effectiveness of epoetin and darbepoetin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment [Internet]. Comparative effectiveness review No. 3. Prepared by Blue Cross and Blue Shield Association Evaluation Center Evidence-based Practice Center. Rockville (MD): AHRQ, 2006. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
27. Ross S.D., Allen I.E., Henry D.H. et al. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 2006;28(6):801–31. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.06.003
28. Aapro M., Coiffier B., Dunst J. et al. Effect of treatment with epoetin beta on short-term tumour progression and survival in anaemic patients with cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2006;95(11):1467–73. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603481
29. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2009;373(9674):1532–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60502-X
30. Dammacco F., Castoldi G., Rödger S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001;113(1):172–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02715.x
31. Rosti G., Petrini M., Bosi A. et al. Management of anaemia in oncohaematological patients treated with biosimilar epoetin alfa: results of an Italian observational, retrospective study. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9(1):22–32. DOI: 10.1177/1758834016670554
32. Aapro M., Moebus V., Nitz U. et al. Safety and efficacy outcomes with erythropoiesis-stimulating agents in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(4):688–95. DOI: 10.1093/annonc/mdl579
33. Oster H.S., Gvili Perelman M., Kolomansky A. et al. Erythropoietin treatment is associated with decreased blood glucose levels in hematologic patients. *Acta Haematol* 2021;144(3):252–8. DOI: 10.1159/000507974
34. Losen C., Koenigsmann M., Rudolph C. Biosimilar Retacrit® (epoetin zeta) in the treatment of chemotherapy-induced symptomatic anemia in hematology and oncology in Germany (ORHEO) – non-interventional study. *Onco Targets Ther* 2017;10:1295–305. DOI: 10.2147/OTT.S122427
35. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H. et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990;322(24):1693–9. DOI: 10.1056/NEJM199006143222402
36. Garton J.P., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. Epoetin alfa for the treatment of the anemia of multiple myeloma. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1995;155(19):2069–74.
37. Dammacco F., Silvestris F., Castoldi G.L. et al. The effectiveness and tolerability of epoetin alfa in patients with multiple myeloma refractory to chemotherapy. *Int J Clin Lab Res* 1998;28(2):127–34. DOI: 10.1007/s005990050032
38. Barlogie B., Beck T. Recombinant human erythropoietin and the anemia of multiple myeloma. *Stem Cells* 1993;11(2):88–94. DOI: 10.1002/stem.5530110203
39. Marsh W.A., Rascati K.L. Meta-analyses of the effectiveness of erythropoietin for end-stage renal disease and cancer. *Clin Ther* 1999;21(9):1443–55; discussion 1427–8. DOI: 10.1016/s0149-2918(00)80003-x
40. Glaspy J., Demetri G., Cremieux P. Does baseline endogenous erythropoietin level impact hemoglobin (Hb) response to rHuEPO in cancer patients? *Blood* 1999;94(Suppl 1; Part 2):15b(abstract).
41. Cazzola M., Messinger D., Battistel V. et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995;86(12):4446–53.
42. Osterborg A., Boogaerts M.A., Cimino R. et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma – a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1996;87(7):2675–82.
43. Silvestris F., Romito A., Fanelli P. et al. Long-term therapy with recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) in progressing multiple myeloma. *Ann Hematol* 1995;70(6):313–8. DOI: 10.1007/BF01696618
44. Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П. Сопроводительная терапия при множественной миеломе: практические рекомендации. *Клиническая онкогематология* 2023;16(4):426–48. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448
Solovyev M.V., Solovyeva M.V., Mendeleva L.P. Supportive therapy in multiple myeloma: practical recommendations. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2023;16(4):426–48. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448

Вклад авторов

М.В. Соловьева: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, написание текста статьи;

М.В. Соловьев: разработка концепции исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, оформление статьи;

А.А. Старцев, Э.З. Иругова, Н.К. Арутюнян, А.А. Крайзман, А.В. Абакумова: получение данных для анализа, окончательное одобрение текста статьи;

Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, редактирование и окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

M.V. Soloveva: development of the concept and design of the study, review of publications on the topic of the article, data analysis, writing the text of the article;

M.V. Solovev: development of the research concept, processing, analysis and interpretation of data, preparation of the article;

A.A. Startsev, E.Z. Irugova, N.K. Arutiunian, A.A. Kraizman, A.V. Abakumova: obtaining data for analysis, final approval of the article;

L.P. Mendeleva: development of the research concept, editing and final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

М.В. Соловьев / M.V. Solovev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

А.А. Старцев / A.A. Startsev: <https://orcid.org/0000-0002-6236-7137>

Э.З. Иругова / E.Z. Irugova: <https://orcid.org/0000-0002-2013-9507>

Н.К. Арутюнян / N.K. Arutiunian: <https://orcid.org/0000-0001-5952-0244>

А.А. Крайзман / A.A. Kraizman: <https://orcid.org/0000-0003-1934-8800>

А.В. Абакумова / A.V. Abakumova: <https://orcid.org/0000-0003-1035-8762>

Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациенты подписали информированные согласия на участие в исследовании и публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. Patients signed a voluntary informed consent to participate in the study and to the publication of their data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-76-88>

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕЖИМОВ RB И R-СНОР В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ У 277 ПАЦИЕНТОВ С Фолликулярной лимфомой 1–2-го цитологического типа: ретроспективный одноцентровый анализ

М.А. Санникова¹, Е.А. Никитин^{1, 2}, М.В. Черников¹, М.И. Кислова¹, А.А. Агаширинова¹, Г.Р. Аракелян¹, В.В. Птушкин^{1–4}

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Мария Александровна Санникова mariya.sannikowa@yandex.ru

Введение. Химиоиммунотерапия, включающая применение цитостатиков и анти-CD20-моноклональных антител, значительно улучшила исходы у пациентов с впервые выявленной фолликулярной лимфомой (ФЛ) по сравнению с химиотерапией. При сравнении результативности 2 наиболее эффективных режимов терапии — ритуксимаба в комбинации с бендамустином (RB) и ритуксимаба в комбинации с циклофосфаном, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (R-СНОР) — в ряде клинических исследований получены противоречивые результаты.

Цель исследования — провести ретроспективный анализ данных большой группы пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа для сравнения эффективности режимов RB и R-СНОР в 1-й линии терапии в клинической практике, а также анализ влияния отдельных факторов прогноза и поддерживающей терапии ритуксимабом на выживаемость, частоты встречаемости вторичных злокачественных новообразований и причин смертности.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа, которые получили лечение в МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина в период с ноября 2006 г. по ноябрь 2022 г. Критериями включения в исследование были наличие впервые выявленной гистологически подтвержденной ФЛ 1–2-го цитологического типа, возраст ≥ 18 лет, проведение терапии по схеме RB или R-СНОР в качестве 1-й линии. Применение лучевой терапии не допускалось. Оценку ответа осуществляли по критериям Международной рабочей группы 2007 г.

Результаты. Критериям включения соответствовали 277 пациентов. Терапию в режиме R-СНОР получили 164 пациента, в режиме RB — 113 пациентов. Частота общего ответа в группах RB и R-СНОР была сопоставима (96 % против 94 %, $p = 0,3396$). Медианы срока наблюдения составили 35 (3–117) мес в группе RB и 50 (3–200) мес в группе R-СНОР. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в группе R-СНОР составила 86 мес, в то время как в группе RB не была достигнута, различия не достигли статистической значимости (отношение рисков (ОР) 0,65; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,42–1,004; $p = 0,0665$). Трехлетняя БПВ составила 81 и 72 %, 5-летняя — 66 и 57 % в группах RB и R-СНОР соответственно. Прогрессирование в течение 24 мес от начала терапии чаще наблюдалось в группе R-СНОР (20 % против 11 %, $p = 0,0466$). Медиана времени до следующей линии терапии в группе R-СНОР составила 90 мес и не была достигнута в группе RB (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,48–1,18; $p = 0,2277$). Однофакторный анализ отдельных прогностических факторов показал более высокую БПВ в большинстве подгрупп при применении режима RB. Режим R-СНОР продемонстрировал тенденцию к лучшей БПВ только у пациентов с максимальным стандартизированным уровнем накопления радиофармпрепарата ($SUV_{max} > 14$) (ОР 2,46; 95 % ДИ 0,52–11,62; $p = 0,2211$). Применение поддерживающей терапии ритуксимабом улучшало БПВ в обеих группах лечения: в группе R-СНОР различия достигли уровня статистической значимости (ОР 0,22; 95 % ДИ 0,05–1,01; $p < 0,0001$), в группе RB — не достигли (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,02–8,67; $p = 0,3605$). Не выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости. Пятилетняя кумулятивная частота развития вторичных злокачественных новообразований, а также частота инфекций V степени были сопоставимы в анализируемых группах.

Заключение. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что режим RB в целом имеет долгосрочную эффективность, сопоставимую с таковой режима R-СНОР в 1-й линии терапии у пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа. Однофакторный анализ отдельных прогностических факторов показал более высокую БПВ в большинстве подгрупп при использовании режима RB. Применение поддерживающей терапии ритуксимабом значимо улучшало БПВ в группе R-СНОР в сравнении с режимом RB. В нашем исследовании при значительной медиане наблюдения не выявлены различия в частоте развития вторичных злокачественных новообразований, а также в уровне смертности, не связанной с лимфомой.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, первая линия терапии, бендамустин, R-CHOP, ритуксимаб, поддерживающая терапия, выживаемость, вторичное злокачественное новообразование, инфекция

Для цитирования: Санникова М.А., Никитин Е.А., Черников М.В. и др. Сравнение эффективности режимов RB и R-CHOP в первой линии терапии у 277 пациентов с фолликулярной лимфомой 1–2-го цитологического типа: ретроспективный одно-центровый анализ. MD-Onco 2024;4(4):76–88.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-76-88>

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF RB AND R-CHOP REGIMENS IN FIRST-LINE THERAPY IN 277 PATIENTS WITH GRADE 1–2 FOLLICULAR LYMPHOMA: A RETROSPECTIVE SINGLE-CENTER ANALYSIS

M.M. Sannikova¹, E.A. Nikitin^{1,2}, M.V. Chernikov¹, M.I. Kislova¹, A.A. Agashirina¹, G.R. Arakelyan¹, V.V. Ptushkin^{1–4}

¹S.P. Botkin Moscow multidisciplinary scientific and clinical center, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Maria Alexandrovna Sannikova mariya.sannikowa@yandex.ru

Background. Chemoimmunotherapy, including cytotoxic drugs and anti-CD20 monoclonal antibodies have significantly improved outcomes in patients with newly diagnosed follicular lymphoma (FL) compared with chemotherapy. A number of clinical studies have compared the effectiveness of the two most popular treatment regimens, rituximab plus bendamustine (RB) and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP), with conflicting results.

Aim. To conduct a retrospective analysis of the treatment results of a large cohort of patients with grade 1–2 FL who received RB or R-CHOP regimens in the first line therapy in real-life clinical practice, to analyze the impact of individual prognostic factors, as well as rituximab maintenance therapy on survival, the incidence of secondary malignancies and causes of mortality.

Materials and methods. Data were collected on patients with grade 1–2 FL who were treated at the Botkin Hospital from November 2006 to November 2022. The inclusion criteria for the study were newly diagnosed histologically confirmed FL of grade 1–2, age ≥ 18 years, RB or R-CHOP therapy as first line. No radiation therapy was allowed. Response assessment was performed according to the 2007 International Working Group criteria.

Results. The inclusion criteria for the study were met by 277 patients; 164 patients received R-CHOP and 113 patients received RB. Overall response rate was comparable between groups (96 % vs 94 % in the RB and R-CHOP groups, respectively, $p = 0.3396$). The median follow-up period was 35 (3–117) months in the RB group and 50 (3–200) months in R-CHOP group. The median progression-free survival (PFS) in the R-CHOP group was 86 months, while the median of PFS in the RB group was not reached, the differences did not reach statistical significance (hazard ratio (HR) 0.65; 95 % confidential interval (CI) 0.42–1.004; $p = 0.0665$). Three-year PFS was 81 and 72 %, and five-year PFS was 66 and 57 % in the RB and R-CHOP groups, respectively. Progression within 24 months of initiation of therapy was more common in R-CHOP group (20 % vs 11 %, $p = 0.0466$). The median time to next therapy in R-CHOP group was 90 months and was not reached in RB group (HR 0.75; 95 % CI 0.48–1.18; $p = 0.2277$). Unifactor analysis of individual prognostic factors showed superior PFS in most subgroups receiving RB regimen. R-CHOP regimen showed a trend towards improved PFS only in patients with maximum standardized uptake value (SUV_{max}) > 14 (HR 2.46; 95 % CI 0.52–11.62; $p = 0.2211$). The use of rituximab maintenance therapy improved PFS in both treatment groups: in R-CHOP group, the differences reached the level of significance (HR 0.22; 95 % CI 0.05–1.01; $p < 0.0001$), in RB group they did not reach the level of significance (HR 0.41; 95 % CI 0.02–8.67; $p = 0.3605$). There were no significant differences in overall survival. The 5-year cumulative incidence of secondary malignancies as well as the incidence of grade 5 infections were comparable between groups.

Conclusion. In summary, our study shows that RB regimen generally has comparable long-term efficacy to R-CHOP regimen in first-line therapy in patients with grade 1–2 FL. Unifactor analysis of individual prognostic factors showed better PFS in most subgroups using the RB regimen. The use of rituximab maintenance therapy significantly improved PFS in R-CHOP group compared with RB regimen. Our study with a significant median follow-up did not find differences in the incidence of secondary malignancies or non-lymphoma related mortality.

Keywords: follicular lymphoma, first line of therapy, bendamustine, R-CHOP, rituximab, maintenance therapy, survival, secondary malignant neoplasm, infection

For citation: Sannikova M.A., Nikitin E.A., Chernikov M.V. et al. Comparison of the effectiveness of RB and R-CHOP regimens in first-line therapy in 277 patients with grade 1–2 follicular lymphoma: a retrospective single-center analysis. MD-Onco 2024;4(4):76–88. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-76-88>

ВВЕДЕНИЕ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) в большинстве случаев характеризуется индолентным течением: 10-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет около 80 %. Однако ОВ может различаться в зависимости от цитологического типа опухоли: у пациентов с ФЛ 3-го цитологического типа ОВ меньше, чем при ФЛ 1–2-го цитологического типа [1, 2]. Факторами неблагоприятного прогноза также являются высокий уровень лактатдегидрогеназы, объемные опухолевые образования >7 см, экстранодальные поражения, высокий уровень Ki-67, В-симптомы, высокие стандартизированные значения поглощения радиофармпрепарата (SUV_{max}) по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [3–10].

Химиоиммунотерапия, включающая применение цитостатиков и анти-CD20-моноклональных антител, значительно улучшила исходы у пациентов с впервые выявленной ФЛ по сравнению с химиотерапией [11–15]. Однако критерии выбора конкретной схемы химиотерапии по-прежнему не определены [16, 17]. Наиболее эффективными режимами для достижения глубокого ответа и длительной беспрогрессивной выживаемости (БПВ), длительно применяемыми в практике, являются схемы химиотерапии, включающие циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон в комбинации с ритуксимабом (R-CHOP), а также бендамустин в комбинации с ритуксимабом (RB). Эти данные получены в крупных проспективных рандомизированных многоцентровых исследованиях GLSG'00, StiL и Bright [12, 18–21]. Сравнение результативности этих 2 вариантов терапии не показало абсолютного преимущества ни одной из этих схем. Если в исследовании StiL выявлено достоверное превосходство режима RB при сравнении с R-CHOP у первичных больных с ФЛ 1–2-го цитологического типа по такому показателю, как БПВ, то в исследовании Bright, проводившемся по сходной схеме, достоверных различий в 5-летней БПВ в группе RB по сравнению с R-CHOP/R-CVP (ритуксимаб в комбинации с циклофосфаном, винкристином и преднизолоном) не выявлено [18, 21].

В серии ретроспективных исследований было показано, что исходы лечения могут зависеть от цитологического типа ФЛ: при цитологическом типе 3A только в части исследований выявлено превосходство RB над R-CHOP, тогда как при ФЛ 1–2-го цитологического типа в большинстве исследований продемонстрировано превосходство режима RB [22–25].

В недавно опубликованной работе, посвященной сравнению эффективности режимов RB и R-CHOP у пациентов, включенных в рандомизированное исследование FOLL12, выявлена сопоставимая долгосрочная эффективность этих 2 схем лечения у пациентов с ФЛ цитологических типов 1–3A [26]. Возможно, различные результаты всех перечисленных выше исследований обусловлены гетерогенными характеристиками пациентов.

Длительное время режим R-CHOP был стандартом терапии ФЛ 1-й линии. Позже терапией выбора стал режим RB в связи с меньшей эффективностью, а также лучшими профилем токсичности и качеством жизни пациентов в сравнении с другими стандартными химиотерапевтическими режимами, основанными на комбинации с ритуксимабом [18–21, 27]. Кроме того, в 2015 г. стало известно, что у ~20 % пациентов, получивших R-CHOP в 1-й линии терапии, наблюдается прогрессирование в течение 24 мес после постановки диагноза, что коррелирует с достоверным сокращением 5-летней ОВ [28]. В то же время есть данные об увеличении частоты развития вторичных злокачественных новообразований и тяжелых инфекций при применении бендамустинсодержащих режимов [21, 29].

Цель исследования — провести ретроспективный анализ данных большой группы пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа для сравнения эффективности режимов RB и R-CHOP в 1-й линии терапии в клинической практике, а также анализ влияния отдельных факторов прогноза и поддерживающей терапии ритуксимабом на выживаемость, частоты встречаемости вторичных злокачественных новообразований и причин смертности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения. В анализ включены пациенты с ФЛ 1–2-го цитологического типа, которые получили лечение в МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина в период с ноября 2006 г. по ноябрь 2022 г. Все пациенты соответствовали следующим критериям включения: наличие впервые выявленной гистологически подтвержденной ФЛ 1–2-го цитологического типа, возраст ≥ 18 лет, проведение терапии по схеме RB или R-CHOP в качестве 1-й линии. Применение лучевой терапии не допускалось.

Терапия и оценка ответа. Всем пациентам проводили химиоиммунотерапию по схемам R-CHOP или RB с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом по решению врача. Оценка ответа выполняли по критериям Международной рабочей группы 2007 г. с использованием компьютерной томографии или ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой.

Статистический анализ данных. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism версии 8.0.0 для Windows (GraphPad Software, США; www.graphpad.com). Тест χ^2 применяли для оценки различий между категориальными переменными. Для оценки различий между количественными переменными, не удовлетворяющими условиям параметрических критериев, использовали тест Манна–Уитни. ОВ, БПВ и время до следующей линии терапии были рассчитаны по методу Каплана–Майера. ОВ определена как время от начала лечения до смерти от любой причины, БПВ — как время от начала лечения до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины, время до следующей терапии — как время от на-

чала терапии до начала новой линии терапии или смерти от любой причины. Проверку статистической значимости (p -value) кривых выживаемости проводили с помощью *log-rank*-теста. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ выполнен с использованием оценки отношения рисков (ОР) с расчетом 95 % доверительного интервала (ДИ) и построением форрест-графика. Данные пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции (НКВИ), были цензурированы на дату смерти.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов. По данным регистра МГГЦ ГKB им. С.П. Боткина, в период с ноября 2006 г. по ноябрь 2022 г. 605 пациентов с ФЛ получили как минимум 1 линию терапии. Критериям включения в исследование соответствовали 277 пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа (рис. 1). Сбор данных завершен 1 августа 2023 г.

Терапию по схеме R-CHOP получили 164 пациента, по схеме RB – 113 пациентов. Демографические и клинические характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между группами, за исключением наличия В-симптомов (табл. 1). При наличии В-симптомов чаще применялся режим R-CHOP ($p = 0,0105$). Пациенты получили в среднем 6 курсов химиотерапии (разброс для R-CHOP – 3–9, для RB – 3–7 курсов). Из всех вклю-

ченных в исследование пациентов поддерживающую терапию ритуксимабом начали 246 (89 %) пациентов: 142 (87 %) пациента в группе R-CHOP и 104 (92 %) – в группе RB ($p = 0,1574$). На момент выполнения анализа поддерживающую терапию продолжали 44 (42 %) пациента в группе RB и 30 (21 %) пациентов – в группе R-CHOP. Медиана времени от верификации диагноза до начала терапии составила 2 (0–45) мес в группе RB и 1 (0–60) мес – в группе R-CHOP ($p = 0,2615$).

Непосредственная эффективность терапии. По критериям Международной рабочей группы 2007 г. по данным компьютерной томографии или ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой общего ответа достигли 109 (96 %) пациентов в группе RB и 154 (94 %) – в группе R-CHOP ($p = 0,3396$), прогрессирование или стабилизация наблюдались у 3 (3 %) и 8 (5 %) пациентов в группах RB и R-CHOP соответственно ($p = 0,3518$), ответ не оценен у 1 (1 %) и 2 (1 %) пациентов в группах RB и R-CHOP соответственно.

Долгосрочная эффективность терапии. Медиана длительности наблюдения составила 35 (3–117) мес в группе RB и 50 (3–200) мес в группе R-CHOP. Результаты анализа выживаемости представлены на рис. 2. Медиана БПВ в группе R-CHOP составила 86 мес, в то время в группе RB не была достигнута, различия не достигли статистической значимости (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,42–1,004; $p = 0,0665$). Трехлетняя БПВ составила

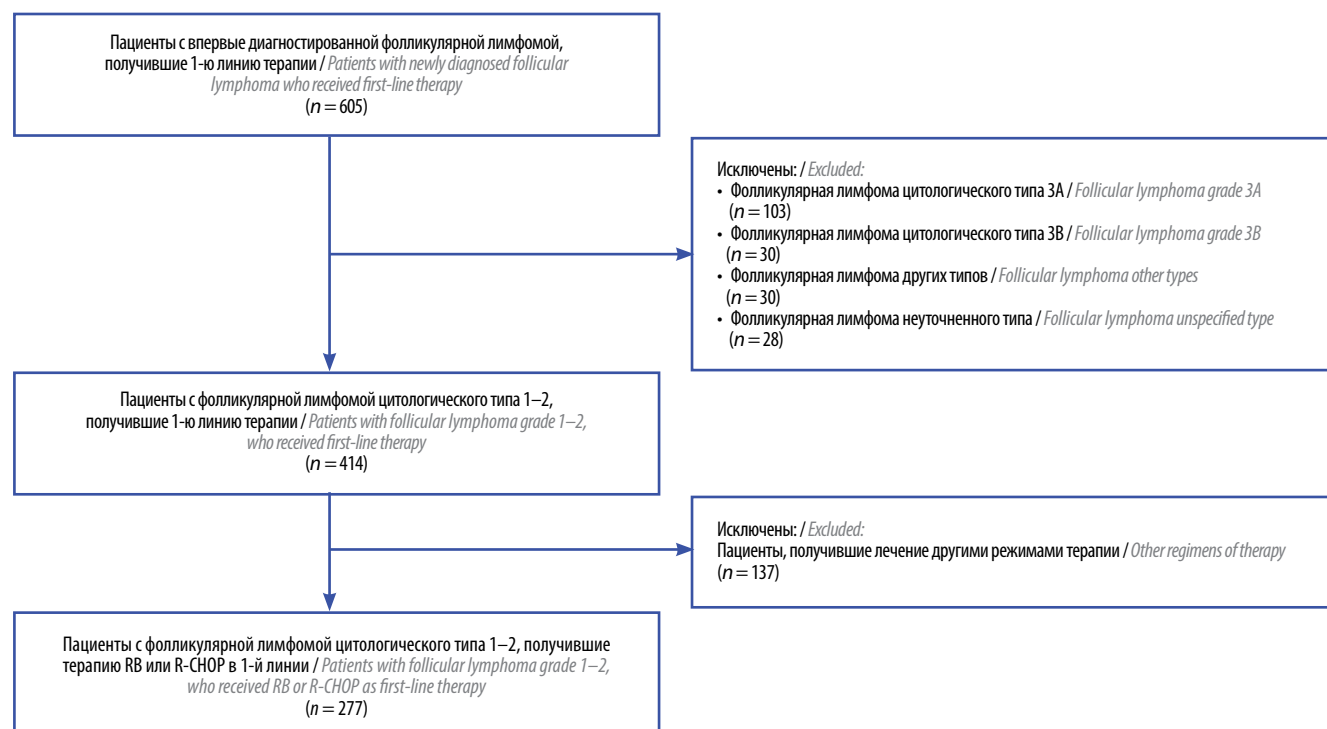


Рис. 1. Схема отбора пациентов в группу исследования. Здесь и на рис. 2, 3: RB – ритуксимаб в комбинации с бендамустином; R-CHOP – ритуксимаб в комбинации с циклофосфаном, доксорубицином, винкристином и преднизолоном

Fig. 1. Diagram of selection of the study group of patients. Here and on Fig. 2, 3: RB – rituximab plus bendamustine; R-CHOP – rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone

Таблица 1. Характеристика пациентов на дату верификации диагноза

Table 1. Patients' characteristics at baseline

Характеристика Characteristic	RB (n = 113)	R-CHOP (n = 164)	p
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	41 (36) 72 (64)	59 (36) 105 (64)	0,9582
Возраст, n (%): Age, n (%): ≤60 лет ≤60 years >60 лет >60 years	54 (48) 59 (52)	86 (52) 78 (48)	0,4467
Медиана (диапазон) возраста на дату верификации диагноза, лет Median (range) age at diagnosis verification date, years	61 (30–84)	59 (26–76)	0,0887
Медиана (диапазон) возраста на дату начала терапии, лет Median (range) age at start of therapy, years	61 (30–86)	60 (26–77)	0,1208
Медиана (диапазон) времени от верификации диагноза до начала терапии, мес Median (range) time from diagnosis verification to start of therapy, months	2 (0–45)	1 (0–60)	0,2615
Стадия, n (%): Stage, n (%): I–II III–IV	14 (12) 99 (88)	11 (7) 153 (93)	0,1048
Категория риска FLIPI, n (%): FLIPI risk group, n (%): низкий low промежуточный intermediate высокий high нет данных no data	12 (13) 20 (22) 59 (65) 22	11 (10) 19 (17) 84 (74) 50	0,1795
В-симптомы, n (%): B-symptoms, n (%): да yes нет данных no data	21 (23) 23	54 (40) 28	0,0105
Уровень гемоглобина: Hemoglobin: ≤120 г/л ≤ 120 g/L нет данных no data	14 (15) 20	28 (24) 48	0,1034
Уровень лактатдегидрогеназы, n (%): Lactate dehydrogenase level, n (%): >ВГН >ULN нет данных no data	22 (30) 39	31 (38) 82	0,2876
Количество вовлеченных зон лимфатических узлов, n (%): Nodal sites, n (%): > 4 нет данных no data	83 (78) 6	120 (76) 7	0,8296

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	RB (n = 113)	R-CHOP (n = 164)	p
Опухолевые массы >7 см, n (%): Bulky disease >7 cm, n (%): да yes нет данных no data	45 (45) 14	54 (39) 26	0,3303
Экстранодальное вовлечение, n (%): Extranodal disease, n (%): да yes нет данных no data	36 (34) 8	67 (43) 7	0,1731
Вовлечение костного мозга, n (%): Bone marrow involvement, n (%): да yes нет данных no data	57 (66) 26	88 (69) 36	0,6195
Лейкемизация*, n (%): Leukemization*, n (%): да yes нет данных no data	4 (5) 25	16 (12) 34	0,0514
Ki-67, n (%): ≤30 % >30 % нет данных no data	85 (91) 8 (9) 20	110 (89) 14 (11) 40	0,5162
SUV _{max} *, n (%): ≤ 14 >14 нет данных no data	62 (85) 11 (15) 10	55 (76) 17 (24) 10	0,1926

*Лейкемизацию понимали как количество циркулирующих клеток лимфомы $>5 \times 10^9/L$, подтвержденное методом проточной цитометрии при верификации диагноза.

Примечание. FLIPI – международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВГН – верхняя граница нормы; Ki-67 – индекс пролиферативной активности, SUV_{max} – максимальный стандартизованный уровень накопления. Здесь и в табл. 2–4: RB – ритуксимаб в комбинации с бендамустинем; R-CHOP – ритуксимаб в комбинации с циклофосфаном, доксорубицином, винкристином и преднизолоном.

*Leukemization was assessed as the number of circulating lymphoma cells $>5 \times 10^9/L$, confirmed by flow cytometry at time of diagnosis.

Note. FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index; LDH – lactate dehydrogenase; ULN – upper limit of normal; Ki-67 – index of proliferative activity; SUV_{max} – maximum standardized uptake value. Here and in Tables 2–4: RB – rituximab plus bendamustine; R-CHOP – rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone.

81 и 72 %, 5-летняя – 66 и 57 % в группах RB и R-CHOP соответственно (см. рис. 2, а). Сравнение подгрупп пациентов, получивших поддерживающую терапию ритуксимабом, также показало сопоставимую эффективность режимов (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,46–1,25; $p = 0,2909$). Применение поддерживающей терапии ритуксимабом улучшало БПВ в обеих группах лечения: в группе R-CHOP различия достигли уровня статистической значимости (ОР 0,22; 95 % ДИ 0,05–1,01; $p < 0,0001$), в группе RB – не достигли (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,02–8,67; $p = 0,3605$) (см. рис. 2, в, г). За период наблюдения у 82 (30 %) пациентов из общей когорты

констатированы рецидив/прогрессирование. Прогрессирование в течение 24 мес от начала терапии чаще наблюдалось в группе R-CHOP (у 32 (20 %) пациентов), чем в группе RB (у 12 (11%) пациентов) ($p = 0,0466$). Медиана времени от прогрессирования до начала новой линии терапии составила 1 (0–32) мес в группе RB и 2,5 (0–87) мес – в группе R-CHOP ($p = 0,5881$). Медиана времени до следующей линии терапии в группе R-CHOP составила 90 мес и не была достигнута в группе RB (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,48–1,18; $p = 0,2277$).

Однофакторный анализ отдельных прогностических факторов в целом показал тенденцию к лучшей

БПВ при применении режима RB (рис. 3). Режим R-CHOP продемонстрировал улучшение БПВ только у пациентов с $SUV_{max} > 14$, однако без достижения уровня статистической значимости (ОР 2,46; 95 % ДИ 0,52–11,62; $p = 0,2211$). Наличие В-симптомов не повлияло на снижение эффективности RB (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,21–1,18; $p = 0,1862$).

Общая выживаемость в группах лечения была сопоставима: 3-летняя ОВ составила 98 и 97 %, 5-летняя ОВ – по 96 % в группах RB и R-CHOP соответственно (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,17–1,48; $p = 0,2710$) (см. рис. 2, б). Подгрупповой анализ влияния отдельных прогностических факторов на ОВ не показал статистически значимых различий между RB и R-CHOP. Наблюдалась тенденция к улучшению ОВ при применении R-CHOP у пациентов с В-симптомами (ОР 1,98; 95 % ДИ 0,27–14,36; $p = 0,3692$). Применение поддерживающей терапии ритуксимабом не оказало влияния на ОВ в группе RB (ОР 0; 95 % ДИ –1... –1; $p = 0,8003$), в группе R-CHOP наблюдалась тенденция к улучшению ОВ при применении поддерживающей терапии ритуксимабом (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,01–3,37; $p = 0,0585$).

Структура смертности. В группе RB умерли 15 пациентов, в группе R-CHOP – 27 пациентов (табл. 2).

Основной причиной смерти была НКВИ, от которой умерли 12 (10,6 %) пациентов в группе RB и 16 (9,8 %) – в группе R-CHOP. Среди пациентов, умерших от НКВИ, у 13 (46 %) человек летальный исход произошел на фоне 1-й линии терапии – у 6 (46 %) и 7 (54 %) пациентов в группах RB и R-CHOP соответственно. Большая часть этих пациентов умерли в период поддерживающей терапии 1-й линии – 5 (83 %) и 5 (71 %) пациентов в группах RB и R-CHOP соответственно (табл. 3).

Вторичные злокачественные новообразования. За весь период наблюдения вторичные злокачественные новообразования обнаружены у 9 (8,0 %) пациентов в группе RB и у 10 (6,1 %) – в группе R-CHOP ($p = 0,5189$): немеланомный рак кожи развился у 4 пациентов в каждой группе (3,5 и 2,4 % на фоне терапии RB и R-CHOP соответственно), вторичные солидные опухоли – у 5 пациентов в каждой группе (4,4 и 3,0 % соответственно), острый миелоидный лейкоз развился у 1 пациентки после 2 линий терапии по схеме RB и 1 линии терапии по схеме R-CHOPmini. Случаи вторичных злокачественных новообразований у пациентов, получивших только 1-ю линию терапии, отражены в табл. 4. Пятилетняя кумулятивная частота развития вторичных злокачественных новообразований на фоне или только

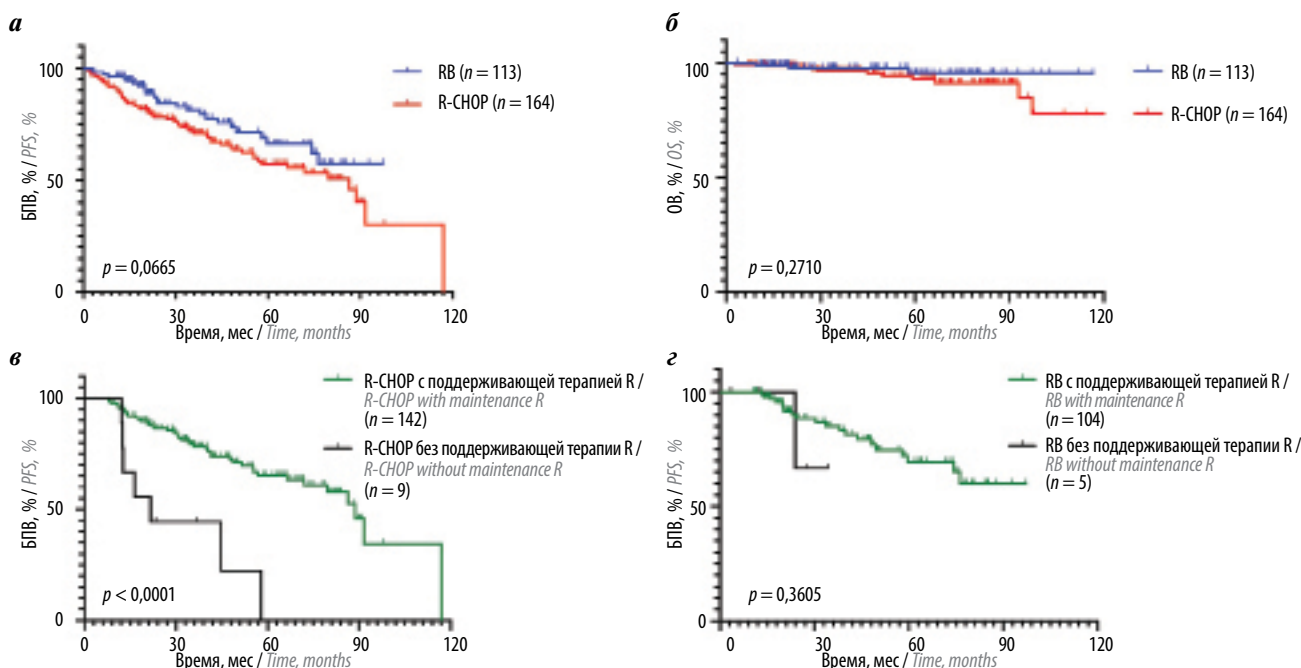


Рис. 2. Анализ выживаемости пациентов в зависимости от режима терапии: а – прогрессивная выживаемость (БПВ): RB против R-CHOP; б – общая выживаемость (ОВ): RB против R-CHOP; г – БПВ: R-CHOP с поддерживающей терапией ритуксимабом (R) и без поддерживающей терапии; з – БПВ: RB с поддерживающей терапией R и без поддерживающей терапии

Fig. 2. Analysis of patient survival depending on the treatment regimen: а – progression-free survival (PFS): RB regimen versus R-CHOP regimen; б – overall survival (OS): RB regimen versus R-CHOP regimen; г – PFS: R-CHOP regimen with maintenance with rituximab (R) versus R-CHOP without maintenance; з – PFS: RB regimen with maintenance with R versus RB without maintenance

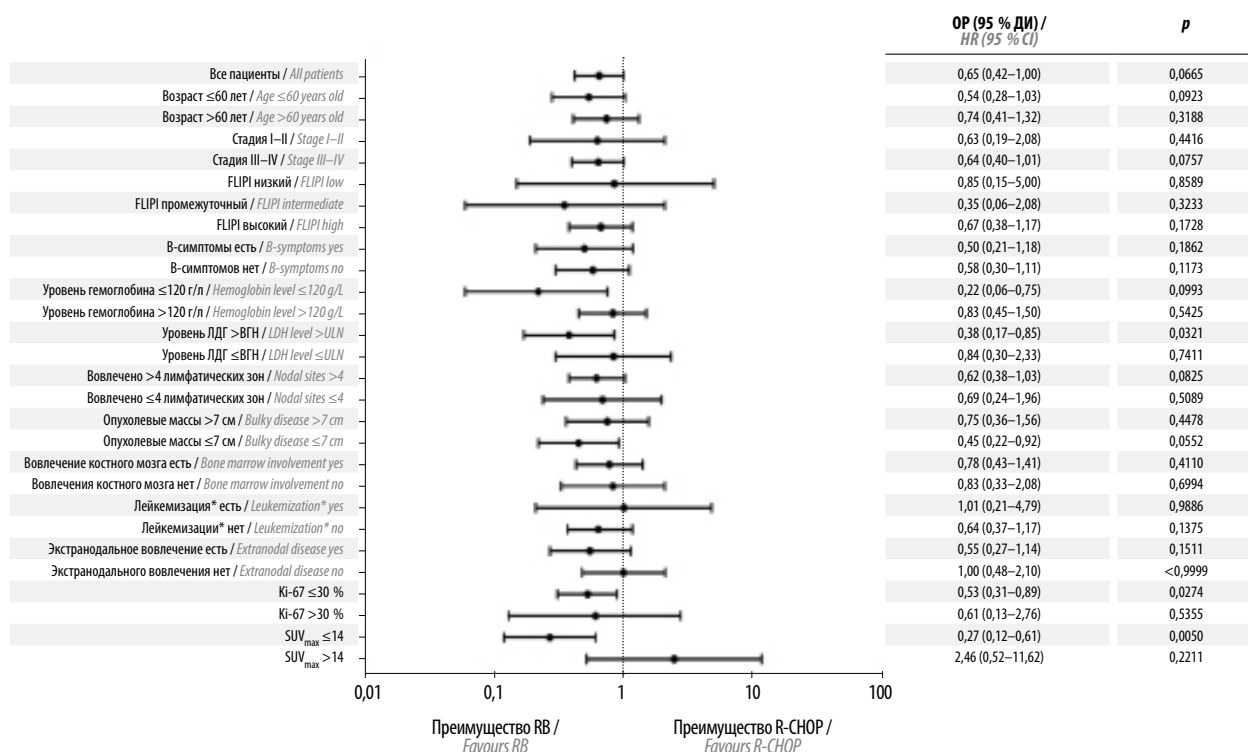


Рис. 3. Однофакторный анализ влияния прогностических факторов на беспрогрессивную выживаемость. FLIPI — международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ВГН — верхняя граница нормы; Ki-67 — индекс пролиферативной активности; SUV_{max} — максимальный стандартизованный уровень накопления; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал. *Под лейкоемизацией в рамках исследования понимали количество циркулирующих клеток лимфомы $>5 \times 10^9/L$, подтвержденное методом проточной цитометрии при верификации диагноза

Fig. 3. Unifactor analysis of progression-free survival by prognostic factors. FLIPI — Follicular Lymphoma International Prognostic Index; LDH — lactate dehydrogenase; ULN — upper limit of normal; Ki-67 — index of proliferative activity; SUV_{max} — maximum standardized uptake value; HR — hazard ratio; CI — confidence interval. *Leukemization was assessed as the number of circulating lymphoma cells $>5 \times 10^9/L$, confirmed by flow cytometry at time of diagnosis

Таблица 2. Показатели смертности пациентов за весь период наблюдения

Table 2. Mortality during the entire follow-up period

Причина смерти Cause of death	RB, n (%)	R-CHOP, n (%)
Новая коронавирусная инфекция Coronavirus disease 2019	12 (10,6)	16 (9,8)
Прогрессирование фолликулярной лимфомы Progression follicular lymphoma	1 (0,9)	4 (2,4)
Сердечно-сосудистое событие Cardiovascular event	—	3 (1,8)
Бактериальная инфекция Bacterial infection	—	1 (0,6)
Реактивация хронического гепатита В Reactivation of chronic hepatitis B	1 (0,9)	—
Вторичное злокачественное новообразование Secondary malignancy	1 (0,9)	1 (0,6)
Перфорация кишечника с перитонитом Colon perforation with peritonitis	—	2 (1,2)
Всего пациентов Total of patients	15 (13)	27 (16)

Таблица 3. Смертность от новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в разные периоды терапии пациентов, получивших только 1-ю линию терапии

Table 3. Mortality of patients from coronavirus disease (COVID-19) in different periods of therapy who received only first-line therapy

Период терапии Period of therapy	RB, n (%)	R-CHOP, n (%)
Индукция Induction	1 (17)	1 (14)
Поддерживающая терапия ритуксимабом Maintenance with rituximab	5 (83)	5 (71)
Наблюдение после поддерживающей терапии ритуксимабом Follow-up after maintenance with rituximab	—	1 (14)
<i>Всего пациентов</i> <i>Total of patients</i>	<i>6 (100)</i>	<i>7 (100)</i>

после 1-й линии терапии не различалась значимо между группами: 15,8 и 9,0 % при включении немеланомного рака кожи ($p = 0,9651$), 8,0 и 5,3 % — при исключении немеланомного рака кожи ($p = 0,5597$) в группах RB и R-CHOP соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В крупных проспективных рандомизированных исследованиях получены различающиеся результаты в отношении долгосрочной эффективности двух наиболее эффективных режимов терапии 1-й линии — RB и R-CHOP, что усложняет клиническое использование этих данных. Более того, ретроспективные исследования также продемонстрировали противоречивые результаты. Вероятно, различия в результатах обусловле-

ны гетерогенными характеристиками когорт пациентов и дизайном исследований.

По доступным нам данным, наше исследование является самым крупным ретроспективным сравнительным анализом режимов RB и R-CHOP в 1-й линии терапии у пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа. Несмотря на ретроспективный характер исследования, группы пациентов оказались хорошо сбалансированы по параметрам, оказывающим влияние на исход, за исключением наличия В-симптомов: режим R-CHOP чаще применялся при наличии В-симптомов. Другими ограничениями нашего исследования были одноцентровый сбор данных, отсутствие данных о токсичности, не ассоциированной со смертностью, невозможность оценить частоту гистологической трансфор-

Таблица 4. Вторичные злокачественные новообразования у пациентов, получивших только 1-ю линию терапии

Table 4. Secondary malignancies in patients who received only first-line therapy

Вторичное злокачественное новообразование Secondary malignancies	RB, n	R-CHOP, n
Немеланомный рак кожи Nonmelanoma skin cancer	3	3
Рак щитовидной железы Thyroid cancer	1	—
Рак поджелудочной железы Pancreas cancer	1	—
Рак молочной железы Breast cancer	—	2
Рак матки Uterine cancer	—	1
Рак желудка Stomach cancer	—	1
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>5</i>	<i>8</i>

мации из-за недостаточного количества повторных биопсий, а также невозможность оценить частоту полного ответа по критериям Международной рабочей группы 2007 г. ввиду частого отказа пациентов от контрольного исследования костного мозга после окончания индукционной терапии.

Тем не менее частота общего ответа по критериям Международной рабочей группы 2007 г. была сопоставима в группах RB и R-CHOP, и эти результаты схожи с ранее опубликованными данными [18, 19, 25, 30]. Более того, аналогично результатам исследования StiL и крупного ретроспективного исследования M. Poulouiou и соавт. в когорте пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа, в которых продемонстрировано достоверное преимущество режима RB перед R-CHOP, в нашем исследовании медиана БПВ также достигнута в группе R-CHOP и не достигнута в группе RB [18, 20, 23]. Однако мы получили более высокую медиану БПВ в группе R-CHOP по сравнению с результатами исследований StiL и M. Poulouiou и соавт. (86, 31 и 31 мес соответственно), что, возможно, связано с отсутствием поддерживающей терапии ритуксимабом в исследовании StiL и меньшей долей пациентов, получивших поддерживающую терапию ритуксимабом, в группе R-CHOP в анализе M. Poulouiou и соавт. по сравнению с нашим исследованием (34 % против 87 % соответственно). В то же время показатели 5-летней БПВ – 66 % в группе RB и 57 % в группе R-CHOP (без достижения уровня статистической значимости) при довольно длительной медиане наблюдения (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,42–1,004; $p = 0,0665$) – делают результаты нашего исследования сходными с результатами исследования Bright, *post-hoc*-анализа исследования FOLL12, а также ретроспективного исследования P. Mondello и соавт. [21, 25, 26]. Можно предположить, что на результаты исследования Bright и *post-hoc*-анализа исследования FOLL12 могли оказать влияние применение поддерживающей терапии ритуксимабом только у части пациентов, а также наличие пациентов с ФЛ цитологического типа 3A (24 %) в исследовании FOLL12. Однако в исследовании P. Mondello и соавт. с длительным периодом наблюдения (6,8 года), несмотря на отсутствие поддерживающей терапии ритуксимабом, получены статистически сопоставимые результаты по БПВ. Более того, в этом исследовании в группе R-CHOP медиана БПВ составила 132 мес, что значительно больше, чем и в ранее указанных исследованиях, и в нашей работе. Возможно, на результаты этого исследования повлияли характеристики когорты пациентов.

В нашем анализе применение поддерживающей терапии ритуксимабом привело к увеличению БПВ в обеих группах, в группе R-CHOP – достоверно, в группе RB – не достоверно. Положительное влияние поддерживающей терапии ритуксимабом на БПВ после R-CHOP хорошо известно из исследования PRIMA [31, 32]. Интересно, что в группе R-CHOP в сравнении

с группой RB наблюдалась тенденция к улучшению ОВ при применении поддерживающей терапии ритуксимабом (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,02–3,37; $p = 0,0585$). Однако к этим данным следует относиться с осторожностью ввиду небольшой популяции пациентов, не получивших поддерживающую терапию ритуксимабом в обеих группах. Тем не менее ранее, по результатам нерандомизированного сравнения поддерживающей терапии ритуксимабом после индукции RB и R-CHOP в исследовании BRIGHT, были представлены данные о пролонгировании ОВ при применении поддерживающей терапии ритуксимабом как в группе RB, так и в группе R-CHOP/RCVP, причем в группе R-CHOP/RCVP различия в ОВ оказались статистически значимыми ($p = 0,0481$) [33].

В настоящем исследовании прогрессирование в течение 24 мес от начала терапии чаще наблюдалось в группе R-CHOP – у 20 % пациентов, тогда как в группе RB – у 11 % пациентов ($p = 0,0466$), что схоже с результатами ранее проведенных исследований [28, 34, 35].

Суррогатным критерием эффективности терапии зачастую является время до следующей терапии (ВДСТ). В нашем исследовании не получено статистически значимой разницы между группами терапии по показателю ВДСТ, однако медиана ВДСТ достигнута только в группе R-CHOP – 90 мес. В исследовании StiL в когорте индолентных лимфом режим RB также пролонгировал ВДСТ, при этом медиана ВДСТ при 9-летнем наблюдении не была достигнута, в то время как при применении режима R-CHOP – достигнута к 56-му месяцу, при этом в данном исследовании различия были статистически значимы. В то же время короткие сроки (медиана ~2 мес) от момента верификации диагноза до начала 1-й линии терапии и от констатации прогрессирования до начала новой линии терапии в обеих группах косвенно могут свидетельствовать о том, что врачи рассматривают любой рецидив как основание для немедленного начала терапии, а не используют критерии GELF, что, в свою очередь, накладывает определенные ограничения на интерпретацию полученных данных по этому критерию [36].

При однофакторном анализе отдельных прогностических факторов режим RB показал более высокую БПВ в большинстве подгрупп. Режим R-CHOP продемонстрировал тенденцию к лучшей БПВ только у пациентов с $SUV_{max} > 14$, однако к этим данным следует относиться с осторожностью с учетом значительной подверженности SUV_{max} изменениям в зависимости от широкого спектра биологических и технических факторов [37]. Нам не удалось подтвердить полученные выводы с помощью многофакторного анализа из-за ограничений нашего исследования.

Анализ ОВ не показал статистически значимых различий между 2 группами, что соответствует результатам ранее проведенных исследований по иммунохимиотерапии индолентных лимфом [18–21].

Ранее в исследовании BRIGHT и GALLIUM сообщалось о более высокой частоте инфекций III–V степени и вторичных злокачественных новообразований при использовании комбинации анти-CD20-моноклонального антитела и бендамустина, что обусловлено подавлением CD4-положительных Т-клеток [21, 29]. По данным исследования GALLIUM, большая часть этих событий произошла во время поддерживающей терапии обинутумабом и ритуксимабом. В *post-hoc*-анализе исследования FOLL12 более высокая частота инфекций III–IV степени также наблюдалась в группе RB [26]. Однако в нашем исследовании при значительном периоде наблюдения мы не нашли различий в уровне смертности от инфекций как в общих группах терапии, так и при анализе смертности от НКВИ в период поддерживающей терапии 1-й линии. Также мы не нашли различий в частоте развития вторичных злокачественных новообразований, что схоже с данными,

полученными в исследовании StiL, *post-hoc*-анализе исследования FOLL12, а также серии ретроспективных анализов [20, 23, 25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что режим RB в целом имеет сопоставимую долгосрочную эффективность с режимом R-CHOP в 1-й линии терапии у пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа. Однофакторный анализ отдельных прогностических факторов показал более высокую БПВ в большинстве подгрупп при использовании режима RB. Применение поддерживающей терапии ритуксимабом значимо улучшало БПВ в группе R-CHOP в сравнении с режимом RB. В нашем исследовании при значительной медиане наблюдения не выявлены различия в частоте развития вторичных злокачественных новообразований, а также в уровне смертности, не связанной с лимфомой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Naik A., Gooley T., Loeb K. et al. The impact of histological grade on outcomes in follicular lymphoma: an analysis of patients in the SEER database in the context of evolving disease classification and treatment. *Br J Haematol* 2022;199(5):696–706. DOI: 10.1111/bjh.18404
2. Ganti A.K., Weisenburger D.D., Smith L.M. et al. Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following anthracycline-based chemotherapy: the Nebraska Lymphoma Study Group Experience. *Ann Oncol* 2006;17(6):920–7. DOI: 10.1093/annonc/mdl039
3. Federico M., Vitolo U., Zinzani P.L. et al. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Intergruppo Italiano Linfomi*. *Blood* 2000;95(3):783–9. DOI: 10.1080/1042819021000016050
4. Morabito F., Baldini L., Stelitano C. et al.; Gruppo Italiano per lo studio dei linfomi. Prospective study of indolent non-follicular non-Hodgkin's lymphoma: validation of Gruppo Italiano per lo studio dei linfomi (GISTL) prognostic criteria for watch and wait policy. *Leuk Lymphoma* 2002;43(10):1933–8. DOI: 10.1080/1042819021000016050
5. Angelopoulou M.K., Diavati S., Giannikos T. et al. Examination of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) score for follicular lymphoma patients in the rituximab era outside clinical trials. *EHA Library*. Available at: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/325566/maria.k.angelopoulou.examination.of.follicular.lymphoma.international.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1>
6. Kedmi M., Hedvat C.V., Maragulia J. et al. Association of quantitative assessment of the intrafollicular proliferation index with outcome in follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2014;164(5):646–52. DOI: 10.1111/bjh.12667
7. Koster A., Tromp H.A., Raemaekers J.M. et al. The prognostic significance of the intra-follicular tumor cell proliferative rate in follicular lymphoma. *Haematologica* 2007;92(2):184–90. DOI: 10.3324/haematol.10384
8. Moskowitz C.H., Zelenetz A., Schoder H. An update on the role of interim restaging FDG-PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(3):347–52. DOI: 10.6004/jcn.2010.0023
9. Rossi C., Tosolini M., Gravelle P. et al. Baseline SUVmax is related to tumor cell proliferation and patient outcome in follicular lymphoma. *Haematologica* 2022;107(1):221–30. DOI: 10.3324/haematol.2020.263194
10. Xie M., Wang L., Jiang Q. et al. Significance of initial, interim and end-of-therapy 18F-FDG PET/CT for predicting transformation risk in follicular lymphoma. *Cancer Cell Int* 2021;21(1):394. DOI: 10.1186/s12935-021-02094-5
11. Marcus R., Imrie K., Solal-Celigny P. et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4579–86. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5376
12. Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M. et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106(12):3725–32. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0016
13. Herold M., Haas A., Srock S. et al.; East German Study Group Hematology and Oncology Study. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1986–92. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4618
14. Bachy E., Houot R., Morschhauser F. et al.; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica* 2013;98(7):1107–14. DOI: 10.3324/haematol.2012.082412
15. Schulz H., Bohlius J.F., Trelle S. et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(9):706–14. DOI: 10.1093/jnci/djk152
16. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Advani R.H. et al. B-cell lymphomas. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Version 3.2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
17. Dreyling M., Ghielmini M., Rule S. et al.; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(3):298–308. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.008

18. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. et al.; Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab *versus* CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2
19. Flinn I.W., van der Jagt R., Kahl B.S. et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123(19):2944–52. DOI: 10.1182/blood-2013-11-531327
20. Rummel M., Maschemeyer G., Ganser A. et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) *versus* CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: nine-year updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl):7501. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7501
21. Flinn I.W., van der Jagt R., Kahl B. et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab *versus* R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2019;37(12):984–91. DOI: 10.1200/JCO.18.00605
22. Mondello P., Steiner N., Willenbacher W. et al. Bendamustine plus rituximab *versus* R-CHOP as first-line treatment for patients with follicular lymphoma grade 3A: evidence from a multicenter, retrospective study. *Oncologist* 2018;23(4):454–60. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0037
23. Pouyiourou M., Meyer A., Stroux A. et al.; East German Study Group for Hematology and Oncology (OSHO). First-line treatment with R-CHOP or rituximab-bendamustine in patients with follicular lymphoma grade 3A—results of a retrospective analysis. *Ann Hematol* 2020;99(12):2821–9. DOI: 10.1007/s00277-020-04171-7
24. Shah N.N., Szabo A., Saba R. et al. Multicenter analysis of advanced stage grade 3A follicular lymphoma outcomes by frontline treatment regimen. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(2):95–102. DOI: 10.1016/j.clml.2018.11.010
25. Mondello P., Steiner N., Willenbacher W. et al. Bendamustine plus rituximab *versus* R-CHOP as first-line treatment for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: evidence from a multicenter, retrospective study. *Ann Hematol* 2016;95(7):1107–14. DOI: 10.1007/s00277-016-2668-0
26. Nizzoli M.E., Manni M., Ghiggi C. et al. Impact of immunochemotherapy with R-bendamustine or R-CHOP for treatment naïve advanced-stage follicular lymphoma: a subset analysis of the FOLL12 trial by Fondazione Italiana Linfomi. *Hematol Oncol* 2023;41(4):655–62. DOI: 10.1002/hon.3184
27. Burke J.M., van der Jagt R.H., Kahl B.S. et al. Differences in quality of life between bendamustine-rituximab and R-CHOP/R-CVP in patients with previously untreated advanced indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16(4):182–190.e1. DOI: 10.1016/j.clml.2016.01.001
28. Casulo C., Byrtek M., Dawson K.L. et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015;33(23):2516–22. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7534
29. Marcus R., Davies A., Ando K. et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1331–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1614598
30. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al.; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579–86. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403
31. Salles G., Seymour J.F., Offner F. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9759):42–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7
32. Bachy E., Seymour J.F., Feugier P. et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2815–24. DOI: 10.1200/JCO.19.01073
33. Kahl B., Burke J.M., van der Jagt R. et al. Assessment of maintenance rituximab after first-line bendamustine-rituximab in patients with follicular lymphoma: an analysis from the BRIGHT trial. *Blood* 2017;130:484. DOI: 10.1182/BLOOD.V130.SUPPL_1.484.484
34. Yoon S.E., Cho J., Kim W.S., Kim S.J. Impact of transformation on the survival of patients diagnosed with follicular lymphoma that progressed within 24 months. *J Cancer* 2021;12(9):2488–97. DOI: 10.7150/jca.54434
35. Freeman C.L., Kridel R., Moccia A.A. et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood* 2019;134(9):761–4. DOI: 10.1182/blood.2019000258
36. Brice P., Bastion Y., Lepage E. et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997;15(3):1110–7. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.1110
37. Brendle C., Kupferschläger J., Nikolaou K. et al. Is the standard uptake value (SUV) appropriate for quantification in clinical PET imaging? Variability induced by different SUV measurements and varying reconstruction methods. *Eur J Radiol* 2015;84(1):158–62. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.10.018

Вклад авторов

М.А. Санникова, М.В. Черников: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение текста статьи;

Е.А. Никитин, В.В. Птушкин: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение текста статьи;

М.А. Кислова: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение текста статьи;

А.А. Агаширинова, Г.Р. Аракелян: сбор и обработка данных, окончательное утверждение текста статьи.

Authors' contributions

M.A. Sannikova, M.V. Chernikov: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

E.A. Nikitin, V.V. Ptushkin: concept and design development, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

M.I. Kislova: data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

A.A. Agashirina, G.R. Arakelyan: data collection and processing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Санникова / M.A. Sannikova: <https://orcid.org/0009-0003-4363-8266>

Е.А. Никитин / E.A. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>

М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>

М.И. Кислова / M.I. Kislova: <https://orcid.org/0000-0002-8794-0120>

А.А. Агаширинова / A.A. Agashirnova: <https://orcid.org/0009-0003-5549-4191>

Г.Р. Аракелян / G.R. Arakelyan: <https://orcid.org/0009-0009-6855-6930>

В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The protocol of the study was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center of the Moscow Healthcare Department.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-89-93>

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСПАПИЛЛЯРНОЙ ХОЛАНГИОСКОПИИ В ОНКОЛОГИИ

М.Ю. Курданова, О.Т. Имаралиев, М.Е. Тимофеев*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Мадина Юсуповна Курданова Kurdanova.madina97@yandex.ru

Актуальной проблемой при стентировании желчных и панкреатического протоков является миграция стента, которая может быть сопряжена с такими серьезными последствиями, как панкреатит, холангит, перфорация протока, сепсис, образование свищей. Удаление проксимально мигрировавших стентов затруднено из-за диаметра протоков, их извитого хода, возможного наличия стриктур.

В статье представлено 2 клинических случая проксимальной миграции пластиковых стентов из общего желчного протока с успешным применением системы SpyGlass с целью удаления мигрировавших стентов.

Ключевые слова: эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, холангиоскопия, SpyGlass, внутрипротоковая биопсия, злокачественная стриктура желчного протока

Для цитирования: Курданова М.Ю., Имаралиев О.Т., Тимофеев М.Е. Применение транспапиллярной холангиоскопии в онкологии. MD-Onco 2024;4(4):89–93.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-89-93>

USE OF TRANSPAPILLARY CHOLANGIOSCOPY IN ONCOLOGY

M. Yu. Kurdanova, O. T. Imaraliev, M. E. Timofeev*N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia***Contacts:** Madina Yusupovna Kurdanova Kurdanova.madina97@yandex.ru

Stent migration is an important problem in stenting of the biliary and pancreatic ducts. It can lead to severe consequences including pancreatitis, cholangitis, duct perforation, sepsis, fistula formation. Removal of proximally migrated stents is complicated by duct diameter, their tortuosity, possible strictures.

The article presents 2 clinical cases of proximal migration of plastic stents from the common bile duct with successful use of the SpyGlass system to remove the migrated stents.

Keywords: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, cholangioscopy, SpyGlass, intraductal biopsy, malignant stricture of the biliary duct

For citation: Kurdanova M. Yu., Imaraliev O. T., Timofeev M. E. Use of transpapillary cholangioscopy in oncology. MD-Onco 2024;4(4):89–93. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-89-93>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой при стентировании желчных и панкреатического протоков является миграция стента. В то время как миграция стента в двенадцатиперстную кишку редко имеет какое-либо клиническое значение, миграция стента в проксимальном направлении может вызвать серьезные последствия, включая панкреатит, холангит, перфорацию протока, сепсис, образование свищей [1]. Удаление проксимально мигрировавших стентов затруднено из-за диаметра протоков, извитого их хода, возможного наличия стриктур [2].

Мы сообщаем о двух случаях успешного применения системы SpyGlass при удалении проксимально мигрировавших пластиковых стентов из общего желчного протока.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент, 75 лет, в сентябре 2023 г. отметил появление болей в животе, желтушность и зуд кожных покровов, общую слабость, недомогание. По месту жительства выполнена компьютерная томография органов брюшной полости, показавшая картину объемного об-

разования головки поджелудочной железы. Тогда же с целью разрешения механической желтухи пациенту установили пластиковый стент типа Multi-Flap (многолепестковый). Пациент был направлен в онкологический центр.

При поступлении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина пациент повторно обследован. По данным магнитно-резонансной томографии в перешейке поджелудочной железы определялось опухолевое образование размером $2 \times 1,5$ см, панкреатический проток был расширен до 1 см. Отмечалась желтушность кожных покровов. Лабораторные данные при поступлении: уровень щелочной фосфатазы — 440 Ед/л, лактатдегидрогеназы — 250 Ед/л, аспартатаминотрансферазы — 162,4 МЕ/л, аланинаминотрансферазы — 266,9 МЕ/л, билирубина — 126,5 мкмоль/л.

Выставлен предварительный клинический диагноз: рак головки поджелудочной железы сT2N0M0; механическая желтуха; состояние после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, эндоскопической папиллосфинктеротомии, установки билиодуоденального пластикового стента на фоне нарастания механической желтухи.

На мультидисциплинарном консилиуме принято решение о выполнении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии с целью декомпрессии билиарного дерева, так как стент, установленный по месту жительства, согласно клинической картине и сохраняющемуся холестатическому синдрому, не функционировал.

По данным эндоскопического исследования: при осмотре пассаж желчи из фатерова соска не прослеживался, стент не определялся, в зоне папиллотомии слизистая оболочка была уплотнена, с аденоматозными разрастаниями. Выполнялась канюляция общего желчного протока при помощи папиллотомы, баллонная дилатация (2 Bar в течение 2 мин) устья холедоха и терминального отдела баллоном длиной 20 мм, диаметром 6 мм. Попытки извлечения мигрировавшего стента при помощи эндоскопических петель, корзины Дормиа, щипцов для биопсии были безуспешны, в связи с чем транспапиллярно в просвет холедоха был проведен холангиоскоп — система SpyGlass DS II (рис. 1, 2). На границе средней и нижней трети холедоха визуализировался ранее установленный (по месту жительства) пластиковый стент с признаками обтурации сляжем. Проксимальным концом стент упирался в зону стеноза. С помощью щипцов SpyBiteMax стент был захвачен и извлечен, после чего выполнен тщательный осмотр билиарного дерева — холедохоскоп с небольшим усилием проведен в область конfluence, где визуализировались долевые протоки, интактная слизистая оболочка. Просвет на уровне нижней трети холедоха был резко деформирован, сужен за счет опухолевой инфильтрации. Общая протяженность опухолевого стеноза составляла около 4 см. Слизистая оболочка в области стриктуры была инфильтрирована, ткани неровные, с инъецированными сосудами. Из наиболее измененных участков выполнена прицельная биопсия — не менее

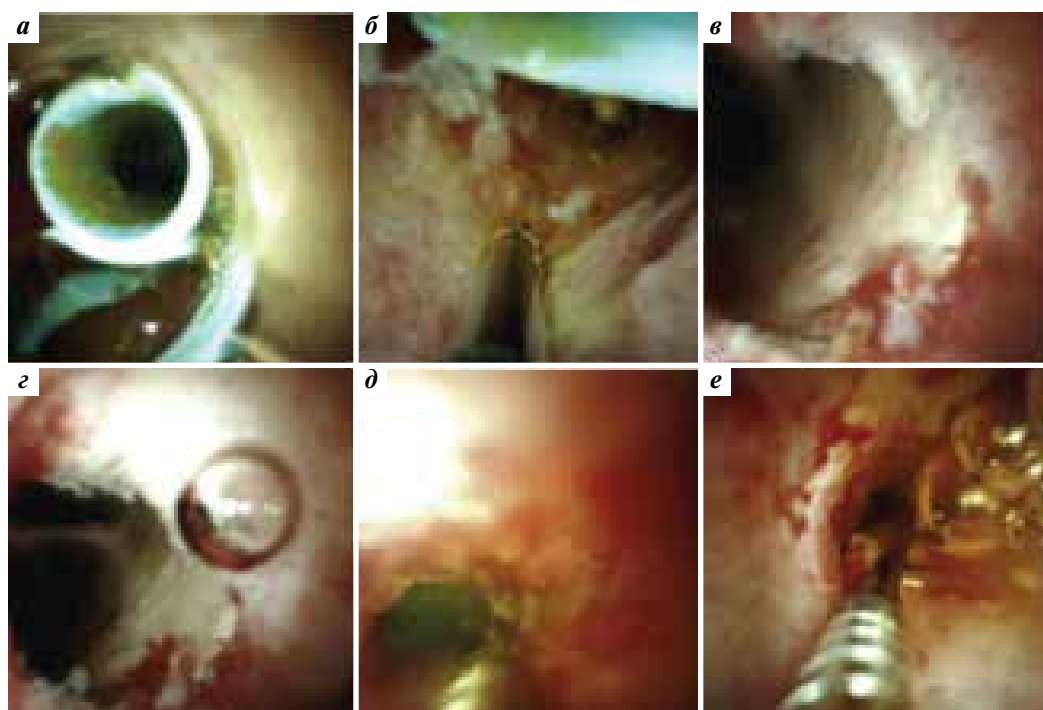


Рис. 1. Холангиоскопия (эндофото): а, б — визуализация мигрировавшего проксимально стента; в–е — определение локализации и протяженности стеноза, взятие прицельной биопсии

Fig. 1. Cholangioscopy (endophotos): а, б — visualisation of proximal migrated stent; в–е — determination of localisation and extent of stenosis, targeted biopsy

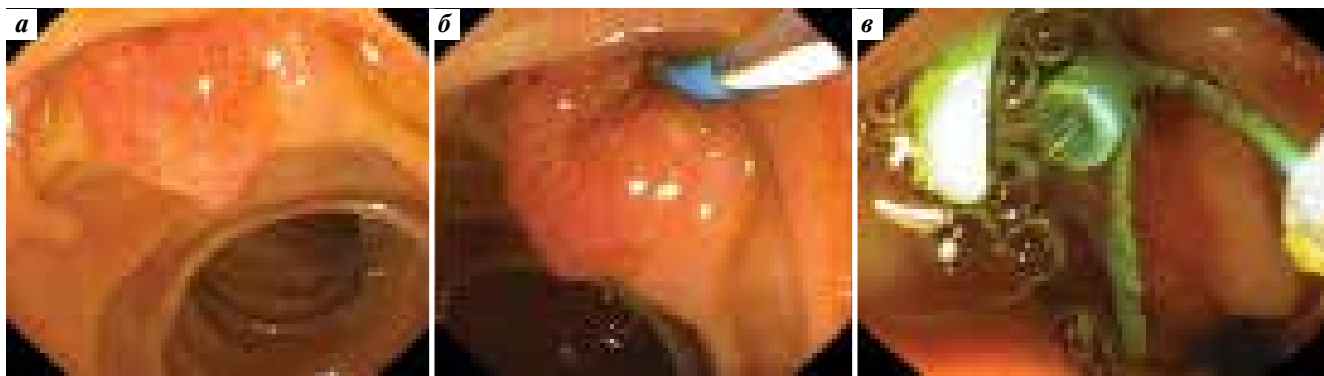


Рис. 2. Этапы стентирования общего желчного протока (эндоскопические изображения): а — нативный сосок; б — канюляция и проведение струны в проток; в — конечный вид установленного стента

Fig. 2. Stages of common bile duct stenting (endoscopic images): а — native nipple; б — cannulation and guiding the string into the duct; в — final view of the placed stent

5 фрагментов. Оперативное вмешательство завершилось эндобилиарным стентированием пластиковым билиодуоденальным стентом (10 Fr, 6,0 см). Отмечено поступление по стенту неизменной желчи.

Таким образом, наблюдалась холангиоскопическая картина полного блока на уровне нижней трети холедоха, вероятнее всего опухолевой этиологии.

Нараставшая механическая желтуха была обусловлена проксимальной миграцией и обтурацией ранее установленного билиодуоденального пластикового стента.

Лабораторные показатели в послеоперационном периоде: уровень щелочной фосфатазы — 346 Ед/л, аспаратаминотрансферазы — 20,2 МЕ/л, аланинаминотрансферазы — 32 МЕ/л, билирубина — 26,7 мкмоль/л; лактатдегидрогеназы — 200 Ед/л.

Клинически отмечался регресс симптомов механической желтухи.

При плановом гистологическом исследовании: в материале — слизистая оболочка желчного протока с разрастаниями аденокарциномы G₂ (панкреатобилиарный тип).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка, 40 лет, наблюдается в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом: муцинозная аденокарцинома сигмовидной кишки с метастазами в яичниках, по

брюшине, сTxNxM1, IV стадия; состояние после хирургического лечения в объеме резекции сигмовидной кишки с двухсторонней сальпингоофорэктомией, курсов адъювантной химиотерапии. В сентябре 2023 г. отмечено прогрессирование — увеличение очагов в брюшной полости и полости таза.

При магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости отмечалось расширение внутри- и внепеченочных протоков. Холедох полностью не определялся, был предположительно сдавлен увеличенными лимфатическими узлами по брюшине.

В связи с нарастающей картиной механической желтухи выполнено стентирование общего желчного протока пластиковым стентом по типу Amsterdam по месту жительства, однако улучшения самочувствия не последовало. Пациентка поступила в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для проведения очередного курса химиотерапии и решения вопроса о рестентировании.

Лабораторные анализы на момент поступления: уровень аланинаминотрансферазы — 669,7 МЕ/л, аспаратаминотрансферазы — 421,5 МЕ/л, билирубина — 67,7 мкмоль/л, щелочной фосфатазы — 704 Ед/л, гамма-глутамилтрансферазы — 903 Ед/л, С-реактивного белка — 7,38 мг/л, билирубина прямого — 43,2 мкмоль/л, билирубина непрямого — 24,5 мкмоль/л.



Рис. 3. Этапы стентирования общего желчного протока (эндоскопические изображения): а, б — канюляция; в — дозированная папиллотомия

Fig. 3. Stages of common bile duct stenting (endoscopic images): а, б — cannulation; в — dosed papillotomy

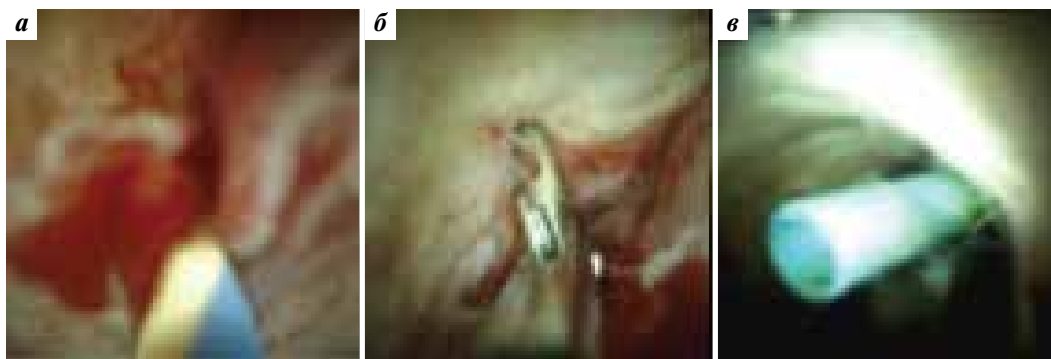


Рис. 4. Холангиоскопия: а — определение локализации и протяженности стеноза; б — взятие прицельной биопсии; в — визуализация мигрировавшего стента

Fig. 4. Cholangioscopy: а — localisation and extent of stenosis; б — targeted biopsy; в — visualisation of migrated stent

На мультидисциплинарном консилиуме принято решение о необходимости выполнения ретроградного вмешательства с целью декомпрессии билиарного дерева и одновременного взятия биопсии.

При эндоскопическом осмотре: фатеров сосок холмовидной формы, продольная складка утолщена, устье точечное, поступления желчи не отмечалось, ранее установленный стент также не определялся. Выполнялась селективная канюляция общего желчного протока (рис. 3). При контрастировании: внепеченочные желчные протоки расширены до 15 мм (верхняя и средняя треть холедоха), внутрипросветных теней нет; левый и правый долевой проток расширены до 13 мм; на уровне средней трети холедоха визуализировались сужение и деформация просвета до нитевидного, общей протяженностью 3 см, здесь же визуализировался ранее установленный по месту жительства пластиковый стент. С помощью щипцов SpyBiteMax стент был захвачен и извлечен, выполнена биопсия из наиболее измененных тканей (рис. 4). Далее по проводнику был установлен пластиковый билиодуоденальный стент (10F, 9 см). Отмечено обильное поступление по стенту застойной желчи.

Лабораторные показатели на следующие сутки после выполнения вмешательства: уровень аспартатаминотрансферазы — 199,3 МЕ/л, аланинаминотрансферазы — 318 МЕ/л, билирубина прямого — 68,5 мкмоль/л, билирубина непрямого — 31,1 мкмоль/л, щелочной фосфатазы — 650,7 Ед/л.

По данным планового гистологического и цитологического исследований обнаруженные клетки соответствовали аденокарциноме кишечного типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Миграция пластиковых билиарных стентов в среднем встречается в 5–10 % случаев [1]. Проксимальная

миграция билиарного стента может привести к болевому синдрому, повреждению стенки желчного протока, механической желтухе, холангиту [2]. Извлечение подобных стентов может оказаться технически сложным ввиду анатомических, инструментальных особенностей, а также опыта оператора [3].

При проксимальной миграции стента используют эндоскопические петли, корзинки, ловушки, баллоны, щипцы для биопсии [4]. При неуспешности прямого захвата стента целесообразно применение холангиоскопии. Холангиоскопия обладает преимуществом непосредственного захвата и извлечения стента под эндоскопическим контролем с помощью мини-щипцов SpyBite без необходимости проведения рентгеноскопии [5]. В последнее время появились новые инструменты, способные проходить через инструментальный канал холангиоскопа, в частности петли-ретриверы [6].

В описанных нами клинических случаях благодаря технической возможности непосредственной визуализации протоковой системы SpyGlass удалось извлечь мигрировавшие в проксимальном направлении стенты, адекватно осуществить декомпрессию билиарного дерева и взять прицельную биопсию с целью морфологической верификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная серия клинических случаев демонстрирует возможность использования холангиоскопии не только для взятия морфологического материала, но и для захвата и извлечения проксимально мигрировавших билиарных стентов. Тем не менее необходим мультидисциплинарный подход и определение четких показаний к его применению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bagul A., Pollard C., Dennison A.R. A review of problems following insertion of biliary stents illustrated by an unusual complication. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92(4):W27–31. DOI: 10.1308/147870810X12659688852239
2. Calcara C., Broglia L., Comi G., Balzarini M. Plastic biliary stent migration during multiple stents placement and successful endoscopic removal using intra-stent balloon inflation technique: a case report and literature review. *Am J Case Rep* 2016;17:65–9. DOI: 10.12659/ajcr.896076
3. Kotha S., Berry P., Webster G., Wong T. Cholangioscopic management of proximally migrated biliary stent using a novel through-the-cholangioscope snare. *Endoscopy* 2020;52(1):5–6. DOI: 10.1055/a-0977-2488
4. Al Lehibi A., Al Mtawa A., Almasoudi T. Removal of proximally migrated biliary stents by using single-operator cholangioscopy. *VideoGIE* 2020;5(5):213–6. DOI: 10.1016/j.vgie.2020.01.001
5. Weaver M.J., Kushnir V.M. Endoscopic retrieval of a proximally migrated biliary stent using extracorporeal shockwave lithotripsy, electrohydraulic lithotripsy, and cholangioscopy with minisnare. *VideoGIE* 2021;6(5):231–3. DOI: 10.1016/j.vgie.2021.01.005
6. Barakat M.T., Banerjee S. SpyCatcher: use of a novel cholangioscopic snare for capture and retrieval of a proximally migrated biliary stent. *Dig Dis Sci* 2018;63(12):3224–7. DOI: 10.1007/s10620-018-5228-8

Вклад авторов

М.Ю. Курданова: анализ данных, написание текста статьи;

О.Т. Имаралиев: получение данных для анализа;

М.Е. Тимофеев: анализ данных, окончательное одобрение варианта статьи для публикации.

Authors' contributions

M.Yu. Kurdanova: data analysis, article writing;

O.T. Imaraliev: obtaining data for analysis;

M.E. Timofeev: data analysis, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Курданова / M.Yu. Kurdanova: <https://orcid.org/0000-0002-7039-8857>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Patients gave written informed consent to publication of their data.

Статья поступила: 14.10.2024. Принята к публикации: 11.11.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 14.10.2024. Accepted for publication: 11.11.2024. Published online: 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-94-99>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ МЕТАХРОННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Э.В. Семенов^{1,2}, Н.А. Степанов¹, Р.А. Зуков^{1,2}¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16**Контакты:** Эдуард Васильевич Семенов semenov_krasgmu@mail.ru

В клинической практике онколога первично-множественные опухоли являются одной из самых сложных и малоизученных проблем. Лечение пациентов с наличием нескольких злокачественных образований часто предполагает необходимость применения комбинированных методов. В связи с возможностью обнаружения опухолей на разных стадиях и различной локализации врачу необходимо определить такой лечебный подход, который будет направлен сразу на несколько онкологических процессов.

В статье описан клинический случай пациента 1948 года рождения с метакронным раком мочевого пузыря, обоих легких и мультифокальным базальноклеточным раком кожи. Представленный опыт отражает многолетнее наблюдение за пациентом — с 2002 по 2024 г., в ходе которого пациенту неоднократно было проведено хирургическое и лучевое лечение опухолей различных локализаций.

Приведенный клинический случай показывает важность динамического наблюдения и регулярных осмотров у врача-онколога, что позволяет своевременно верифицировать рецидив болезни или новое злокачественное новообразование и добиться лучших лечебных результатов.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные новообразования, рак мочевого пузыря, базальноклеточный рак кожи, рак легкого, динамическое наблюдение

Для цитирования: Семенов Э.В., Степанов Н.А., Зуков Р.А. Клинический случай пациента с рецидивирующим раком мочевого пузыря и первично-множественными метакронными опухолями других локализаций. MD-Onco 2024;4(4):94–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-94-99>

A CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH RECURRENT BLADDER CANCER AND PRIMARY MULTIPLE METACHRONOUS TUMORS

E.V. Semenov^{1,2}, N.A. Stepanov¹, R.A. Zukov^{1,2}¹V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;²A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133 Russia**Contacts:** Eduard Vasilyevich Semenov semenov_krasgmu@mail.ru

In the clinical practice of an oncologist, primary multiple tumors are one of the most difficult and poorly understood problems. The treatment of patients with multiple malignancies often involves a combined treatment methods. Taking into account the possibility of detecting tumors at different stages and localizations, the doctor needs to determine such a therapeutic approach that will be directed at several oncological processes at once.

The article describes a clinical case of a male patient, born in 1948, with metachronous bladder cancer, both lungs and multifocal basal cell skin cancer. The presented experience reflects the patient's long-term observation from 2002 to 2024, during which the patient repeatedly underwent surgical and radiation treatment of tumors of various localizations.

The presented clinical case shows the importance of dynamic monitoring and regular examinations by an oncologist, which allows timely verification of a recurrence of the disease or a new malignant neoplasm and achieve the best therapeutic results.

Keywords: multiple primary tumors, bladder cancer, basal cell skin cancer, lung cancer, dynamic observation

For citation: Semenov E.V., Stepanov N.A., Zukov R.A. A clinical case of a patient with recurrent bladder cancer and primary multiple metachronous tumors. MD-Onco 2024;4(4):94–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-94-99>

ВВЕДЕНИЕ

Первично-множественные опухоли — злокачественные новообразования (ЗНО), диагностируемые у 1 пациента и имеющие разные локализацию и морфологический тип [1]. Первично-множественный рак бывает синхронным (возникает в срок <6 мес после верификации первого ЗНО) и метакронным (диагностируют спустя >6 мес после впервые выявленного ЗНО) [2]. По данным литературы, в структуре первично-множественных ЗНО преобладают метакронные опухоли [3]. Такие опухоли являются одной из сложнейших проблем онкологии, несмотря на высокие достижения в профилактике, лечении и поддерживающей терапии. Доля первично-множественных опухолей растет. Так, по данным за 2004–2017 гг., в одной из европейских стран доля случаев первично-множественного рака составила 12,2 % среди всех ЗНО [4]. В большинстве случаев (95,2 %) наблюдаются 2 локализации первично-множественных ЗНО, и не более чем у 4,7 % пациентов обнаруживают минимум 3 различных ЗНО [5]. У пациентов, имеющих в анамнезе верифицированный рак, повышается риск развития ЗНО в будущем, что снижает не только продолжительность их жизни, но и ее качество [6, 7]. Число впервые выявленных первично-множественных ЗНО в России увеличивается: в 2022 г. установлено 68 165 случаев первично-множественных ЗНО, что составляет 10,9 % остальных впервые выявленных ЗНО, и это на 0,9 % больше, чем в 2020 г. Число больных составило 258 349, что соответствует 6,4 % всех лиц, состоящих на диспансерном учете по поводу ЗНО [8].

Во всем мире рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9-е место по частоте среди диагностируемых видов рака и является наиболее частым ЗНО мочеполовой системы. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости РМП: в 2018 г. РМП диагностирован у 549 393 человек, а в 2022 г. число впервые выявленных случаев РМП в мире составило уже 614 298 [9]. В России за 2022 г. взято на учет 13 695 пациентов с РМП, заболеваемость составила 80,3 случая на 100 тыс. населения, а около 20 % пациентов могут умереть от этого заболевания [10]. Среди первично-множественных ЗНО мочеполовой системы РМП занимает 3-е место, уступая ЗНО почек и предстательной железы (встречается в 28 % случаев) [11]. Уротелиальная карцинома является преобладающим гистологическим типом [12]. В большинстве случаев верифицируют немышечно-инвазивный тип и лишь в 10 % наблюдений отмечается мышечная инвазия, что может быть сопряжено с худшим прогнозом [12].

Также лидирующие позиции занимает рак легкого: 3-е место по заболеваемости и 1-е место по смертности среди всех ЗНО. В России в 2022 г. заболеваемость составила 248 случаев на 100 тыс. населения, что меньше, чем в странах Европы и Северной Америки, однако показатель летальности остается на достаточно высо-

ком уровне (110 случаев на 100 тыс. населения). Большинство пациентов имеют поздние стадии этого заболевания, что ассоциировано с плохим прогнозом: показатель 5-летней выживаемости у мужчин составляет 19 %, а у женщин — 26 % [13]. У большинства пациентов (94,6 %) с первично-множественными ЗНО, включая рак легкого, обнаруживают 2 различные локализации новообразований, тогда как 3 локализации встречаются лишь в 5,4 % случаев [14]. В литературе представлены примеры редких первично-множественных форм рака легкого с различными гистологическими типами опухолей [15]. Такие случаи могут стать сложной задачей для мультидисциплинарной команды врачей и требуют не только наличия большого хирургического опыта, но и тщательной проработки плана лекарственной терапии.

Базальноклеточный рак кожи (БКРК), или базалиома, является наиболее распространенной злокачественной опухолью и представляет собой подтип немеланомного рака кожи, преимущественно поражающего людей старше 40 лет. Многочисленные исследования свидетельствуют о росте заболеваемости БКРК во всем мире: из всех выявляемых эпидермальных опухолей базалиома составляет 80 % [16].

Представляем клинический случай пациента с первично-множественным метакронным раком с поражением 3 различных локализаций: мочевого пузыря, кожа, легкие. Нами описан опыт многолетнего наблюдения и лечения пациента. Особенностью данного случая являются неоднократные рецидивы болезни, которые были своевременно верифицированы в ходе регулярного динамического наблюдения, что позволило выбрать наиболее эффективные лечебные подходы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 1948 г. р., в 2002 г. впервые обратился в урологическое отделение Центральной городской клинической больницы г. Алматы (Казахстан) по поводу мочекаменной болезни. Выполнена операция: уретеролитотомия справа с установкой стент-катетера. Во время катетеризации мочеточника была обнаружена опухоль мочевого пузыря. Пациент выписан с рекомендацией явиться после соответствующей подготовки для оперативного лечения.

В январе 2003 г. пациент госпитализирован в урологическое отделение Центральной городской клинической больницы г. Алматы с жалобами на боли в поясничной области справа, тошноту, повышение температуры тела до 37,5 °C для обследования и лечения. По данным ретроградной цистографии, обнаружен дефект наполнения.

16.01.2003 выполнена операция: цистотомия, плоскостная резекция полипа мочевого пузыря; удаление стент-катетера справа; эпицистостомия. По результатам гистологического исследования верифицирована уротелиальная карцинома. Диагноз: РМП, I стадия (T1N0M0).

После лечения пациент не являлся на осмотр онколога и не проходил своевременных регулярных обследований с 2003 по 2013 г.

В 2013 г. пациент обратился к терапевту по месту жительства (г. Алматы) с жалобами на наличие образования на коже носа и был направлен к онкологу для обследования и верификации диагноза. При комплексном обследовании данных, подтверждающих рецидив РМП, не выявлено. Выполнен соскоб с поверхности образования кожи носа: по результатам цитологического исследования выявлен БКРК. Установлен диагноз первично-множественного метастатического рака: рак мочевого пузыря I стадии (T1N0M0), базалиома кожи носа I стадии (T1N0M0). Пациенту выполнена близкофокусная радиотерапия, рекомендовано динамическое наблюдение у онколога.

В феврале 2014 г. на приеме у онколога пациент предъявил жалобы на наличие крови в моче. Результат ультразвукового исследования мочевого пузыря от 22.01.2014: по задней стенке мочевого пузыря определяется образование размером $2,0 \times 2,9 \times 2,4$ см. Пациент госпитализирован в Алматинский онкологический центр, где 13.02.2014 выполнена операция: трансуретральная резекция мочевого пузыря. Гистологическое заключение: уротелиальная карцинома G₃, T1. С учетом высокой группы риска по РМП пациенту проведена адъювантная терапия вакциной БЦЖ — 6 курсов.

При контрольных осмотрах с мая 2014 г. по июль 2016 г. данных в пользу рецидива базалиомы и РМП не выявлено.

В октябре 2016 г. при очередном визите к онкологу и комплексном обследовании по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки заподозрен периферический рак правого легкого (в нижней доле в сегменте S8 определялось округлое образование с лучистым контуром размером до $4,3 \times 4,1 \times 4,8$ см; наблюдалась медиастинальная лимфаденопатия). Кроме того, с учетом данных КТ органов брюшной полости и малого таза (состояние после резекции мочевого пузыря, КТ-признаки локального утолщения правой боковой стенки мочевого пузыря) не исключалось развитие рецидива РМП. Случай пациента обсужден на консилиуме с участием онкоуролога и торакального хирурга, где было принято решение провести симультантное оперативное лечение.

В январе 2017 г. пациент госпитализирован для оперативного лечения в Алматинский онкологический центр. Выполнена операция: цистоскопия; эндовидеоторакоскопия справа, расширенная нижняя лобэктомия, лимфодиссекция; дренирование правой плевральной области. При ревизии мочевого пузыря данных, указывающих на наличие образования и рецидив, не выявлено; устья свободны. Операция закончена с оставлением мочевого катетера. При торакоскопии: основной очаг опухоли расположен в сегменте S8 нижней доли правого легкого, размер $4,5 \times 5,0$ см; плевро над опухолью изменена; медиастинальный лимфатический узел и узлы бронхопульмональной и бифуркационной зоны увеличены с формированием конгломератов

до $2,0 \times 1,5$ см. Пораженная доля левого легкого удалена, выполнена лимфодиссекция бронхопульмональных, паратрахеальных лимфатических узлов.

При гистологическом исследовании верифицирована аденокарцинома, край резекции отрицательный. В лимфатических узлах метастазов опухоли не выявлено. Установлен диагноз: периферический рак нижней доли правого легкого, IIA стадия (pT2N0M0). При проведении молекулярно-генетического тестирования с целью выбора оптимальной послеоперационной терапии мутаций в генах EGFR, K-ras, ALK, ROS1 не обнаружено. Решением врачебной комиссии рекомендовано провести 4 курса адъювантной химиотерапии: паклитаксел + карбоплатин.

В 2017 г. в ходе динамического наблюдения пациент на приеме у онколога предъявил жалобы на появление новой опухоли кожи носа, заушной области слева. По данным цитологического исследования верифицирован БКРК. Установлен диагноз: прогрессирование БКРК; базалиома кожи заушной области слева, I стадия (T1N0M0). Проведена близкофокусная радиотерапия, пациент выписан под наблюдение онколога.

На очередном приеме у онколога в августе 2018 г. по данным комплексного обследования верифицирован рецидив РМП по задней стенке. В сентябре 2018 г. выполнена операция: трансуретральная резекция мочевого пузыря. С учетом группы высокого риска с целью снижения риска рецидива онкологического процесса в адъювантном режиме проведено 6 курсов внутривезикулярной химиотерапии гемцитабином. Рекомендовано динамическое наблюдение.

В марте 2021 г. в ходе динамического наблюдения пациент отметил появление опухолей кожи в области левого крыла носа и правого бедра. В результате диагностических мероприятий убедительных данных, указывающих на рецидив и прогрессирование рака легкого и РМП, не выявлено. Онкологом выполнены соскобы с поверхностей опухолей с последующим цитологическим исследованием. По результатам цитограммы верифицирован БКРК во всех представленных образцах. Выполнено иссечение опухолей. Пациент выписан с рекомендацией продолжить регулярные контрольные осмотры.

В период с 2018 по 2022 г. пациент сменил гражданство Казахстана на российское и переехал в г. Железногорск, где в сентябре 2022 г. на приеме у онколога центра амбулаторной онкологической помощи предъявил жалобы на выраженную одышку, нарастающую общую слабость с лета, появление опухоли кожи левой ключицы. Выполнена КТ органов грудной клетки: в левом легком, на границе сегментов S6, S10 визуализируется периферическое образование с неровными спикuloобразными контурами, размером 1,3 см в диаметре с просветлением в центре. При осмотре в области левой ключицы на коже обнаружено опухолевидное образование размером до 3 см в диаметре, возвышающееся над кожей на 1–3 мм, розового цвета, покрытое коркой.

В Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского 31.01.2023 выполне-

ны торакотомия слева, резекция верхней доли левого легкого с опухолью, иссечение опухоли левой надключичной области. По результатам гистологического исследования в области ключицы слева верифицирована базалиома кожи (pT1), в левом легком — плоскоклеточный ороговевающий рак. При иммуногистохимическом анализе экспрессия PD-L1 и ALK не выявлена. Установлен диагноз: периферический плоскоклеточный рак левого легкого, IA2 стадия (T1bN0M0); базалиома надключичной области слева, I стадия (T1N0M0). Пациенту рекомендовано динамическое наблюдение.

При контрольном осмотре онкологом 27.10.2023: с учетом результатов инструментальной и лабораторной диагностики клинических данных, указывающих на прогрессирование, рецидив рака легкого, РМП, нет; определяются опухоли, подозрительные в отношении базалиом в области переносицы справа, крыла носа слева, кончика носа, левой заушной области, левой боковой поверхности шеи, кожи нижней трети спины. На мультидисциплинарной комиссии выбрана хирургическая тактика лечения. В январе 2024 г. выполнено иссечение множественных опухолей кожи. Результат гистологического исследования: во всех образцах — БКРК. Пациенту рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Определенный интерес представляет сочетание БКРК, РМП и 2 разных гистологических типов рака легкого у 1 пациента. Также обращает на себя внимание частое прогрессирование БКРК, вероятно сигнализирующее о предрасположенности организма к появлению новых ЗНО. Базалиома, несмотря на низкую частоту рецидивов, может выступать в качестве предвестника первично-множественных ЗНО (например, рака легкого, гортани) [17].

Дискутабельным остается вопрос о выборе лечебной тактики при возможном прогрессировании БКРК у нашего пациента. Оптимальным может стать путь лекарственной терапии — назначение ингибиторов сигнального пути Hedgehog при появлении новых опухолей. Такой выбор сочетает в себе эффективность и безопасность: по данным литературы, при использовании препаратов этой группы у пациентов с местнораспространенным и метастатическим БКРК объективный ответ отмечается в 30 и 43 % случаев соответственно, а большинство побочных эффектов имеют легкую и умеренную степень тяжести [18, 19]. Преимуществом такой тактики является вариабельность терапии. При безуспешности лечения ингибиторами Hedgehog или их непереносимой токсичности следующим инструментом в борьбе с БКРК могут стать

моноклональные антитела — ингибиторы иммунных контрольных точек анти-PD1, которые также характеризуются высокой частотой ответа и хорошим профилем безопасности [20].

Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря является «золотым стандартом» лечения немешечно-инвазивного РМП, обеспечивая хороший баланс между малой травматизацией и эффективностью лечения. Однако с учетом склонности к рецидивам РМП у нашего пациента существенную роль в контроле заболевания сыграли послеоперационные химио- и иммунотерапия. Эффективность внутривезикулярной терапии подтверждается результатами крупного метаанализа R. Chou, где отмечено преимущество в безрецидивной выживаемости в группе пациентов, получавших адъювантную внутривезикулярную терапию, перед группой, где послеоперационное лечение не проводилось (3 исследования, отношение рисков 0,56; 95 % доверительный интервал 0,43–0,71) [21].

Несмотря на сочетание у нашего пациента 3 различных локализаций ЗНО, одним из которых является плоскоклеточный рак легкого, характеризующийся агрессивным течением и высоким уровнем смертности, удалось добиться хороших лечебных результатов. Это было бы невозможно без своевременной верификации рецидивов или новых ЗНО. На сегодняшний день медиана общей выживаемости людей с синхронными и метасинхронными первично-множественными ЗНО составляет 51 и 72 мес соответственно, что является высоким результатом [22]. С увеличением продолжительности жизни онкологических пациентов прямо пропорционально растет риск возникновения первично-множественных ЗНО, поэтому особая роль в ведении таких больных отводится регулярным осмотрам онколога и вниманию к предъявляемым жалобам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует опыт лечения пациента пожилого возраста с первично-множественным метасинхронным раком. Особенность представленного случая — большая длительность наблюдения за пациентом и многократное оперативное лечение рака различных локализаций. Результат многолетнего наблюдения показывает, что успех и возможность оперативного лечения рака зависят от регулярных осмотров онколога, которые позволяют выявить болезнь на ранней стадии. Вероятно, избрание тактики лекарственного лечения БКРК в случае его прогрессирования или рецидива позволит не только добиться полного ответа по уже имеющимся опухолям, но и предотвратить появление новых.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vögt A., Schmid S., Heinimann K. et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. *ESMO Open* 2017;2(2):e000172. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000172
- Ławniczak M., Gawin A., Jaroszewicz-Heigelmann H. et al. Synchronous and metachronous neoplasms in gastric cancer patients: a 23-year study. *World J Gastroenterol* 2014;20(23):7480–7. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7480
- Бехтерева С.А., Вазенин А.В., Доможирова А.С. Эпидемиологические аспекты первично-множественного рака молочной железы на основе анализа выживаемости. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2020;9(2):48–52. DOI: 10.17116/onkolog2020902148
- Bekhtereva S.A., Vazhenin A.V., Domozhirova A.S. Epidemiological aspects of primary multiple breast cancer based on survival analysis. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2020;9(2):48–52. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2020902148
- Macq G., Silversmit G., Verdoodt F., Van Eycken L. The epidemiology of multiple primary cancers in Belgium (2004–2017): incidence, proportion, risk, stage and impact on relative survival estimates. *BMC Cancer* 2023;23(1):349. DOI: 10.1186/s12885-023-10777-7
- Yang X.B., Zhang L.H., Xue J.N. et al. High incidence combination of multiple primary malignant tumors of the digestive system. *World J Gastroenterol* 2022;28(41):5982–92. DOI: 10.3748/wjg.v28.i41.5982
- Grundmann R.T., Meyer F. [Second primary malignancy among cancer survivors – epidemiology, prognosis and clinical relevance (In German)]. *Zentralbl Chir* 2012;137(6):565–74. DOI: 10.1055/s-0031-1283939
- Gotay C.C., Ransom S., Pagano I.S. Quality of life in survivors of multiple primary cancers compared with cancer survivor controls. *Cancer* 2007;110(9):2101–9. DOI: 10.1002/cncr.23005
- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Шахзадова А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
- Cancer today. Global Cancer Observatory. URL: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=population> (Access date: 08.06.2024).
- Thomas F., Noon A.P., Rubin N. et al. Comparative outcomes of primary, recurrent, and progressive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(1):145–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.064
- Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Воробьев Н.В. и др. Наблюдение первично-множественных опухолей мочеполовой системы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2013;2(4):63–6. Alekseev B.Ya., Kaprin A.D., Vorobyev N.V. et al. Observation of multiple primary tumors of the urogenital system. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2013;2(4):63–6. (In Russ.).
- Catto J.W.F., Gordon K., Collinson M. et al. Radical cystectomy against intravesical BCG for high-risk high-grade nonmuscle invasive bladder cancer: results from the randomized controlled BRAVO-feasibility study. *J Clin Oncol* 2021;39(3):202–14. DOI: 10.1200/JCO.20.01665
- Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака легкого. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2010;21(3):3–13. Mukeriya, A.F., Zaridze D.G. Lung cancer epidemiology and prevention. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS* 2010;21(3):3–13. (In Russ.).
- Li F., Zhong W.Z., Niu F.Y. et al. Multiple primary malignancies involving lung cancer. *BMC Cancer* 2015;15:696. DOI: 10.1186/s12885-015-1733-8
- Liu Y., Kang L., Hao H. et al. Primary synchronous colloid adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in the same lung: a rare case report. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(6):e24700. DOI: 10.1097/MD.00000000000024700
- Cameron M.C., Lee E., Hibler B.P. et al. Basal cell carcinoma: epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(2):303–17. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.03.060
- Schottenfeld D. Basal-cell carcinoma of the skin: a harbinger of cutaneous and noncutaneous multiple primary cancer. *Ann Intern Med* 1996;125(10):852–4. DOI: 10.7326/0003-4819-125-10-199611150-00011
- Proctor A.E., Thompson L.A., O’Bryant C.L. Vismodegib: an inhibitor of the Hedgehog signaling pathway in the treatment of basal cell carcinoma. *Ann Pharmacother* 2014;48(1):99–106. DOI: 10.1177/1060028013506696
- Kaatz M., Mohr P., Livingstone E. et al. Effectiveness, safety and utilization of vismodegib for locally advanced basal cell carcinoma under real-world conditions: non-interventional cohort study JONAS. *Acta Derm Venereol* 2022;102:adv00695. DOI: 10.2340/actadv.v102.293
- Ascierto P.A., Schadendorf D. Update in the treatment of non-melanoma skin cancers: the use of PD-1 inhibitors in basal cell carcinoma and cutaneous squamous-cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2022;10(12):e005082. DOI: 10.1136/jitc-2022-005082
- Chou R., Selph S., Buckley D. et al. Intravesical therapy for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017;197(5):1189–99. DOI: 10.1016/j.juro.2016.12.090
- Özlem Mermut, Rıza Umar Gürsu. Overview of patients with multiple primary tumors during eighty-four months follow-up: a single center experience. *İstanbul Med J* 2019;20(4):294–8. DOI: 10.4274/imj.galenos.2019.32815

Вклад авторов

Э.В. Семенов: разработка концепции и дизайна статьи, амбулаторно-поликлиническое наблюдение за пациентом, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
Н.А. Степанов: анализ публикаций по теме статьи, обработка материала;
Р.А. Зуков: научное редактирование статьи, научное консультирование.

Authors’ contributions

E.V. Semenov: development of the concept and design of the article, outpatient observation of the patient, analysis and interpretation of data, article writing;
N.A. Stepanov: analysis of publications on the topic of the article, processing of the material;
R.A. Zukov: scientific editing of the article, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.В. Семенов / E.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4849-1940>
Н.А. Степанов / N.A. Stepanov: <https://orcid.org/0000-0002-6370-2865>
Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-100-106>

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.А. Манаенков¹, А.Б. Галицына^{1, 2}, Н.А. Фалалеева^{1, 2}, В.А. Шуваев^{1, 2}, А.А. Вовченко¹, С.А. Иванов^{1, 2}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 249039 Обнинск, тер. Студгородок, 1

Контакты: Даниил Артурович Манаенков manaenkov.00@inbox.ru

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз представляет собой тяжелый гипервоспалительный синдром, индуцируемый aberrantly активированными макрофагами и цитотоксическими Т-клетками, причиной которого наиболее часто является инфекция.

В статье представлен клинический случай развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у пациента 34 лет с фолликулярной лимфомой в анамнезе, проходившего лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. По поводу фолликулярной лимфомы проведены 6 курсов по схеме R-CHOP с достижением полного ответа и дальнейшая поддерживающая терапия ритуксимабом. Через месяц после окончания терапии пациент предъявил жалобы на боли в правом боку. По результатам морфоиммуногистохимического исследования установлен диагноз В-лимфобластной лимфомы. Лечение по протоколу ОЛЛ-2016 на этапе консолидации III осложнилось длительным периодом трехфазовой цитопении с присоединением сепсиса. По результатам дополнительного обследования и оценки по шкалам риска был подтвержден диагноз гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Через несколько дней терапии руксолитинибом произошли улучшение общесоматического статуса пациента, восстановление показателей крови и нормализация гемопоэза по данным миелограммы.

В качестве причины развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у данного пациента можно предположить генерализованный инфекционный процесс.

Ключевые слова: онкология, онкогематология, лимфома, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Для цитирования: Манаенков Д.А., Галицына А.Б., Фалалеева Н.А. и др. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз: обзор литературы и клинический случай. MD-Onco 2024;4(4):100–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-100-106>

HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

D.A. Manaenkov¹, A.B. Galitsyna^{1, 2}, N.A. Falaleeva^{1, 2}, V.A. Shuvaev^{1, 2}, A.A. Vovchenko¹, S.A. Ivanov^{1, 2}

¹A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

²Obninsk Institute of Atomic Energy — branch of the National Research Nuclear University “MEPhI”; 1 Studgorodok Territory, Obninsk 249039, Russia

Contacts: Daniil Arturovich Manaenkov manaenkov.00@inbox.ru

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a severe hyperinflammatory syndrome induced by aberrantly activated macrophages and cytotoxic T cells, the cause of which is most often infection.

The article presents a clinical case of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a 34-year-old patient with a history of follicular lymphoma, who was treated at the A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center. Six courses of R-CHOP were performed for follicular lymphoma with a complete response and further supportive therapy with rituximab. A month after the end of therapy, the patient complained of pain in his right side. According to morpho-immunohistochemical examination, the diagnosis of B-lymphoblastic lymphoma was established. Treatment according to the ALL-2016 protocol at the stage of consolidation III was complicated by a long period of three-stage cytopenia with the addition of sepsis. According to the results of an additional examination and assessment according to risk scales, the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis was confirmed. After a few days of therapy with ruxolitinib, the general somatic status of the patient improved, blood parameters were restored and hematopoiesis was normalized according to myelogram data.

A generalized infectious process can be assumed as the cause of the development of hemophagocytic lymphohistiocytosis in this patient.

Keywords: oncology, hematology, lymphoma, hemophagocytic lymphohistiocytosis

For citation: Manaenkov D.A., Galitsyna A.B., Falaleeva N.A. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: literature review and clinical case. MD-Onco 2024;4(4):100–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-100-106>

ВВЕДЕНИЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) — редкий опасный для жизни иммунологический синдром, характеризующийся неконтролируемой активацией цитотоксических лимфоцитов и макрофагов, приводящий к опосредованному цитокинами повреждению тканей и полиорганной дисфункции. Интерферон γ (IFN- γ), интерлейкин (IL) 1 β и IL-18 являются ключевыми медиаторами иммунопатологии ГЛГ [1–3].

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз традиционно подразделяли на первичный (наследственный) и вторичные/спорадические/реактивные формы. Однако эта система классификации не дает информации о прогнозе и лечении вторичного ГЛГ, который имеет множество различных причин. Североамериканским консорциумом по гистиоцитозу (North American Consortium for Histiocytosis, NACHO) рекомендована новая система классификации, которая включает все синдромы, соответствующие общепринятым диагностическим критериям, но выделяет те, которые, вероятно, выиграют от иммуносупрессивной терапии, направленной на ГЛГ как «болезнь ГЛГ», и те, которые вряд ли выиграют от этой терапии (или требуют совершенно иных терапевтических стратегий) как «имитаторы ГЛГ» [4]. В этой конструкции «болезнь ГЛГ» далее подразделяется на клинически распознаваемые категории, которые могут частично совпадать между заболеванием ГЛГ и его имитацией:

- ГЛГ, ассоциированный со злокачественными новообразованиями;
- ГЛГ, ассоциированный с ревматическими состояниями;
- ГЛГ, возникающий после определенной иммуноактивирующей терапии или при гиперчувствительности к лекарственным средствам;
- ГЛГ, возникающий при нарушении иммунитета (первичном или приобретенном);
- ГЛГ, не связанный с другими специфическими состояниями.

Кроме того, NACHO выделяет синдромы, которые напоминают ГЛГ, но не соответствуют критериям классификации, например легкую степень ГЛГ.

Патогенез. Основная причина первичного ГЛГ — нарушение функции цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (НК-клеток). Генетические мутации влияют на цитотоксический путь и приводят к неспособности нейтрализовать антигенный стимул. Это вызывает длительную воспалительную реакцию, которая становится причиной неконтролируемой гиперцитокинемии с устойчивой активацией макрофагов

и инфильтрацией тканей. У здорового человека цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки высвобождают гранулы, содержащие гранзимы и перфорины, в иммунологический синапс между цитотоксическими клетками и клетками-мишенями в ответ на вирусную инфекцию или опухолевые клетки. Перфорины создают поры на инфицированных клетках, которые вызывают осмотический лизис клетки-мишени. Перфорины также необходимы для поглощения гранзимов, которые опосредуют деградацию белков клеток-мишеней, что в конечном итоге приводит к апоптозу. Апоптоз клеток-мишеней с устранением антигенного стимула обуславливает прекращение иммунного ответа. Это известно как индуцированная активацией гибель клеток [5]. Все генетические мутации, ассоциированные с первичным ГЛГ, либо связаны с самим перфорином, либо обусловлены нарушением экзоцитоза гранул. Эти этапы зависят от сохранности цитоскелета и микротрубочек, которые участвуют в стыковке и слиянии гранул с клеточной мембраной [6].

При ГЛГ обнаруживают многочисленные провоспалительные цитокины, которые включают IFN- γ , фактор некроза опухоли α (TNF- α), IL-1 β , -2, -6, -12, -16, -18 [7–8]. Хроническая стимуляция макрофагов этими цитокинами, особенно IFN- γ и TNF- α , обуславливает хроническую активацию и «неадекватное» поведение макрофагов [9]. Основными механизмами, с помощью которых эти цитокины вызывают гемофагоцитоз, являются повышение активности профагоцитарных молекул, таких как кальретикулин, в зрелых клетках крови и снижение активности CD47 в гемопоэтических стволовых клетках. Снижение уровня CD47 способствует ингибированию взаимодействия с сигнальным белком α , регулирующим CD47, что приводит к фагоцитозу гемопоэтических стволовых клеток. Повышение уровня кальретикулина приводит к поглощению зрелых клеток крови [5].

Патофизиология приобретенного ГЛГ полностью не изучена и, вероятно, является многофакторной. Исследования, проведенные K. Zhang и соавт., X. Chen и соавт., а также Y. Miao и соавт. с участием взрослых пациентов с ГЛГ, показали наличие единственного мутантного аллеля некоторых генов, пораженных при первичном ГЛГ, которые не полностью нарушают функцию пораженных белков [10–12]. Высказано предположение, что приобретенный ГЛГ может быть результатом сочетания унаследованных генетических мутаций и внешних факторов, таких как инфекция, злокачественное новообразование или аутоиммунные заболевания [13]. С другой стороны, J. Carvelli и соавт.

не смогли обнаружить какой-либо цитотоксической дисфункции у пациентов с приобретенным ГЛГ, у которых были выявлены моноаллельные мутации, влияющие на LYST, UNC13D, PRF1 и STX11, что создает неопределенность в отношении того, играют ли эти моноаллельные мутации какую-либо роль в патогенезе приобретенного ГЛГ или нет [14]. В некоторых из этих исследований отмечено такое ограничение, как малый размер выборки из-за редкости ГЛГ, и в большинстве из них использовалось целенаправленное геномное секвенирование. Анализ генов с помощью полногеномного секвенирования поможет лучше понять генетику приобретенного ГЛГ.

При приобретенном ГЛГ наблюдается перепроизводство провоспалительных цитокинов [15]. Механизмы, лежащие в основе этой гиперцитокинемии, неясны. Высказано предположение, что перепроизводство провоспалительных медиаторов может быть вызвано устойчивой активацией toll-подобных рецепторов инфекционными или аутоиммунными триггерами. Исследования на животных продемонстрировали развитие ГЛГ-подобного синдрома при длительной стимуляции toll-подобных рецепторов с помощью лигандов, таких как цитозингуанин-нуклеотиды и липополисахариды [16–17].

Клиническая картина. Клинические проявления ГЛГ серьезны и часто приводят к таким осложнениям, как сепсис, кровотечение и полиорганная недостаточность. Общие признаки и симптомы ГЛГ включают лихорадку, органомегалию (спленомегалию, гепатомегалию или лимфаденопатию), неврологические нарушения, признаки дисфункции печени, анемию и коагулопатию (кровотечения, петехии, экхимозы, пурпуру и диссеминированное внутрисосудистое свертывание). Также могут наблюдаться другие неспецифические клинические проявления, такие как отек, сыпь и желудочно-кишечные симптомы (диарея, тошнота, рвота, боль в животе). Высокая стойкая лихорадка наблюдается постоянно и часто присутствует в начале заболевания [18]. У пациентов с тяжелым течением заболевания может иметь место поражение легких, почек или сердца [19–20]. Неврологические проявления чаще отмечаются у детей с ГЛГ и включают судороги, менингизм, периферическую невропатию, поражение черепно-мозговых нервов, атаксию, дизартрию, летаргию, энцефалопатию и кому [2, 21].

Диагностика. В соответствии с диагностическими критериями HLH-2004 диагноз ГЛГ устанавливают на основании результатов молекулярной диагностики или при наличии 5 из 8 критериев, перечисленных ниже:

- 1) температура тела $>38,3^{\circ}\text{C}$;
- 2) спленомегалия;
- 3) цитопении (поражающие по крайней мере 2 из 3 линий в периферической крови):
 - уровень гемоглобина $<9\text{ г/дл}$ (у младенцев в возрасте до 4 нед — $<10\text{ г/дл}$);
 - количество тромбоцитов $<100 \times 10^3/\text{мкл}$;
 - количество нейтрофилов $<1000/\text{мкл}$;

- 4) гипертриглицеридемия ($>265\text{ мг/дл}$) и/или гипофибриногенемия ($<1,5\text{ г/л}$);
- 5) гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах или печени;
- 6) низкая активность NK-клеток или ее отсутствие;
- 7) уровень ферритина $>500\text{ нг/мл}$;
- 8) sCD25 (sIL2R α) $>2400\text{ ед/мл}$.

Морфологически характерный микроскопический признак ГЛГ — выраженное и диффузное скопление лимфоцитов и макрофагов, которые иногда проявляют гемофагоцитоз. Эти инфильтраты обычно наблюдаются в костном мозге. Однако они также были описаны в селезенке, лимфатических узлах, печени, коже, легких, мозговых оболочках, спинномозговой жидкости (ликворе) и редко в подкожной клетчатке [22–24].

На данный момент наиболее удобным и воспроизводимым является сервис HScore — веб-калькулятор, который учитывает следующие 9 критериев: наличие иммуносупрессии, лихорадка, органомегалия, повышение уровня триглицеридов, ферритина, аспарат-аминотрансферазы/сывороточной глутаминотрансферазы, уровень фибриногена, наличие цитопении и гемофагоцитоза в образцах костного мозга. Каждому критерию присваивается значение, основанное на логистической регрессии, и на его основе вычисляется общий балл в диапазоне от 0 до 337. Более высокий балл соответствует более высокой вероятности ГЛГ. Создатели шкалы нашли оптимальное значение — 169, что соответствовало чувствительности 93 % и специфичности 86 % в их исследовании [25].

Лечение. На данный момент основными компонентами в лечении ГЛГ, по данным литературы, принято считать схемы с включением этопозида, циклоспорина, дексаметазона [26]. Протокол HLH-94 в настоящее время является «золотым стандартом», однако гетерогенность ГЛГ у взрослых приводит к определенным ограничениям в его применении. Это обусловлено тем, что у взрослых и особенно пожилых пациентов могут иметь место хронические сопутствующие заболевания, что делает их более уязвимыми к необратимому поражению органов, вызванному синдромом выброса цитокинов.

В случае прогрессирования неврологической симптоматики после 2 нед терапии или при обнаружении цитоза в спинномозговой жидкости согласно протоколу HLH-94 можно рассмотреть интратекальное введение дополнительного компонента — метотрексата.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 34 лет, в сентябре 2021 г. отметил увеличение подчелюстных лимфатических узлов. При биопсии обнаружена фолликулярная лимфома (Grade II), по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), установлена лимфаденопатия всех лимфатических узлов периферических и висцеральных групп, спленомегалия, поражение

тела левой подвздошной кости, подчелюстных слюнных желез. В ноябре 2021 г. пациент поступил в отделение лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба для проведения химиотерапии по схеме R-CHOP. По данным ПЭТ-КТ после 6-го курса констатирован полный ответ по шкале Deauville. В течение следующих 3 мес пациент получал поддерживающую терапию ритуксимабом.

Через месяц после окончания терапии, в октябре 2023 г., пациент начал отмечать болезненные ощущения в правом боку. При проведении спиральной компьютерной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружены признаки вторичного поражения правой почки лимфомой с инвазией почечного синуса, лоханки, с наличием обширного забрюшинного инфильтративного образования справа, гидронефроз справа, признаки тромбоза правой почечной вены, забрюшинная, тазовая лимфаденопатия, асцит. Проведена трепанобиопсия забрюшинных лимфатических узлов под ультразвуковым контролем: морфоиммуногистохимическая картина соответствовала В-лимфобластной лимфоме.

С конца октября 2023 г. пациент получал терапию по протоколу ОЛЛ-2016, на момент проведения курса консолидации I в январе 2024 г. у пациента была обнаружена коронавирусная инфекция с субтотальным двусторонним поражением легких, по поводу чего он получал специфическое лечение по месту жительства. В марте 2024 г. возобновлена противоопухолевая терапия, однако этап консолидации III осложнился длительным периодом панцитопении с присоединением вторичной инфекции в виде сепсиса (полиорганная дисфункция, элевация уровня острофазовых белков, бактериемия полирезистентной *Escherichia coli* (*E. coli*)), протекающего с нормотермией. В связи с этим принято решение о применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Несмотря на проведение стимуляции, в гемограмме наблюдалась дальнейшая отрицательная динамика в виде снижения показателей «белой» крови. Принято решение о проведении

аспирационной биопсии костного мозга с целью исключения прогрессирования основного заболевания. По данным миелограммы установлено избыточное количество макрофагов, фагоцитированных эритроцитов (рис. 1).

В связи с подозрением на ГЛГ выполнено исследование концентрации ферритина и триглицеридов в сыворотке крови: показатели составили 2957 нг/мл и 8,99 ммоль/л соответственно. Проведена оценка по шкалам вероятности ГЛГ: 5 баллов по шкале HLH-2004 (при этом 2 из 8 критериев не оценивались ввиду отсутствия реактивов (активность NK-клеток и концентрация растворимого рецептора IL-2 (sCD25)) и 187 баллов по шкале HScore, что соответствовало 70–80 % вероятности развития ГЛГ и было сопряжено с высоким риском летального исхода.

Проведен онкологический консилиум, по решению которого начата терапия ГЛГ дексаметазоном и этопозидом. Клинически у пациента нарастали явления полиорганной недостаточности (олигоанурия, рост концентрации креатинина, трансаминаз, элевация уровня острофазовых белков, гиперцитокинемия, явления дыхательной недостаточности), что потребовало перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии. В целях проведения заместительной почечной терапии была начата процедура продленной гемодиализации, на фоне которой лечение ГЛГ было без значимого эффекта.

После восстановления темпа диуреза пациент был переведен в профильное отделение, где была инициирована терапия селективным ингибитором янус-киназ (JAK) руксолитинибом в пониженной дозировке (по 7,5 мг 2 раза в сутки) в связи с тромбоцитопенией IV степени. На 4-й день терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде восстановления показателей крови по всем росткам, и дозировка руксолитиниба была увеличена до 15 мг 2 раза в сутки. В контрольном клиническом анализе крови наблюдалось полное восстановление показателей крови, в контрольной миелограмме макрофагов не обнаружено. По результатам контрольного ПЭТ-КТ-исследования уста-

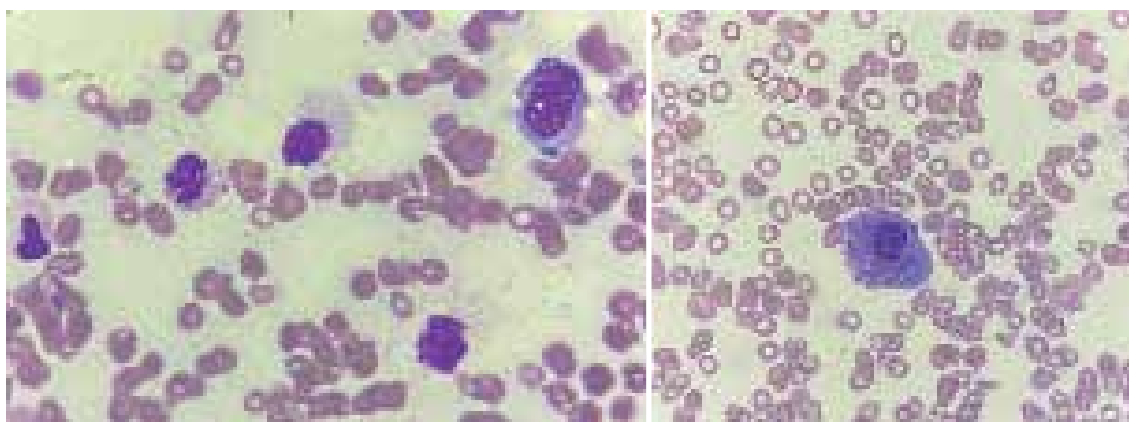


Рис. 1. Пунктат костного мозга с избыточным количеством макрофагов

Fig. 1. Bone marrow punctate with an excessive number of macrophages

новлен полный ответ по шкале Deauville. Пациент был выписан под наблюдение по месту жительства с продолжением терапии дексаметазоном.

При отмене гормональной терапии пациент отметил появление лихорадки, миалгию, возникновение инфильтрата в правой подколенной области, в связи с чем в срочном порядке был госпитализирован в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. При проведении ультразвукового исследования нижних конечностей обнаружены множественные абсцессы обеих голеней. Выполнено оперативное вмешательство в объеме дренирования абсцессов. С учетом предшествующих данных о колонизации полирезистентной *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* превентивно назначена антибактериальная терапия цефтазидим/авибактамом и азтреонамом, при получении результатов микробиологического исследования она была продолжена в прежнем объеме. Выполнена мультифокусная компьютерная томография, по данным которой установлено появление жидкостного инкапсулированного образования по задней поверхности правой почки, что было расценено как инфекционный процесс.

Спустя 21 день антибактериальной терапии по результатам контрольной компьютерной томографии обнаружено увеличение размеров жидкостного образования в правой почке. В целях дифференциальной диагностики между абсцессом и прогрессированием основного заболевания выполнена пункция образования. Морфоиммуногистохимическая и иммунофенотипическая картины соответствовали В-лимфобластной лимфоме.

С учетом возврата заболевания на фоне сохраняющихся инфильтративно-воспалительных изменений в нижних конечностях принято решение о проведении низкоинтенсивной программы цитостатической терапии с последующим рассмотрением вопроса о проведении иммунотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пусковым механизмом развития ГЛГ у нашего пациента, вероятнее всего, явился генерализованный инфекционный процесс в виде сепсиса с установленным источником в крови полирезистентной *E. coli*, транслоцированной из кишечника. Первопричиной послужил миелотоксический агранулоцитоз, обусловленный ранее проведенной цитостатической терапией.

Длительность агранулоцитоза в сочетании с неэффективностью применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора привела к необходимости исключения диагноза ГЛГ. С этой целью был выполнен биохимический анализ крови с оценкой концентрации ферритина и триглицеридов, а также подсчитана развернутая миелограмма, показавшая наличие макрофагов и фагоцитированных эритроцитов, что подтвердило выдвинутую гипотезу.

В качестве лечения ГЛГ пациенту была назначена стандартная терапия по протоколу HLH-94. Важным моментом в данной ситуации оказалась необходимость

проведения гемодиализации по причине острого почечного повреждения на фоне сепсиса, что повлекло за собой неэффективность проводимой терапии ГЛГ. Поскольку гемодиализация — один из методов экстракорпорального очищения крови, основанный на принципе переноса через полупроницаемую мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления и градиента концентрации, в процессе его применения происходила элиминация также и применяемых медикаментов [26]. Это привело к неэффективности терапии ГЛГ и, как следствие, к тяжелой нейтропении.

После восстановления почечной функции с учетом сохранявшейся трехростковой цитопении дальнейшая терапия этопозидом была невозможна в связи с его миелотоксичностью, что потребовало поиска новых терапевтических методик. В литературе описано не так много вариантов терапии ГЛГ помимо протокола HLH-94. Одним из основных вариантов лечения является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [27, 28]. Однако у данного метода есть свои ограничения. Так, в одном из исследований, включавшем 249 пациентов с ГЛГ, около трети пациентов умерли до алло-ТГСК по разным причинам: отсутствие HLA-совместимого донора, необратимые неврологические нарушения после терапии ГЛГ, инфекционные осложнения и т. д. Еще треть пациентов умерли после проведения алло-ТГСК по тем же причинам. В случае нашего пациента проведение трансплантации было невозможно в связи с высоким риском фатальных осложнений. Данные обстоятельства делают необходимым поиск более воспроизводимых, доступных и щадящих методик терапии.

В настоящее время изучается возможность использования моноклональных антител (алемтузумаб, эмалумаб, тоцилизумаб), ингибиторов контрольных точек и сигнальных путей [29]. Применение моноклональных антител на данный момент недостаточно изучено — нет опубликованных проспективных исследований с использованием этих агентов при ГЛГ. Относительно эффективной патогенетической терапией могут стать ингибиторы JAK, поскольку многие из цитокинов, уровень которых повышен при ГЛГ, таких как IFN- γ , IL-2, -6, -10, -12, передают сигнал через путь JAK-STAT [30]. Ингибируя данный сигнальный путь, можно более эффективно снизить выброс цитокинов. Многочисленные ингибиторы JAK, такие как руксолитиниб, тофацитиниб, барицитиниб и олацитиниб, использовались для лечения воспалительных заболеваний [31]. В литературе описано достаточное количество случаев успешного применения руксолитиниба в качестве терапии ГЛГ при его рефрактерных формах [32–35]. В последнее время особый интерес представляют исследования, в которых руксолитиниб применяли как препарат 1-й линии, особенно у пациентов

в тяжелом состоянии с сопутствующей патологией, включая ухудшение цитопении, септический шок, почечную, печеночную и дыхательную недостаточность [36, 37]. С учетом тяжести состояния и гиперцитокинемии у нашего пациента было принято решение о применении руксолитиниба. В 1-е сутки лечения отмечалась явная положительная динамика с полным восстановлением показателей крови, биохимических параметров и отсутствием признаков гемофагоцитоза в костном мозге.

Таким образом, при невозможности проведения «классической» терапии ГЛГ целесообразно рассмотреть применение ингибиторов сигнального пути JAK-STAT с учетом их высокой эффективности и хорошей переносимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз у онкологических больных — редкий и серьезный синдром, развивающийся ввиду осложнений лечения или на фоне основного заболевания и вынуждающий вносить существенные коррективы в тактику ведения таких пациентов.

В представленном нами клиническом наблюдении продемонстрирован уникальный опыт лечения пациента с онкологическим заболеванием, протекающим с выраженными осложнениями противоопухолевой терапии в сочетании с ГЛГ. Описанные нами терапевтические подходы могут оказаться полезными для практикующих врачей — онкологов и гематологов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Grom A.A., Horne A., De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(5):259–68. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.179
- Al-Samkari H., Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol* 2018;13:27–49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625
- Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., Cron R.Q. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol* 2019;10:119. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00119
- Jordan M.B., Allen C.E., Greenberg J. et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Canc* 2019;66(11):e27929. DOI: 10.1002/pbc.27929
- Kuriyama T., Takenaka K., Kohno K. et al. Engulfment of hematopoietic stem cells caused by down-regulation of CD47 is critical in the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2012;120 (19):4058–67. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408864
- Rosado F.G.N., Kim A.S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol* 2013;139(6):713–27. DOI: 10.1309/AJCP4ZDKJ4ICOUAT
- Henter J.I., Elinder G., Söder O. et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991;78(11):2918–22. DOI: 10.1182/blood.v78.11.2918.2918
- Fujiwara F., Hibi S., Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15(1):92–8. DOI: 10.1097/00043426-199302000-00012
- Selleri C., Sato T., Anderson S. et al. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α suppress both early and late stages of hematopoiesis and induce programmed cell death. *J Cell Physiol* 1995;165(3):538–46. DOI: 10.1002/jcp.1041650312
- Zhang K., Jordan M.B., Marsh R.A. et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13–4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 2011;118(22):5794–8. DOI: 10.1182/blood-2011-07-370148
- Chen X., Wang F., Zhang Y. et al. Genetic variant spectrum in 265 Chinese patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular analyses of PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, SH2D1A, and XIAP. *Clin Genet* 2018;94(2):200–12. DOI: 10.1111/cge.13363
- Miao Y., Zhu H.Y., Qiao C. et al. Pathogenic gene mutations or variants identified by targeted gene sequencing in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2019;10:395. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00395
- Yildiz H., Van Den Neste E., Defour P.J. et al. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review. *QJM* 2020:hcaa011. Online ahead of print. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa011
- Carvelli J., Piperoglou C., Farnier C. et al. Functional and genetic testing in adults with HLH reveals an inflammatory profile rather than a cytotoxicity defect. *Blood* 2020;136(5):542–52. DOI: 10.1182/blood.2019003664
- Weaver L.K., Behrens E.M. Hyperinflammation, rather than hemophagocytosis, is the common link between macrophage activation syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(5):562–9. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000093
- Behrens E.M., Canna S.W., Slade K. et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome: like disease in mice. *J Clin Invest* 2011;121 (6):2264–77. DOI: 10.1172/JCI43157
- Strippoli R., Carvello F., Scianaro R. et al. Amplification of the response to toll-like receptor ligands by prolonged exposure to interleukin-6 in mice: implication for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum* 2012;64(5):1680–8. DOI: 10.1002/art.33496
- Griffin G., Sheno S., Hughes G.C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020;34(4):101515. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101515
- Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., López-Guillermo A. et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014;383(9927):1503–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X
- Minoia F., Davi S., Horne A. et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(11):3160–9. DOI: 10.1002/art.38802
- Skinner J., Yankey B., Shelton B.K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AACN Adv Crit Care* 2019;30(2):151–64. DOI: 10.4037/aacnacc2019463
- Lai S., Merritt B.Y., Chen L. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with influenza A (H1N1) infection in a patient with chronic lymphocytic leukemia: an autopsy case report and review of the literature. *Ann Diag Pathol* 2012;16(6):477–84. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2011.03.009
- Foucar K., Reichard K., Czuchlewski D. Bone marrow pathology. 3rd edn. Chicago, IL: American Society for Clinical Pathology, 2010.
- Aronson I.K., Wöröbec S.M. Cytophagic histiocytic panniculitis and hemophagocytic lymphohistiocytosis: an overview. *Dermatol Ther* 2010;23(4):389–402. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2010.01339.x
- Fardet L., Galicier L., Lambotte O. et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(9):2613–20. DOI: 10.1002/art.38690

26. Lang T., Zawada A.M., Theis L. et al. Hemodiafiltration: technical and medical insights. *Bioengineering (Basel)* 2023;10(2):145. DOI: 10.3390/bioengineering10020145
27. Henter J.I., Samuelsson-Horne A., Aricò M. et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100(7):2367–73. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0172
28. Trottestam H., Horne A., Aricò M. et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011;118(17):4577–84. DOI: 10.1182/blood-2011-06-356261
29. Marsh R.A., Allen C.E., McClain K.L. et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(1):101–9. DOI: 10.1002/pbc.24188
30. O'Shea J.J., Schwartz D.M., Villarino A.V. et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015;66:311–28. DOI: 10.1146/annurev-med-051113-024537
31. Gadina M., Le M.T., Schwartz D.M. et al. Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 1):i4–i16. DOI: 10.1093/rheumatology/key432
32. Broglie L., Pommert L., Rao S. et al. Ruxolitinib for treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Adv* 2017;1(19):1533–6. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017007526
33. Goldsmith S.R., Saif Ur Rehman S., Shirai C.L. et al. Resolution of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis after treatment with the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib. *Blood Adv* 2019;3(23):4131–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000898
34. Wang J., Wang Y., Wu L. et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2020;105:e210–e2. DOI: 10.3324/haematol.2019.222471
35. Ramanan K.M., Uppuluri R., Ravichandran N. et al. Successful remission induction in refractory familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with ruxolitinib as a bridge to hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(3):e28071. DOI: 10.1002/pbc.28071
36. Slostad J., Hoversten P., Haddox C.L. et al. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single patient experience. *Am J Hematol* 2018;93(2):E47–9. DOI: 10.1002/ajh.24971
37. Zandvakili I., Conboy C.B., Ayed A.O. et al. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a second experience. *Am J Hematol* 2018;93(5):E123–5. DOI: 10.1002/ajh.25063

Вклад авторов

Д.А. Манаенков: разработка концепции работы и анализ научного направления, написание текста статьи;
А.Б. Галицына: подбор литературы, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Н.А. Фалалеева, В.А. Шуваев: критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;
А.А. Вовченко: подбор литературы, обзор публикаций по теме статьи;
С.А. Иванов: разработка концепции и анализ научного направления, критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

D.A. Manaenkov: development of the concept and analysis of scientific direction, article writing;
A.B. Golitsyna: review of publications on the topic of the article, selection of literature, article writing;
N.A. Falaleeva, V.A. Shuvaev: critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content;
A.A. Vovchenko: review of publications on the topic of the article, selection of literature;
S.A. Ivanov: development of the concept and analysis of the scientific direction, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID authors

Д.А. Манаенков / D.A. Manaenkov: <https://orcid.org/0009-0007-9269-7405>
А.Б. Галицына / A.B. Galitsyna: <https://orcid.org/0009-0009-0188-8420>
Н.А. Фалалеева / N.A. Falaleeva: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>
В.А. Шуваев / V.A. Shuvaev: <https://orcid.org/0000-0003-3536-0770>
А.А. Вовченко / A.A. Vovchenko: <https://orcid.org/0009-0009-6911-3322>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 28.08.2024. Принята к публикации: 10.10.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 28.08.2024. Accepted for publication: 10.10.2024. Published online: 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-107-110>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАЛИГНИЗИРОВАННОЙ ЭНДОМЕТРИОИД-АССОЦИИРОВАННОЙ НЕОПЛАЗИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РУБЦА

Е.В. Каюкова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 672000 Чита, ул. Горького, 39а;
ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер»; Россия, 672027 Чита, ул. Ленинградская, 104

Контакты: Елена Владимировна Каюкова elena_pochta22@mail.ru

Малигнизированные эндометриоидассоциированные неоплазии представляют собой злокачественные опухоли, развивающиеся в результате малигнизации эндометриоидных гетеротопий за пределами матки. Механизмы их образования многообразны, а онкологические риски известны только для рака яичников и молочной железы.

В статье описан редкий клинический случай малигнизированной эндометриоидассоциированной неоплазии послеоперационного рубца у женщины 67 лет. Рассмотрены дифференциальные критерии и прогностические факторы течения заболевания. Проанализированы данные литературы по данному вопросу. Поиск литературы осуществлялся в базах PubMed, eLIBRARY.RU за последние 5 лет с использованием запросов: малигнизированные эндометриоидассоциированные неоплазии, эндометриоидный рак послеоперационного рубца.

Малигнизированная эндометриоидассоциированная неоплазия послеоперационного рубца — редкая злокачественная опухоль, развивающаяся из эндометриоидной гетеротопии у женщин, перенесших оперативное вмешательство на органах малого таза. Онкологическая настороженность, своевременная маршрутизация таких пациентов на специализированный уровень позволяют повысить эффективность лечения и улучшить прогноз выживаемости.

Ключевые слова: малигнизированная эндометриоидассоциированная неоплазия, эндометриоидный рак, эндометриоидные гетеротопии

Для цитирования: Каюкова Е.В. Клинический случай малигнизированной эндометриоидассоциированной неоплазии послеоперационного рубца. MD-Onco 2024;4(4):107–10.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-107-110>

CLINICAL CASE OF MALIGNANT ENDOMETRIOID-ASSOCIATED NEOPLASIA OF A POSTOPERATIVE SCAR

E.V. Kayukova

Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 39a Gorky St., Chita 672000, Russia;
Trans-Baikal Regional Oncological Dispensary; 104 Leningradskaya St., Chita 672027, Russia

Contacts: Elena Vladimirovna Kayukova elena_pochta22@mail.ru

Malignant endometrioid-associated neoplasias are malignant tumors which develop as a result of malignant transformation of endometrioid heterotopias outside the uterus. The mechanisms of their transformation are diverse, and oncological risks are known only for ovarian and breast cancer.

The article presents a rare clinical case of malignant endometrioid-associated neoplasia of a postoperative scar in a 67-year-old woman. Differential criteria and prognostic factors of the disease course are considered. The literature data on this issue were analyzed. Literature search was carried out in PubMed, eLIBRARY.RU databases over the past 5 years was performed for the search words: malignant endometrioid-associated neoplasia, endometrioid cancer of postoperative scar.

Malignant endometrioid-associated neoplasia of the postoperative scar is a rare malignant tumor that develops from endometrioid heterotopia in women who have undergone surgery on the pelvic organs. Oncological look-out and timely routing of such patients to a specialized level can increase the effectiveness of treatment and improve the prognosis of such patients.

Keywords: malignant endometrioid-associated neoplasia, endometrioid cancer, endometrioid heterotopia

For citation: Kayukova E.V. Clinical case of malignant endometrioid-associated neoplasia of a postoperative scar. MD-Onco 2024;4(4):107–10. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-107-110>

ВВЕДЕНИЕ

Наружный эндометриоз представляет собой хроническое заболевание, при котором эндометриoidные очаги выявляют вне полости матки.

Наиболее часто очаги наружного эндометриоза встречаются в яичниках, однако в 20 % случаев могут быть обнаружены в экстрагонадных тканях, в том числе вне малого таза (передняя брюшная стенка, парааортальные лимфатические узлы, легкие) [1, 2].

Механизмы диссеминации эндометриoidных гетеротопий разнообразны: маточно-перитонеальный рефлюкс с последующей целомической метаплазией слизистой оболочки брюшины или мюллеровых остатков, дифференцировка стволовых клеток костного мозга в клетки эндометрия на эктопических участках брюшины, активация молекулярных патогенетических звеньев (гиперэстрогения, окислительный стресс, нарушение эпигенетической регуляции и др.) [3–5].

Онкологические риски у больных с наружным эндометриозом связаны с возможностью формирования малигнизированных эндометриoidассоциированных неоплазий (МЭАН). В частности, по результатам опубликованных метаанализов, выявлена ассоциация наружного эндометриоза с развитием рака яичников при соблюдении темпоральности — наличие эндометриоза в анамнезе за 12 мес до манифестации рака (SRR 2,19, 95 % доверительный интервал 1,64–2,92, $p < 0,0001$) [6]; рака молочной железы (SRR 1,04, 95 % доверительный интервал 1,00–1,09) [7].

Имеются опубликованные данные о выявлении МЭАН в послеоперационном рубце передней брюшной стенки, брюшине малого таза, брюшной полости, мочевом пузыре, толстой кишке.

Развитие МЭАН может происходить параллельно с течением хронического эндометриоза за счет активации общих гормональных, генетических, эпигенетических механизмов. Согласно другой теории, МЭАН являются результатом течения хронического эндометриоза через этап формирования гиперпластического атипического эндометриоза. В результате формирования провоспалительной среды, хронического окислительного стресса, гипоксии в очагах хронического воспаления возникают вторичные драйверные мутации, эпигенетические нарушения, приводящие к гиперпролиферации, блокированию апоптоза, что лежит в основе формирования МЭАН [8].

Морфологические критерии МЭАН определены Дж.А. Сэмпсоном: сосуществование эндометриоза с новообразованием; гистологическое строение опухоли совместимо с эндометриальным происхождением; отсутствие другого первичного опухолевого очага [9].

Представляем клинический случай малигнизации эндометриoidного очага передней брюшной стенки у пациентки 67 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С., 67 лет, поступила в Забайкальский краевой онкологический диспансер с диагнозом «опухоль мягких тканей передней брюшной стенки». При поступлении предъявляла жалобы на постоянные ноющие боли в нижних отделах живота, наличие опухоли в проекции послеоперационного рубца на передней брюшной стенке.

Из анамнеза: более 30 лет назад проведена резекция обоих яичников по поводу эндометриoidных кист, в 2017 г. — экстирпация матки с придатками по поводу миомы матки.

За 3 мес до госпитализации у пациентки появились вышеуказанные жалобы. При обследовании по месту жительства выявлена опухоль послеоперационного рубца передней брюшной стенки, в связи с чем пациентка направлена в онкологический диспансер. Выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастированием (рис. 1): в мягких тканях передней брюшной стенки, над лонном в толще прямых мышц живота визуализирована солидная опухоль размерами $60 \times 61 \times 37$ мм, с бугристыми контурами, признаками ограничения диффузии и интенсивного накопления контрастного препарата; костные структуры интактны.

При локальном осмотре: на передней брюшной стенке — послеоперационный рубец после разреза по Пфанненштилю. В мягких тканях в проекции послеоперационного рубца и выше пальпируется плотная малоподвижная опухоль размером до 7–8 см.

Очаги отдаленного метастазирования не выявлены. Результат гистологического исследования трепанобиоптата опухоли: фиброзная ткань, что, вероятно, обусловлено неточностью позиционирования трепана.

Пациентка госпитализирована для проведения оперативного лечения. Выполнено иссечение послеоперационного рубца передней брюшной стенки до апоневроза; апоневроз прямых мышц живота вскрыт и отсепарован до лонного сочленения; визуализирована опухоль размерами $6,0 \times 7,0$ см в толще прямых мышц живота (фиксирована к лону) — удалена с техническими трудностями.

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований выявлен эндометриoidный рак низкой степени дифференцировки, HER2-отрицательный, MSI-low.

Результат молекулярно-генетического исследования образцов опухоли и крови методом полногеномного секвенирования на наличие мутаций в генах BRCA1, 2 отрицательный.

Выставлен окончательный диагноз: метастаз эндометриoidного рака в мягкие ткани передней брюшной стенки без выявленного очага (вероятный источник — эндометриoidный очаг в рубце передней брюшной стенки после гинекологических операций).

Пациентке назначена химиотерапия по схеме паклитаксел + карбоплатин (6 курсов), после завершения кото-

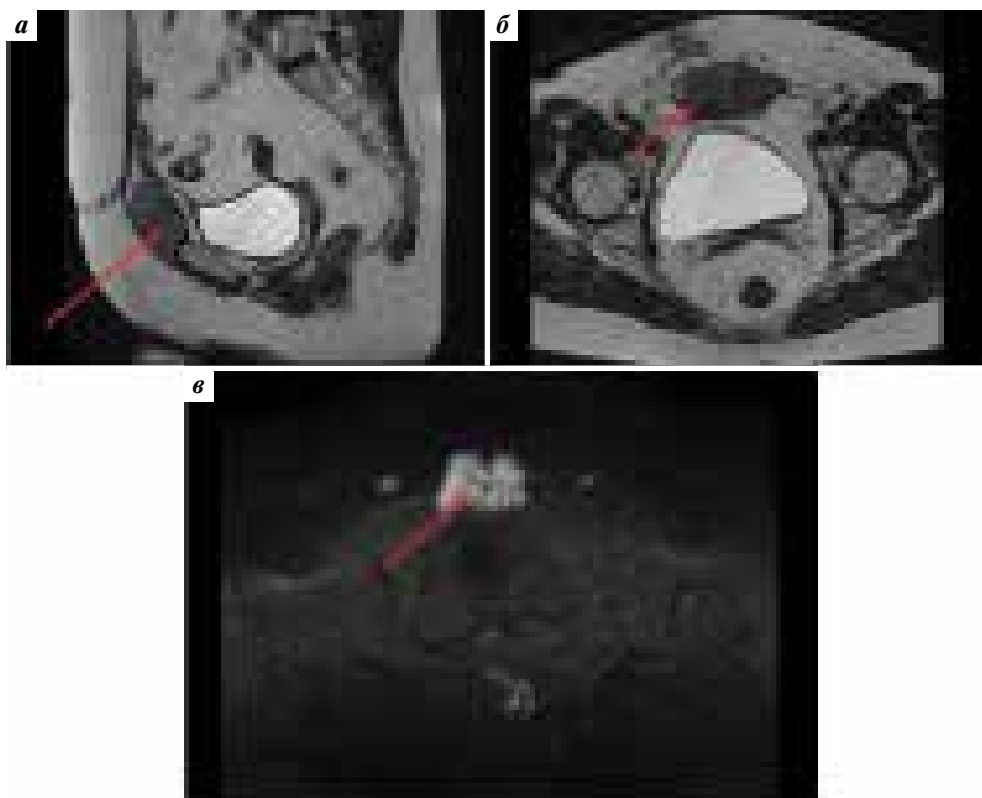


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы. Опухоль передней брюшной стенки (указана стрелками): а — сагиттальная проекция, T2-режим; б — аксиальная проекция, T2-режим; в — аксиальная проекция, DWI-режим

Fig. 1. Magnetic resonance imaging: tumor of the anterior abdominal wall (arrows): а — sagittal projection, T2-mode; б — axial projection, T2-mode; в — axial projection, DWI-mode

рой проведено комплексное обследование. Признаков рецидива, прогрессирования заболевания не выявлено. Пациентка находится под динамическим наблюдением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует возможность возникновения МЭАН после оперативного лечения эндометриодных кист яичников. Частота развития эндометриоза в абдоминальном хирургическом рубце составляет от 0,03 до 1,08 % случаев у женщин, перенесших операции на органах таза, а злокачественная трансформация встречается очень редко. МЭАН послеоперационного рубца возникает в рубце брюшной стенки после гинекологических операций, наиболее частой из которых является кесарево сечение.

Опубликованы результаты единственного научного обзора по изучению МЭАН послеоперационных рубцов (PRISMA). В исследование включены 48 случаев с указанной нозологией, диагностированных в период 1980–2016 гг. Средний возраст пациенток на момент постановки диагноза составлял 46 лет, медиана времени от проведения гинекологической операции до постановки диагноза МЭАН послеоперационного рубца — 19 лет. Наиболее частыми гистологическими вариантами

МЭАН были светлоклеточный и эндометриоидный рак. Показатель общей выживаемости больных не превышал 42 мес и был ассоциирован с размером опухоли и ее гистологическим вариантом. В качестве неблагоприятных факторов прогноза определены размер опухоли >8 см и светлоклеточный вариант [10, 11].

Наиболее часто исключаемыми нозологиями у больных с МЭАН послеоперационного рубца являются грыжа, десмоид, саркома мягких тканей. Онкологически тревожными считают такие признаки, как быстрый рост опухоли (увеличение более чем на 25 % за 6 мес и менее), повышение уровня СА-125, определенные особенности магнитно-резонансных изображений [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлен клинический случай пациентки с крайне редкой злокачественной опухолью — МЭАН послеоперационного рубца. Для правильной постановки диагноза важны тщательный сбор анамнеза, соблюдение принципов онкологической настороженности, правильная маршрутизация пациентов, что позволяет выявить опухоль на резектабельной стадии и повлиять на выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каюкова Е.В., Бурдинская Т.В., Конюкова С.Н. и др. Клинико-морфологическое наблюдение легочного эндометриоза. Забайкальский медицинский журнал 2022;1:35–7. Kayukova E.V., Burdinskaya T.V., Konyukova S.N. et al. Clinical and morphological case of pulmonary endometriosis. Zabajkalskiy medicinskiy zhurnal = Transbaikalian Medical Journal 2022;1:35–7. (In Russ.).
2. Li J., Liu Y., Du K. et al. Endometriosis in paraaortic lymph node resembling a malignancy: a case report and literature review. BMC Womens Health 2022;22(1):101. DOI: 10.1186/s12905-022-01659-4
3. Ярмолинская М.И., Ревенко А.С., Денисова А.С. Наружный генитальный эндометриоз и риски малигнизации. Эффективная фармакотерапия 2022;18(24):30–7. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-24-30-37 Yarmolinskaya M.I., Revenko A.S., Denisova A.S. External genital endometriosis and risks of malignancy. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2022;18(24):30–7. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-24-30-37
4. Анискина А.С., Паяниди Ю.Г., Артамонова Е.В. и др. Эндометриоз и злокачественные опухоли. Онкогинекология 2021;2(38):19–29. Aniskina A.S., Payanidi Yu.G., Artamonova E.V. et al. Endometriosis and malignant tumors. Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology 2021;2(38):19–29. (In Russ.).
5. Котив Х.Б., Городнова Т.В., Лавринович О.Е. и др. Малигнизированные эндометриоз-ассоциированные овариальные и экстраовариальные неоплазии: обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):127–37. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-127-137 Kotiv Kh.B., Gorodnova T.V., Lavrinovich O.E. et al. Malignant endometriosis-associated ovarian and extraovarian neoplasia (review of literature). Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2022;18(4):127–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-127-137
6. Kvaskoff M., Mahamat-Saleh Y., Farland L.V. et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2021; 27(2):393–420. DOI: 10.1093/humupd/dmaa045
7. Kvaskoff M., Mu F., Terry K.L. et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? Hum Reprod Update 2015;21(4):500–16. DOI: 10.1093/humupd/dmv013
8. Wilczyński J., Szubert M., Paradowska E., Wilczyński M. et al. Endometriosis stem cells as a possible main target for carcinogenesis of endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC). Cancers (Basel) 2022;15(1):111. DOI: 10.3390/cancers15010111
9. Sampson J.A. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. Arch Surg 1925;10(1):1–72.
10. Mihailovici A., Rottenstreich M., Kovel S. et al. Endometriosis-associated malignant transformation in abdominal surgical scar: a PRISMA-compliant systematic review. Medicine (Baltimore) 2017;96(49):e9136. DOI: 10.1097/MD.00000000000009136
11. Carsote M., Terzea D.C., Valea A. et al. Abdominal wall endometriosis (a narrative review). Int J Med Sci 2020;17(4):536–42. DOI: 10.7150/ijms.38679
12. Radzynski L., Boyer L., Kossai M. et al. Pictorial essay: MRI evaluation of endometriosis-associated neoplasms. Insights Imaging 2023;14(1):144. DOI: 10.1186/s13244-023-01485-8

ORCID автора / ORCID of author

Е.В. Каюкова / E.V. Kayukova: <https://orcid.org/0000-0002-4682-1811S>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-111-118>

ЧРЕСКОЖНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАННЕМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.Г. Хакимова^{1, 2}, И.В. Решетов^{3, 4}, А.Д. Зикиряходжаев^{5–7}, М.В. Старкова⁵, Ш.Г. Хакимова^{4, 5}, В.О. Тимошкин⁵

¹Ташкентский городской филиал «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии» Минздрава Республики Узбекистан; Республика Узбекистан, 100070 Ташкент, ул. Богистон, 1;

²Ташкентский педиатрический медицинский институт; Республика Узбекистан, 100140 Ташкент, ул. Богишамол, 223;

³Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2;

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁷ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Гулноз Голибовна Хакимова hgg_doc@mail.ru

Стадия заболевания и особенно состояние сторожевого лимфатического узла (СЛУ), определяемые у пациенток с раком молочной железы до начала лечения, являются одними из наиболее важных прогностических факторов. СЛУ — первый лимфатический узел в регионарном лимфатическом бассейне, через который происходит отток лимфы от первичной опухоли. Биопсия СЛУ с использованием картирования синим красителем постепенно заменила традиционную аксиллярную лимфодиссекцию в качестве стандарта при лечении раннего рака молочной железы. В последние годы контрастно усиленное ультразвуковое исследование с применением микропузырьковых контрастных препаратов изучают как метод оценки лимфатической системы (как на животных, так и с участием людей).

Цель обзора — изучение эффективности чрескожного контрастно усиленного ультразвукового исследования СЛУ для проведения биопсии и диагностики метастатических СЛУ с использованием красителя метиленового синего в качестве эталонного стандарта у пациенток с ранним раком молочной железы.

Ключевые слова: биопсия, рак молочной железы, сторожевой лимфатический узел, Sonovue, Sonazoid

Для цитирования: Хакимова Г.Г., Решетов И.В., Зикиряходжаев А.Д. и др. Чрескожное ультразвуковое исследование с контрастным усилением для диагностики сторожевых лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. MD-Оnco 2024;4(4):111–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-111-118>

TRANSCUTANEOUS CONTRAST-ENHANCED SONOGRAPHY FOR DIAGNOSIS OF SENTINEL LYMPH NODES IN EARLY BREAST CANCER

G.G. Khakimova^{1, 2}, I.V. Reshetov^{3, 4}, A.D. Zikiryakhodzaev^{5–7}, M.V. Starkova⁵, Sh.G. Khakimova^{4, 5}, V.O. Timoshkin⁵

¹Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of Republic of Uzbekistan; 1 Bogiston St., Tashkent 100070, Republic of Uzbekistan;

²Tashkent Pediatric Medical Institute; 223 Bogishamol St., Tashkent 100140, Republic of Uzbekistan;

³L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 11 Rossolimo St., Moscow 119021, Russia;

⁵P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

⁷Peoples' Friendship University of Russia n. a. Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Gulnoz Golibovna Khakimova hgg_doc@mail.ru

Disease stage and especially condition of the sentinel lymph node (SLN) assessed in patients with breast cancer prior to treatment are among the most important prognostic factors. SLN is the first lymph node in the regional lymph node system receiving lymph outflow from the primary tumor. SLN biopsy with blue dye gradually replaced traditional axillary lymph node dissection as the standard of treatment of early breast cancer. In the recent years, technique of contrast-enhanced sonography with microbubble contrast agents for examination of the lymph system has been studied both in animal and human trials.

Aim of the review is to investigate the effectiveness of transcutaneous contrast-enhanced sonography of the SLN for biopsy and for diagnosis of metastatic SLNs using methylene blue as the standard in patients with early breast cancer.

Keywords: biopsy, breast cancer, sentinel lymph node, Sonovue, Sonazoid

For citation: Khakimova G.G., Reshetov I.V., Zikiryakhodzhaev A.D. et al. Transcutaneous contrast-enhanced sonography for diagnosis of sentinel lymph nodes in early breast cancer. MD-Onco 2024;4(4):111–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-111-118>

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в России в структуре онкологической заболеваемости одной из ведущих локализаций остается рак молочной железы (РМЖ), доля которого в 2021 г. составила 12,1 % всех злокачественных новообразований, а среди женского населения — 22,1 %. В настоящее время средний риск развития РМЖ у женщины в России составляет ~12 % [1]. По данным GLOBOCAN, в 2020 г. зарегистрировано 2,3 млн новых случаев РМЖ (11,7 % всех выявленных случаев рака) и 684 996 (6,9 %) случаев смерти от него, что соответствует 1-му месту в структуре заболеваемости и смертности населения [2]. Более половины (72,5 %) впервые выявленных случаев РМЖ диагностируют на ранних (I–II) стадиях и 27,1 % — на III–IV стадиях заболевания [3].

На сегодняшний день деэскалация хирургического лечения вошла в рутинную хирургическую практику [4–10]. Однако одной из проблем при отказе от рутинных лимфодиссекций является точность диагностики состояния регионарных лимфатических узлов (ЛУ), которую обычно проводят при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) и тонкоигльной аспирационной биопсии. Существует ряд диагностических ультразвуковых критериев, позволяющих выявить пораженные ЛУ и под контролем УЗИ выполнить их пункцию [11, 12]. Это простой и минимально инвазивный метод первоначальной оценки состояния ЛУ. Однако самым достоверным и надежным методом диагностики регионарных ЛУ в настоящее время считают биопсию сторожевого лимфатического узла (БСЛУ).

Концепция БСЛУ основывается на предположении об определенной последовательности метастатического распространения в регионарные ЛУ и анатомических особенностях лимфатического оттока от того или иного органа. При этом сторожевым(и) считают 1 или несколько регионарных ЛУ, в которые в первую очередь попадают опухолевые клетки, мигрирующие с током лимфы. Выполнение БСЛУ с последующим гистоло-

гическим исследованием позволяет получить представление о распространенности опухолевого процесса [13].

Данная процедура в настоящее время является «золотым стандартом» диагностики, заменив рутинные лимфаденэктомии у больных с клинически отрицательными ЛУ (сN0) [14]. Сегодня в клинической практике применяют различные методы детекции сторожевых ЛУ (СЛУ), среди которых можно выделить контрастный, радиоизотопный, флуоресцентный, магнитный методы, контрастную лимфографию, ультразвуковой метод с контрастным усилением [13].

В целом обнаружение СЛУ с помощью красителя метиленового синего и радиоизотопа считают точными методами определения вовлеченности регионарного лимфооттока [15]. Однако их чувствительность при обнаружении СЛУ варьирует от 76 до 97 % [16].

ЧРЕСКОЖНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

В последние годы УЗИ с контрастным усилением (КУУЗИ) с использованием микропузырьковых контрастных препаратов изучают в качестве метода оценки лимфатической системы как на животных, так и с участием людей [18].

Данный метод сочетает в себе все плюсы УЗИ и подразумевает использование контрастного препарата и ультразвукового аппарата со специальным режимом. Динамические изображения, полученные во время исследования, позволяют определять локализации СЛУ по аналогии с ранее применявшимися методами [13]. Это неионизирующий безопасный метод, характеризующийся практически нулевой частотой анафилактических реакций и отсутствием нефротоксического эффекта, который может применяться у пациентов с аллергией на йод. Контрастирующий препарат при таком исследовании полностью выво-

дится из организма через дыхательные пути в течение 15 мин. Пузырьки колеблются при воздействии ультразвукового луча (они сжимаются под действием положительного давления, создаваемого ультразвуковыми волнами, и расширяются в фазе отрицательного давления). Сжатие газа больше, чем расширение, которое создает нелинейный отклик (эхо). Это сильно влияет на обратное рассеяние ультразвука и увеличивает контраст сосудов аналогично внутривенным контрастным веществам, используемым при компьютерной и магнитно-резонансной томографии [19]. КУУЗИ не только обеспечивает высокую частоту определения СЛУ, но и предоставляет картину в реальном времени, определяя лимфатический путь метастазирования либо СЛУ в 70,7 % случаев [20, 21].

В соответствии с различными особенностями перфузии СЛУ его визуализация методом усиленного ультразвукового контрастирования может быть 4 типов [22, 23]:

- 1-й тип: общее равномерное усиление (рис. 1, а);
- 2-й тип: неравномерное усиление со смесью высокого и низкого усиления (рис. 1, б);
- 3-й тип: периферическое полное или неполное кольцевое усиление с усилением нижнего полюса или без него (рис. 1, в);
- 4-й тип: отсутствие усиления или слабое усиление ЛУ, связанного с лимфатическим сосудом (рис. 1, г).

Если визуализация СЛУ соответствует 1-му типу, такой узел считают отрицательным (N0); при других

3 типах визуализации СЛУ определяют как метастатически пораженные (N+) (см. рис. 1).

Таким образом, КУУЗИ обладает достаточно большим потенциалом для диагностики СЛУ без хирургического вмешательства. Показатель детекции СЛУ варьирует от 70 до 100 %. По данным метаанализа, включившего 4 крупных исследования, КУУЗИ характеризуется относительно низким средним показателем чувствительности – 54 % (95 % доверительный интервал 47–61) и высоким средним показателем специфичности – 100 % (95 % доверительный интервал 99–100), частота ложноотрицательных результатов составила 8–17 % [24].

На сегодняшний день данная методика еще не получила широкого распространения ввиду необходимости оснащения клиник специальным оборудованием и обеспечения контрастным препаратом [13].

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ КОНТРАСТНЫЕ ВЕЩЕСТВА

В настоящее время в клинической практике обычно используют ультразвуковые контрастные препараты Sonovue (Соновью, СНВ) (Bracco, Италия) и Sonazoid (Соназоид, СНЗ) (GE Healthcare, Норвегия), которые являются ультразвуковыми контрастными веществами 2-го поколения. СНВ представляет собой микропузырьковый контрастный агент, наполненный инертным газом – гексафторидом серы (SF_6), а СНЗ наполнен перфлбутаном в гидрогенизированном фосфатидилсерине яйца (HEPS) [25].

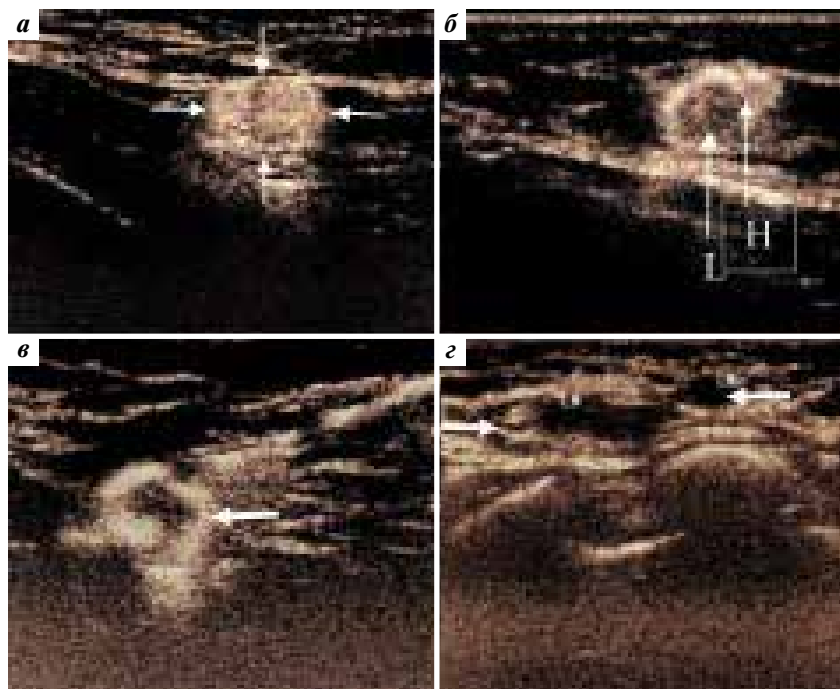


Рис. 1. Четыре типа изображений контрастно усиленного ультразвукового исследования сторожевого лимфатического узла (стрелки): а – равномерное высокое усиление; б – неравномерное усиление со смесью высокого (Н) и низкого (Л) усиления; в – сильное периферическое кольцевое усиление, внутри – слабое усиление или его отсутствие; г – нет связи усиления с лимфатическим сосудом

Рис. 1. Four types of images of contrast-enhanced sonography of the sentinel lymph node: а – uniform high enhancement; б – non-uniform enhancement with mixed high (H) and low (L) enhancement; в – peripheral ring enhancement strong, weak or absent inside; г – no connection between enhancement and lymph vessel

SF₆ — инертная молекула, которая не вступает в реакции в организме человека [26]. После разрушения микропузырьков газ SF₆ выделяется из организма через легкие без прохождения через печень или почки. Несмотря на то что в мировой литературе не описано ни одного побочного эффекта перфллубутана, НЕPS может быть воспринят иммунной системой человека как чужеродный белок [27]. СНВ широко применяется при исследовании печени, щитовидной железы, ЛУ, молочной железы и т. д. СНЗ в основном используют для диагностики объемных поражений печени, особенно в Японии. Информация о физико-химических свой-

ствах и клиническом применении этих 2 контрастных веществ представлена в табл. 1 [23].

Принципы визуализации этих двух контрастных веществ одинаковы. Существенной разницы между СНВ и СНЗ в обнаружении количества СЛУ и диагностике метастазов не выявлено (рис. 2) [28].

Кроме того, СНЗ относительно стабилен и имеет высокий уровень фагоцитоза клетками Купфера *in vitro* (99 %). СЛУ может быть обнаружен по крайней мере через 1 ч после инъекции СНЗ, тогда как при использовании СНВ — уже через 5 мин [29]. Таким образом, применение СНЗ имеет больше преимуществ при

Таблица 1. Характеристики ультразвуковых контрастных веществ

Table 1. Characteristics of contrast agents for sonography

Характеристика Characteristic	Sonovue	Sonazoid
Производитель Manufacturer	Bracco Imaging	GE Healthcare/Daiichi Sankyo
Указание на область применения Stated area of application	Молочная железа, печень, сосуды, мочевыводящие пути Breast, liver, vessels, urinary tract	Перфузия миокарда, печень, молочная железа Myocardial perfusion, liver, breast
Доступные страны Available countries	Северная Америка, Новая Зеландия, Европа, Бразилия, Азия North America, New Zealand, Europe, Brazil, Asia	Япония, Южная Корея, Норвегия Japan, South Korea, Norway
Оболочка/газ Membrane/gas	Фосфолипид/гексафторид серы Phospholipid/sulfur hexafluoride	Фосфолипид/перфторбутан Phospholipid/perfluorobutane
Противопоказания Contraindications	Повышенная чувствительность к гексафториду серы или любому неактивному компоненту препарата люмазон Increased sensitivity to sulfur hexafluoride or any other inactive component of lumason	Аллергия на яйца Egg allergy
Форма выпуска Product form	Флакон объемом 10 мл, содержащий 25 мг порошка, 5 мл физиологического раствора 10 mL vial containing 25 mg of powder, 5 mL of physiological solution	Флакон объемом 16 мкл, 2 мл растворителя Vial of volume 16 µL, 2 mL of solvent
Условия хранения Storage conditions	Комнатная температура Room temperature	—
Дозировка Dosage	2 мл приготовленного средства 2 mL of reconstructed agent	В пересчете на 15 мкл/кг массы тела или 0,12 мкл МП/кг 15 µL/kg body weight or 0.12 µL MB/kg
Административная рекомендация Administration guidelines	Болюсная доза может быть повторена однократно. Дозы варьируют в зависимости от возраста и показаний Bolus dose can be repeated once. Doses vary depending on age and indications	Болюсно или инфузионно Bolus and infusion
Преимущества Advantages	Одобрено для использования в педиатрии Восстановление при взбалтывании препарата Approved for pediatric use Reconstruction by shaking the vial	Возможность болюсного или инфузионного введения Possibility of bolus or infusion administration
Недостатки Disadvantages	Используются болюсное и инфузионное дозирование, хотя в инструкции описано только болюсное дозирование Both bolus and infusion dosing are used but instructions describe only bolus dosing	Обычно применяется только однократная доза Usually only single dose is used

Примечание. МП — микропузырьки.

Note. MB — microbubbles.



Рис. 2. Данные ультразвукового исследования с контрастным усилением пациентки с ранней инвазивной протоковой карциномой левой молочной железы [28]: а, б — двойное изображение и макроизображение сторожевого лимфатического узла (СЛУ) в реальном времени: невозможно определить СЛУ на 2D-изображениях (а); методом CEUS визуализируется гиперэхогенный СЛУ (б); в — вырезанный, окрашенный в синий цвет СЛУ; д, е — двойные изображения в реальном времени сторожевых лимфатических сосудов и СЛУ, смоченных физиологическим раствором

Fig. 2. Contrast-enhanced ultrasound images of a patient with early invasive ductal carcinoma of the left breast [28]: а, б — double image and macro-image of the sentinel lymph node (SLN) in real time: SLN is impossible to identify in 2D images (а); CEUS method allows to visualize hyperechoic SLN (б); в — resected SLN stained blue; д, е — double images in real time of the sentinel lymph nodes and SLN irrigated with physiological solution

оценке состояния регионарных ЛУ после резекции ЛУ. Точность, чувствительность и специфичность подкожного введения ультразвукового контрастного вещества через ареолу выше, чем периферического введения, что, вероятно, обусловлено тем, что лимфатические сосуды под ареолой многочисленны, и контрастное вещество может быстрее проникать в подмышечные ЛУ и лучше усваиваться [30, 31]. Согласно опубликованным данным, для определения СЛУ контрастный препарат (СНВ 0,2–0,5 мл [32] или СНЗ 2 мл [33]) вводят внутрикожно или подкожно в периареолярную зону в области верхненаружного квадранта или в подсосковую зону. Затем выполняют массаж молочной железы в течение нескольких минут и с помощью ультразвукового датчика наблюдают распределение микропузырьков по лимфатическим сосудам и их накопление в первом ЛУ. После этого в стандартном режиме серой шкалы выполняют тонкоигольную аспирационную биопсию или кор-биопсию необходимого ЛУ [32]. При этом доза контрастного вещества не влияет на определение СЛУ [34]. Исследования показали, что частота выявления СЛУ (identification rate) с помощью КУУЗИ с использованием СНВ в сочетании с синим красителем может достигать 98,5 % (66/67), что более эффективно, чем при использовании только синего красителя (83,6 %) [35]. Чувствительность и специфичность КУУЗИ с СНВ при диагностике метастатического СЛУ составили 98,04 % (50/51) и 49,23 % (32/65) соответственно [28].

ОСОБЕННОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОНТРАСТНО УСИЛЕННОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Перед проведением чрескожного КУУЗИ подмышечных ЛУ на стороне поражения молочной железы выполняют местную инфильтрационную анестезию 2 % раствором лидокаина на 12, 3, 6 и 9 ч вокруг ареолы. Суспензию СНВ по 0,5 мл вводят внутрикожно в каждую точку анестезии (всего 2,0 мл) и область инъ-

екции осторожно массируют в течение 5–10 с, чтобы способствовать дренажу контрастного вещества в лимфатические сосуды. Увеличенные ЛУ можно обнаружить, перемещая датчик вдоль сосудов. Первый/первую группу увеличенных ЛУ считают СЛУ (см. рис. 2) вдоль расширенных лимфатических сосудов. Двойные изображения в реальном времени используют для подтверждения наличия архитектурно измененного СЛУ. Если ЛУ не обнаружен, можно выполнить 1 или 2 дополнительные инъекции (рис. 3) [36].

Микрометастазы являются основной причиной ложноотрицательных результатов тонкоигольной аспирационной биопсии [37]. Несмотря на то что влияние микрометастазов на безрецидивную выживаемость очень слабое, их наличие — один из факторов, определяющих адъювантную терапию РМЖ [38, 39]. Микрометастазы размерами от $>0,2$ до $\leq 2,0$ мм могут блокировать лимфатические сосуды внутри и снаружи СЛУ,

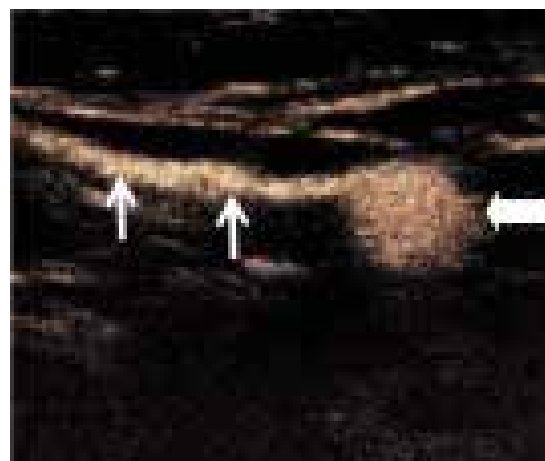


Рис. 3. Определение сторожевого лимфатического узла (жирная стрелка) вместе с расширенным лимфатическим сосудом (тонкие стрелки) методом контрастно усиленного ультразвукового исследования

Fig. 3. Identification of the sentinel lymph node (thick arrow) with an expanded lymph vessel (thin arrows) using contrast-enhanced sonography

тем самым приводя к окрашиванию метастатического СЛУ контрастным веществом [40]. Более того, контрастное вещество позволяет избежать ложноотрицательного определения СЛУ из-за малой молекулярной массы метиленового синего и нуклидных реагентов, что уменьшает объем хирургического вмешательства [41]. По сравнению с традиционным методом БСЛУ тонкоигольная аспирация с использованием КУУЗИ имеет высокую точность и минимизирует инвазивность операции. Метод применяется в Европе, Азии и Северной Америке. Таким образом, КУУЗИ в сочетании с метиленовым синим для контроля СЛУ является наиболее потенциальной альтернативой стандартному методу.

При анализе литературы найдено исследование J. Liu и соавт., оценивших эффективность чрескожного ультразвукового исследования с контрастным усилением СЛУ для биопсии и диагностики метастатических СЛУ у пациенток с ранним РМЖ. С января по ноябрь 2017 г. в исследование были включены 75 пациенток с ранним РМЖ. КУУЗИ выполняли после подкожной инъекции контрастного вещества СНВ вокруг ареолы на ипсилатеральной стороне молочной железы. Лимфатические сосуды и СЛУ были картированы и помечены на поверхности кожи. Биопсию СЛУ проводили после инъекции 2,0 мл метиленового синего в то же место инъекции СНВ. Данные патоморфологического заключения по биопсии под контролем метиленового синего использовали в качестве эталонного стандарта для расчета чувствительности и специфичности КУУЗИ при диагностике СЛУ. При БСЛУ получено 163 СЛУ после введения метиленового синего красителя (у 75 пациенток). С помощью КУУЗИ было обнаружено 116 СЛУ. Разница в частоте обнаружения при разных методах (биопсия с метиленовым синим и КУУЗИ) была статистически значимой ($Z = -2,651$, $p = 0,008$). Частота выявления СЛУ с помощью КУУЗИ составила 71,17 % (116/163). Точность данного метода составила 94,67 % (71/75) по сравнению с биопсией под контролем метиленового синего. Среди 116 СЛУ, обнаруженных с помощью КУУЗИ, выявлены 51 метастатически пораженный СЛУ и 65 реактивных, в то время как результаты КУУЗИ показали N+ и N0 ЛУ – 83 и 33 соответственно. При этом 50 из 83 СЛУ имели морфологическое подтверждение, а остальные 33 ЛУ были ложноположительными [36]. Причины большого количества ложноположительных результатов могли быть следующими. Во-первых, СЛУ на ранних стадиях РМЖ могут иметь гиперплазию лимфоидных фолликулов, расширение лимфатических синусов и реактивную гипер-

плазию. Хотя более ранние исследования показали, что КУУЗИ может эффективно разграничивать лимфатические сосуды и СЛУ, а инфильтрацию опухоли следует рассматривать, когда усиления или неравномерного усиления ЛУ не наблюдается [17, 18]. Однако доброкачественные поражения, такие как гиперплазия лимфоидных фолликулов, расширение лимфатического синуса и хроническое воспаление, также могут блокировать лимфодренаж, что приводит к задержке контрастного вещества в лимфоидной паренхиме, что характеризуется его неравномерным усилением [42]. Во-вторых, по результатам исследования, 8/33 СЛУ были с неравномерным контрастным усилением и подозрением на метастатическое поражение. Однако морфологическое заключение показало наличие жировой ткани внутри ЛУ. Это может быть связано с инфильтрацией жира или обволакиванием им СЛУ, что приводит к неравномерному усилению СЛУ и ложноположительным результатам. И в-третьих, в 2 СЛУ была выявлена инфильтрация фиброзной ткани без контрастного усиления. Послеоперационное морфологическое заключение подтвердило, что опухолевый тромб блокировал лимфатические сосуды и контрастное вещество не могло проникнуть в ЛУ, а в СЛУ опухоль не была обнаружена. Чувствительность и специфичность КУУЗИ для диагностики метастатического СЛУ составили 98,04 % (50/51) и 49,23 % (32/65) соответственно. Таким образом, КУУЗИ СЛУ можно использовать как эффективный метод определения СЛУ с высокой чувствительностью, но более низкой специфичностью для обнаружения метастатических СЛУ у пациенток с ранним РМЖ [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, до настоящего времени не выработан аргументированный подход к отбору пациентов для выполнения БСЛУ и динамического контроля. В отечественной литературе отсутствуют обобщенные данные о возможностях сохранения регионарного коллектора, поэтому чрезвычайно актуальным является внедрение в онкологическую практику картирования СЛУ как одного из наиболее информативных и менее травматичных методов хирургического лечения в зоне лимфоколлектора. В связи с этим для нас представляется актуальной тенденция к исключению БСЛУ у определенной группы пациенток, у которых выполнение КУУЗИ дает возможность определения СЛУ и может быть использовано для оценки вовлечения опухоли на основе характера контрастного усиления ЛУ при раннем РМЖ.

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. 239 с. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. (In Russ.).
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. 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
3. 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. 236 с. The state of cancer care for the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. (In Russ.).
4. Босиева А.Р., Ермошенкова М.В., Волченко Н.Н., Зикиряходжаев А.Д. Органосохраняющие операции после неoadъювантной лекарственной терапии у больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2021;20(4):116–21. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-116-121
5. Босиева А.Р., Ермошенкова М.В., Волченко Н.Н., Зикиряходжаев А.Д. Breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2021;20(4):116–21. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-116-121
6. Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д. Органосохраняющие и онкопластические резекции при раке молочной железы. Современные тенденции. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2022;11(5):65–9. DOI: 10.17116/onkolog20221105165
7. Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д. Organ-sparing and oncoplastic resections for breast cancer. Modern tendencies. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Hertsen = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2022;11(5):65–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20221105165
8. Рак молочной железы. Под ред. Д.А. Рябчикова, А.В. Петровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 400 с. Breast cancer. Ed. by D.A. Ryabchikov, A.V. Petrovsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 400 p. (In Russ.).
9. Fisher B., Redmond C., Poisson R. et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320(13):822–8. DOI: 10.1056/NEJM198903303201302
10. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New Engl J Med* 2002;347(16):1233–41. DOI: 10.1056/NEJMoa022152
11. Veronesi U., Saccozzi R., Del Vecchio M. et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;305(1): 6–11. DOI: 10.1056/NEJM198107023050102
12. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New Engl J Med* 2002;16(347):1227–32. DOI: 10.1056/NEJMoa020989
13. Krishnamurthy S., Sneige N., Bedi D.G. et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer* 2002;95(5):982–8. DOI: 10.1002/cncr.10786
14. Oruwari J.U., Chung M.A., Koelliker S. et al. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 2002;184(4):307–9. DOI: 10.1016/s0002-9610(02)00957-1
15. Зикиряходжаев А.Д., Грушина Т.И., Старкова М.В. и др. Методы диагностики сторожевого лимфатического узла у больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2020;19(5):88–96. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-88-96
16. Зикиряходжаев А.Д., Грушина Т.И., Старкова М.В. et al. Methods for sentinel lymph node detection in patients with breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2020;19(5):88–96. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-88-96
17. Fisher B., Bauer M., Wickerham D.L. et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52(9):1551–7. DOI: 10.1002/1097-0142(19831101)52:9<1551::aid-cncr2820520902>3.0.co;2-3
18. Manca G., Volterrani D., Mazzarri S. et al. Sentinel lymph node mapping in breast cancer: a critical reappraisal of the internal mammary chain issue. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014;58(2):114–26.
19. Krag D., Weaver D., Ashikaga T. et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339(14):941–6. DOI: 10.1056/NEJM199810013391401
20. Goldberg B.B., Merton D.A., Liu J.B. et al. Sentinel lymph nodes in a swine model with melanoma: contrast-enhanced lymphatic US. *Radiology* 2004;230(3):727–34. DOI: 10.1148/radiol.2303021440
21. Sever A.R., Mills P., Jones S.E. et al. Sentinel node identification using microbubbles and contrast-enhanced ultrasonography. *Clin Radiol* 2012;67(7):687–94. DOI: 10.1016/j.crad.2011.11.009
22. Ультразвуковые сканеры. Доступно по: <https://sonoscan.ru/> (Дата доступа 06.09.2024)
23. Ultrasonic scanners. Available by: <https://sonoscan.ru> (Date of access 06.09.2024). (In Russ.).
24. Wang Y., Zhou W., Li C. et al. Variation of sentinel lymphatic channels (SLCs) and sentinel lymph nodes (SLNs) assessed by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in breast cancer patients. *World J Surg Oncol* 2017;15(1):127. DOI: 10.1186/s12957-017-1195-3
25. Shimazu K., Miyake T., Tanei T. et al. Real-time visualization of lymphatic flow to sentinel lymph nodes by contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid in patients with breast cancer. *Ultrasound Med Biol* 2019;45(10):2634–40. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.07.005
26. Xie F., Zhang D., Cheng L. et al. Intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a feasible approach for sentinel lymph node identification in early-stage breast cancer. *World J Surg Oncol* 2015;13:319. DOI: 10.1186/s12957-015-0736-x
27. Hong Y.R. et al. Application of contrast-enhanced ultrasonography in differential diagnosis of superficial lymph node disease. *Chinese J Ultrasound Imag* 2006;15(11):849–52.
28. Nielsen Moody A., Bull J., Culpan A.M. et al. Preoperative sentinel lymph node identification, biopsy and localisation using contrast enhanced ultrasound (CEUS) in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis *Clin Radiol* 2017;72(11): 959–71. DOI: 10.1016/j.crad.2017.06.121
29. Chang E.H. An introduction to contrast-enhanced ultrasound for nephrologists. *Nephron* 2018;138(3):176–85. DOI: 10.1159/000484635
30. Greis C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol* 2004;14(Suppl 8):P11–5.
31. Sidhu P.S., Choi B.I., Nielsen M.B. The EFSUMB Guidelines on the Non-Hepatic Clinical Applications of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): a new dawn for the escalating use of this ubiquitous technique. *Ultraschall Med* 2012;33(1):5–7. DOI: 10.1055/s-0031-1299141

28. Sun Y., Cui L., Wang S. et al. Comparative study of two contrast agents for intraoperative identification of sentinel lymph nodes in patients with early breast cancer. *Gland Surg* 2021;10(5):1638–45. DOI: 10.21037/gs-21-87
29. He M., Zhu L., Huang M. et al. Comparison between SonoVue and Sonazoid contrast-enhanced ultrasound in characterization of focal nodular hyperplasia smaller than 3 cm. *J Ultrasound Med* 2021;40(10):2095–104. DOI: 10.1002/jum.15589
30. Yang S., Tang K., Tao J. et al. Diagnostic effect of subcutaneous injection of ultrasound contrast agent on sentinel lymph nodes of breast cancer. *Chin J Clin Oncol Rehabil* 2017;24:10–13.
31. Guo K., Zhong F., Cai Z. et al. Comparison of the effects of subcutaneous and areola injection of contrast agent to locate sentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Exp Med* 2018;17:2450–3.
32. Sever A.R., Mills P., Jones S.E. et al. Preoperative sentinel node identification with ultrasound using microbubbles in patients with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(2):251–6. DOI: 10.2214/AJR.10.4865
33. Omoto K., Matsunaga H., Take N. et al. Sentinel node detection method using contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid in breast cancer: preliminary clinical study. *Ultrasound Med Biol* 2009;35(8):1249–56. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.02.004
34. Machado P., Stanczak M., Liu J.B. et al. Subdermal ultrasound contrast agent injection for sentinel lymph node identification: an analysis of safety and contrast agent dose in healthy volunteers. *J Ultrasound Med* 2018;37(7):1611–20. DOI: 10.1002/jum.14502
35. Wu X., Tang L., Huang W. et al. Contrast-enhanced ultrasonography and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy in initially node positive breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2020;302(3):685–92. DOI: 10.1007/s00404-020-05646-8
36. Liu J., Liu X., He J. et al. Percutaneous contrast-enhanced ultrasound for localization and diagnosis of sentinel lymph node in early breast cancer. *Sci Rep* 2019;9(1):13545. DOI: 10.1038/s41598-019-49736-3
37. Iwamoto N., Aruga T., Asami H., Horiguchi S.I. False-negative ultrasound-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *Cytopathology* 2020;31(5):463–7. DOI: 10.1111/cyt.12877
38. Dutta S.W., Volaric A., Morgan J.T. et al. Pathologic evaluation and prognostic implications of nodal micrometastases in breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2019;29(2):102–10. DOI: 10.1016/j.semradi.2018.11.001
39. Hetterich M., Gerken M., Ortmann O. et al. Adjuvant chemotherapy for breast cancer patients with axillary lymph node micrometastases. *Breast Cancer Res Treat* 2021;187(3):715–27. DOI: 10.1007/s10549-021-06162-2
40. Chen X.M., Zhong J.Y., Hu Z.M. et al. Trans-lymphatic contrast-enhanced ultrasound in combination with blue dye injection is feasible for detection and biopsy of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Adv Ultrasound Diagnosis Ther* 2018;2:94–100.
41. Shimazu K., Ito T., Uji K. et al. Identification of sentinel lymph nodes by contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in patients with breast cancer: a feasibility study in three hospitals. *Cancer Med* 2017;6(8):1915–22. DOI: 10.1002/cam4.1142
42. Aoki T., Moriyasu F., Yamamoto K. et al. Image of tumor metastasis and inflammatory lymph node enlargement by contrast-enhanced ultrasonography. *World J Radiol* 2011;3(12):298–305. DOI: 10.4329/wjrv.3.12.298
43. Li P., Sun D. Advanced diagnostic imaging of sentinel lymph node in early stage breast cancer. *J Clin Ultrasound* 2022;50(3):415–21. DOI: 10.1002/jcu.23151

Вклад авторов

Г.Г. Хакимова: анализ данных по теме статьи, написание текста статьи;
И.В. Решетов, Ш.Г. Хакимова: сбор данных для анализа;
А.Д. Зикиряходжаев, В.О. Тимошкин: анализ данных по теме статьи;
М.В. Старкова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

G.G. Khakimova: data analysis on the topic of the article, article writing;
I.V. Reshetov, Sh.G. Khakimova: obtaining data for analysis;
A.D. Zikiryakhodzaev, V.O. Timoshkin: obtaining data for analysis;
M.V. Starkova: review of publications on the topic.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Г. Хакимова / G.G. Khakimova: <https://orcid.org/0000-0002-4970-5429>
И.В. Решетов / I.V. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>
А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>
М.В. Старкова / M.V. Starkova: <https://orcid.org/0000-0003-4141-8414>
Ш.Г. Хакимова / Sh.G. Khakimova: <http://orcid.org/0000-0002-9491-0413>
В.О. Тимошкин / V.O. Timoshkin: <https://orcid.org/0000-0002-2490-9353>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 04.09.2024. Принята к публикации: 14.10.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 04.09.2024. Accepted for publication: 14.10.2024. Published online: 00.00.0000.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-119-128>

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОБЩЕГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОБЪЕМА ОПУХОЛИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

А.А. Вовченко^{1, 2}, А.Б. Галицына^{1, 2}, Н.А. Фалалеева^{1, 2}, М.М. Ходжибекова³, В.А. Шуваев^{1, 2}, Д.А. Манаенков¹, С.А. Иванов^{1, 2}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 249039 Обнинск, тер. Студгородок, 1;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Артем Андреевич Вовченко dr.vovchenkoartem@gmail.com

Введение. Метаболический объем опухоли (metabolic tumor volume, MTV) — недостаточно изученный параметр позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), вызывающий все больший интерес в современной онкологии в последние годы. Представляется важным применение MTV как прогностического маркера при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ).

Цель исследования — проанализировать результаты терапии пациентов с ДВККЛ и выявить их взаимосвязь с MTV, определяемым по данным ПЭТ/КТ до начала лечения, после 2 и 6 курсов терапии.

Материалы и методы. В проспективное исследование вошли 80 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом ДВККЛ, которые проходили лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2021 по 2024 г. Все пациенты получили терапию с использованием схем R-СНОР (66,25 %) и R-СНОР-подобных режимов (33,75 %). Каждому из пациентов проводили 3 ПЭТ/КТ-исследования с регистрацией MTV — на этапе стадирования, после 2-го и 6-го курсов лечения. Медиана наблюдения составила 19,5 (4,97–45,53) мес. Показатели выживаемости рассчитывали с применением методики Каплана–Майера, пороговые значения MTV — с помощью ROC-анализа с учетом индекса Юдена.

Результаты. При инициальной ПЭТ/КТ пороговое значение MTV составило 37,12 см³ ($p = 0,006$). У пациентов со значением MTV выше порогового статистически значимо чаще наблюдались неудачи классической терапии 1-й линии. Пороговое значение MTV при ПЭТ/КТ после 2 курсов лечения составило 19,15 см³ ($p = 0,032$), при ПЭТ/КТ после 6 курсов — 8,73 см³ ($p = 0,028$). У пациентов со значением MTV выше порогового по результатам исследований, проведенных после 2 и 6 курсов, также статистически значимо более часто констатировали случаи прогрессирования заболевания.

Выводы. MTV является новым прогностическим фактором в современной онкологической практике и должен оцениваться у всех пациентов с ДВККЛ и учитываться при принятии решений, касающихся тактики терапии.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, метаболический объем опухоли, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Для цитирования: Вовченко А.А., Галицына А.Б., Фалалеева Н.А. и др. Прогностическая ценность общего метаболического объема опухоли в прогнозировании ответа на терапию у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. MD-Онко 2024;4(4):119–28.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-119-128>

THE PROGNOSTIC VALUE OF THE TUMOR METABOLIC VOLUME IN PREDICTING THE RESPONSE TO THERAPY IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

A.A. Vovchenko^{1, 2}, A.B. Galitsyna^{1, 2}, N.A. Falaleeva^{1, 2}, M.M. Khodzhbekova³, V.A. Shuvaev^{1, 2}, D.A. Manaenkov¹, S.A. Ivanov^{1, 2}

¹A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

²Obninsk Institute of Atomic Energy — branch of the National Research Nuclear University “MEPhI”; 1 Studgorodok Territory, Obninsk 249039, Russia;

³P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Artem Andreevich Vovchenko dr.vovchenkoartem@gmail.com

Background. Metabolic tumor volume (MTV) is an insufficiently studied parameter of positron emission tomography, combined with computer tomography (PET/CT), which has been gaining increasing interest in modern oncology in recent years. It is important to use MTV as a prognostic marker in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Aim. To analyze the results of therapy in patients with DLBCL and to identify their relationship with MTV, determined by PET/CT data before the start of treatment, after 2 and 6 courses of therapy.

Materials and methods. The prospective study included 80 patients with a morphologically verified diagnosis of DLBCL who were treated at the A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center from 2021 to 2024. All patients underwent therapy using R-CHOP regimens (66.25 %) and R-CHOP-like regimens (33.75 %). Each of the patients underwent 3 PET/CT studies with MTV registration — at the staging stage, after 2 and after 6 treatment courses. The median follow-up was 19.5 (4.97–45.53) months. The survival rate was calculated using the Kaplan–Mayer technique, the MTV threshold values were calculated using ROC analysis taking into account the Yuden index.

Results. On the initial PET/CT, the threshold value of MTV was 37.12 cm³ ($p = 0.006$). In patients with a value above the threshold, failures of classical first-line therapy were statistically significantly more common. The threshold value of MTV in PET/CT after 2 courses of treatment was 19.15 cm³ ($p = 0.032$), in PET/CT after 6 courses — 8.73 cm³ ($p = 0.028$). In patients with an MTV value above the threshold, according to the results of PET/CT performed after the 2nd and 6th courses, cases of disease progression were also statistically significantly more frequent.

Conclusion. MTV is a new prognostic factor in modern oncological practice and should be evaluated in all patients with DLBCL and taken into account when making decisions regarding therapy tactics.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, metabolic tumor volume, positron emission tomography, combined with computer tomography

For citation: Vovchenko A.A., Galitsyna A.B., Falaleeva N.A. et al. The prognostic value of the tumor metabolic volume in predicting the response to therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. MD-Onco 2024;4(4):119–28. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-119-128>

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — наиболее распространенный тип лимфомы во всем мире [1, 2]. Это агрессивное, но потенциально излечимое злокачественное новообразование. Частота излечения особенно высока на начальных стадиях заболевания, при этом 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) достигает 80–85 %. У пациентов с прогрессирующим заболеванием или распространенным процессом 5-летняя ВБП составляет ≈50 % [3]. «Золотым стандартом» 1-й линии терапии до настоящего времени остается режим R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), обеспечивающий 5-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) до 90 % у пациентов с локальными стадиями заболевания и до 60 % — с распространенным процессом. Несмотря на высокую эффективность и сравнительно небольшую токсичность лечения по схеме R-СНОР, почти у половины больных развиваются рецидивы [4].

Прогноз у пациентов с ДВККЛ оценивают с помощью Международного прогностического индекса (МПИ), который был введен в 1993 г., т. е. до начала применения ритуксимаба, и включал такие параметры, как возраст, функциональный статус по шкале ECOG, стадия по шкале Ann Arbor, уровень сывороточной лактатдегидрогеназы и наличие экстранодальных зон поражения [5]. С тех пор достижения в области диагностики и терапии улучшили результаты лечения при ДВККЛ, особенно у пациентов групп высокого риска [6, 7]. Таким образом, хотя МПИ по-прежнему используется, его способность предсказывать неэффективность лечения снизилась.

Корректировки, направленные на сокращение числа прогностических групп (R-ИПИ), увеличение возрастного порога с 60 до 70 лет и применение множественных оценок для компонентов МПИ (NCCN-ИПИ), привели к незначительным улучшениям в оценке прогноза [8–11]. Недавний отчет показал, что индекс NCCN-ИПИ продемонстрировал наилучшие результаты, однако 5-летняя общая выживаемость в самой неблагоприятной прогностической группе по-прежнему составляла 49 % [12].

К. Manohar и соавт. сравнили 3 различные методики оценки ответа на терапию у пациентов с агрессивными неходжинскими лимфомами при заключительной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Авторы использовали критерии МПИ, шкалу Deauville и критерий Gallamini, чтобы определить, какой критерий наилучшим образом указывает на результат. Согласно полученным данным, критерии Gallamini и Deauville являются более достоверными предикторами, нежели МПИ. В этом исследовании также было обнаружено, что минимальное остаточное поглощение фтордезоксиглюкозы (ФДГ), выявленное при ПЭТ/КТ, не связано с большей вероятностью рецидива [13]. М. Martelli и др. в своей работе, посвященной первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме, обнаружили, что оценка по шкале Deauville в большей степени коррелирует с исходом, нежели МПИ [14]. Поскольку первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома долгое время входила в структуру ДВККЛ вследствие схожих характеристик, можно предположить,

что результаты для ДВККЛ будут схожими. Наконец, использование шкалы Deauville вместо МПИ было включено в различные профессиональные рекомендации в 2014 г. в классификации Лугано, поскольку эта шкала обладает улучшенной воспроизводимостью и корреляцией с результатами [15, 16].

Однако следует отметить, что шкала Deauville учитывает лишь стандартизированный уровень захвата (SUV), который может не в полной мере отражать течение опухолевого процесса.

Метаболический объем опухоли (metabolic tumor value, MTV), рассчитанный с использованием ПЭТ/КТ, является прогностически значимым при нескольких подтипах лимфом, включая ДВККЛ [17, 18]. MTV отражает объем жизнеспособной опухолевой массы с наиболее интенсивным поглощением радиофармпрепарата. По сообщениям ряда авторов, MTV не зависит от МПИ при прогнозировании ВБП и ОВ, хотя в 1 отчете MTV коррелировал со всеми факторами МПИ, за исключением возраста [19, 20]. В настоящее время точно не известно, как конкретно MTV связан с исходами терапии у пациентов с ДВККЛ.

Цель исследования — проанализировать результаты терапии пациентов с ДВККЛ и выявить их взаимосвязь с MTV, определяемым по данным ПЭТ/КТ до начала лечения (MTV1), после 2 курсов (MTV2) и после 6 курсов (MTV3) терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование вошли 80 пациентов с ДВККЛ, которые находились на лечении в отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба с марта 2021 г. по январь 2024 г. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, включающее все современные общепринятые методы диагностики онкогематологических заболеваний. Средний возраст пациентов составил 53,3 (26–77) года, среди них преобладали женщины — 56,25 % (45 женщин, 35 мужчин). У подавляющего числа пациентов была установлена IV стадия заболевания: I стадия — у 6 (7,5 %) пациентов, II стадия — у 13 (16,25 %), III стадия — у 9 (11,25 %), IV стадия — у 52 (65 %) (табл. 1).

Мы оценили эффективность проведенной терапии у больных ДВККЛ и сопоставили эти данные с современными характеристиками, доступными для определения с помощью ПЭТ/КТ. Большинство пациентов (53 (66,25%)) получили терапию по схеме R-СНОР, остальные 27 (33,75 %) пациентов — с использованием R-СНОР-подобных режимов. Лечение завершено в полном объеме у всех пациентов. Медиана наблюдения составила 19,5 (4,97–45,53) мес.

Морфологическую диагностику ДВККЛ проводили в отделении патологической анатомии МРНЦ им. А.Ф. Цыба по результатам гистологического исследования опухолевой ткани в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфо-

Таблица 1. Характеристика пациентов ($n = 80$)

Table 1. Patients' characteristics ($n = 80$)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	53,3 (26–77)
Пол, n (%): Sex, n (%): женский female мужской male	45 (56,25) 35 (43,75)
Стадия, n (%): Stage, n (%): I II III IV	6 (7,50) 13 (16,25) 9 (11,25) 52 (65,00)
Экстранодальное поражение, n (%): Extranodal lesions, n (%): есть present нет absent	34 (42,5) 46 (57,5)
Молекулярный тип, n (%): Molecular type, n (%): GCB non-GCB	7 (8,75) 73 (91,25)
Поражение костного мозга, n (%): Bone marrow lesions, n (%): есть present нет absent	32 (40) 48 (60)

идной тканей Всемирной организации здравоохранения 2017 г.

Для установления степени распространения опухолевого процесса использовали классификацию, принятую в Ann Arbor (1971 г.) и дополненную в Cotswald (1989 г.). Всем пациентам исходно проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с определением MTV, на основании которой была установлена стадия заболевания. Помимо этого, по окончании 2-го и 6-го курсов терапии по основной схеме лечения пациентам также выполняли ПЭТ/КТ-исследования, на основании которых была сформулирована оценка ответа на терапию. Суммарный MTV определяли ручной методикой путем поочередного измерения метаболического объема каждого из очагов, после чего проводили их суммирование. В итоге были получены значения MTV для каждого пациента в результате каждого из исследований — на этапе стадирования, после 2 и 6 курсов терапии.

Оценку ответа на проводимую терапию после 2 и 6 курсов проводили на основании шкалы Deauville по результатам ПЭТ/КТ. Исход терапии 1-й линии трактовали следующим образом:

- ремиссия — отсутствие признаков прогрессирования заболевания, инструментально и/или морфологически подтвержденных, на момент обработки материала;
- прогрессирование — наличие признаков прогрессирования заболевания, инструментально и/или морфологически подтвержденных, установленных в первые 6 мес и более наблюдения от окончания лечения;
- рецидив — наличие признаков прогрессирования заболевания, инструментально и/или морфологически подтвержденных, установленных более чем через 6 мес наблюдения от окончания лечения.

Прогрессирование и рецидив заболевания трактовали как неудачу терапии 1-й линии.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием программы SPSS Statistics версии 17.0 для Windows. Статистический анализ длительности ВБП и БРВ проводили по методике Каплана—Майера.

Для определения информативности методов, используемых при обследовании больных ДВККЛ, использовали следующие операционные характеристики: чувствительность, специфичность. Для вычисления этих показателей применяли ROC-анализ. Оценку выживаемости проводили методом Каплана—Майера. Для оценки статистической достоверности рассчитанных критериев применяли показатели и таблицы критических значений для приемлемых уровней значимости (p). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выживаемость. За время наблюдения при медиане 19,55 мес ОВ составила 92,5 %. Умерли 6 пациентов — все вследствие прогрессирования основного заболевания. У 2 из 6 пациентов было констатировано прогрессирование ДВККЛ вследствие неэффективности 1-й линии терапии (ОВ 4,9 и 10,6 мес соответственно).

Выживаемость без прогрессирования составила 76,3 %. За время наблюдения было установлено 3 случая прогрессирования и 16 случаев рецидива ДВККЛ.

Среднее время до прогрессирования составило 4,9 мес. Однако отсутствие ответа на терапию у всех пациентов было констатировано уже во время промежуточного ПЭТ/КТ-исследования — после 2 циклов терапии: прирост MTV по сравнению с данными ПЭТ/КТ до начала терапии составил в среднем 9,7 %. Всем пациентам проводили контрольное исследование по окончании лечения с помощью ПЭТ/КТ. У всех пациентов отмечен прирост MTV в среднем на 22,3 % по сравнению с промежуточным исследованием (после 2-го курса) и на 34,3 % — по сравнению с первичным исследованием (до начала лечения).

Данные результаты свидетельствуют о том, что для конкретных пациентов стандартная терапия 1-й линии

при ДВККЛ изначально не была оптимальной. Нами проведен анализ случаев прогрессирования заболевания согласно принятым в настоящее время критериям МПИ. Статус по шкале ECOG у всех 3 пациентов был ≤ 3 . Лишь 1 пациент был старше 60 лет и относился к группе высокого риска, другие 2 пациента относились к группам промежуточно-низкого и промежуточно-высокого риска. Таким образом, до начала терапии эти пациенты не вошли в группу неблагоприятного прогноза.

Тем не менее средний уровень MTV до начала терапии в подгруппе пациентов с установленным прогрессированием составил 63,7 (22,62–117,83) см³, что является показателем высокой активности опухолевого процесса в организме. Примечательно, что у всех пациентов по данным промежуточной ПЭТ/КТ отмечался рост MTV, и его среднее значение после 2-го курса иммунохимиотерапии составило уже 69,07 (32,0–120,32) см³. Однако оценка по шкале Deauville, напротив, продемонстрировала отсутствие ответа на терапию лишь у 1 пациента (5 баллов), у 2 других пациентов ответ был расценен как частичный (4 балла).

Данные результаты позволяют на этапах первичной диагностики и промежуточной оценки ответа на терапию выявить пациентов, у которых, несмотря на невысокий МПИ и оценку по шкале Deauville, будет низкая эффективность проводимого лечения.

Среднее время до возникновения рецидива с момента начала терапии составило 10,37 (6,13–26,63) мес. Таким образом, чаще рецидивы происходят в 1-й год после окончания терапии.

Мы изучили случаи рецидивов у пациентов с целью выяснить, что могло повлиять на исход. Среди пациентов, у которых был констатирован рецидив заболевания, преобладали женщины: 10 (62,5 %) женщин и 6 (37,5 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил 55 (28–77) лет, 8 (50 %) пациентов были старше 60 лет. У большинства пациентов (12 (75%)) установлена IV стадия заболевания, у 4 (25 %) — II стадия. Результаты оценки общего соматического состояния пациентов по шкале ECOG были следующими: 0 баллов — у 1 (6,25 %) пациента, 1 балл — у 6 (37,5 %), 2 балла — у 7 (43,75 %), 3 балла — у 2 (12,5 %). Уровень лактатдегидрогеназы до начала терапии был повышен у 13 (81,25 %) пациентов. Согласно МПИ, в подгруппе пациентов с установленными в дальнейшем рецидивами к группе низкого риска относился 1 пациент (6,25 %), промежуточно-низкого риска — 2 (12,5 %) пациента, промежуточно-высокого — 4 (25 %) пациента, высокого риска — 9 (56,25 %) пациентов.

Однако промежуточные результаты ПЭТ/КТ у большинства пациентов с установленным впоследствии рецидивом не продемонстрировали отсутствия эффекта терапии. Так, у 10 (62,5 %) пациентов был отмечен полный метаболический ответ по шкале Deauville, 4 (25 %) пациентов — частичный метаболический ответ, а отсутствие ответа зафиксировано лишь

у 2 (12,5 %) пациентов. Среднее значение MTV у таких пациентов составило 128,55 (11,73–1245,01) см³ при первичной ПЭТ/КТ и 44,54 (0,0–166,49) см³ – при промежуточной ПЭТ/КТ (после 2-го курса лечения). В отличие от пациентов с установленным в дальнейшем прогрессированием заболевания, в данной подгруппе пациентов прослеживается четкая динамика уменьшения размеров и метаболической активности опухоли с момента начала терапии, тем не менее к моменту ее окончания у пациентов средний MTV составил 21 (0,0–31,91) см³. Данные результаты говорят о том, что, несмотря на то что при промежуточном ПЭТ/КТ-исследовании MTV уменьшился почти в 3 раза, при окончательном исследовании (после терапии) MTV все еще продолжал оставаться на достаточно высоком уровне.

Значение параметра MTV по данным первичной ПЭТ/КТ до начала лечения как предиктор прогноза эффективности терапии 1-й линии у пациентов с ДВККЛ. На данный момент ПЭТ/КТ до начала терапии ДВККЛ является общепринятым стандартом обследования согласно клиническим рекомендациям Минздрава России. Всем пациентам перед началом лечения проводили ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ для оценки распространенности процесса. Основной целью в рамках нашего исследования на данном этапе было установить MTV, который позволил бы уже в рамках первичной диагностики предпринять попытку выделить пациентов с заведомо менее благоприятным прогнозом.

По результатам оценки, наименьший MTV1 был 1,2 см³, наибольший – 1245,01 см³, среднее значение MTV1 составило 68,24 см³. Мы сравнили полученные значения MTV с показателями ВБП и БРВ больных ДВККЛ с помощью ROC-анализа. Исходя из полу-

ченных результатов, при сравнении MTV1 в зависимости от событий были установлены статистически значимые различия ($p = 0,04$). Площадь под ROC-кривой составила $0,646 \pm 0,076$ (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,497–0,795).

Пороговое значение MTV1 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 37,120 см³. Событие прогнозировалось при значении MTV1 выше данной величины или равно ей. Чувствительность и специфичность модели составили 73,7 и 63,9 % соответственно.

Полученные результаты позволяют выдвинуть гипотезу о том, что у пациентов, у которых при первичном ПЭТ/КТ-исследовании MTV составил >37,12 см³, вероятность наступления события в дальнейшем – прогрессирования или рецидива – статистически значимо выше. Данная теория позволяет условно разделить всех пациентов на 2 группы на основании порогового значения MTV1.

Таким образом, у 36 (45 %) пациентов при первичной ПЭТ/КТ отмечен уровень MTV выше порогового значения, а у 44 (55 %) пациентов – ниже порогового значения. С помощью анализа выживаемости по методу Каплана–Майера мы сравнили 2 подгруппы на предмет подтверждения выдвинутой гипотезы о минимальном пороговом значении MTV1 и его влиянии на ВБП (рис. 1, а) и БРВ (рис. 1, б).

Полученные результаты свидетельствуют о достоверности выдвинутой гипотезы. Таким образом, пациенты, у которых перед началом лечения уровень MTV выше 37,12 см³, имеют высокий риск развития неудачного исхода терапии 1-й линии. Эти результаты могут быть полезны при выборе оптимальной схемы терапии,

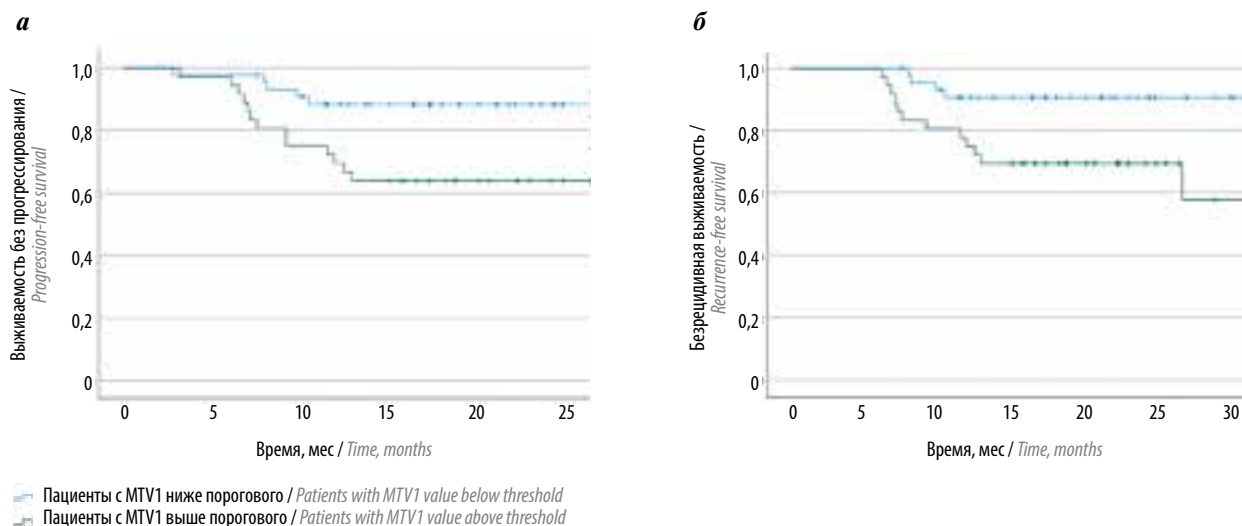


Рис. 1. Анализ выживаемости по методу Каплана–Майера: а – выживаемость без прогрессирования при градации пациентов по минимальному пороговому значению MTV, полученному по данным инициального исследования (MTV1) ($p = 0,006$); б – безрецидивная выживаемость в зависимости от MTV1 ($p = 0,01$). Здесь и на рис. 2–4: MTV – метаболический объем опухоли

Fig. 1. Kaplan–Mayer survival analysis: а – progression-free survival for patient grading per the minimal threshold value MTV, identified according to the data of the initial study (MTV1) ($p = 0.006$); а – recurrence-free survival depending on MTV1 ($p = 0.01$). Here and on Fig. 2–4: MTV – metabolic tumor value

поскольку для пациентов с заведомо более высокой вероятностью неудачи 1-й линии лечения стандартная терапия ДВККЛ 1-й линии, скорее всего, не является подходящей.

Оценка MTV при первичной ПЭТ/КТ, по-видимому, является весомым прогностическим критерием и должна быть оценена перед началом лечения.

Значение параметра MTV по данным промежуточной ПЭТ/КТ после 2-го курса лечения как предиктор прогноза эффективности терапии 1-й линии у пациентов с ДВККЛ. По данным ПЭТ/КТ после 2-го курса терапии полного ответа (1–3 балла по шкале Deauville) удалось достичь у 61 (76,25 %) пациента, частичного ответа (4 балла по шкале Deauville) – у 14 (17,5 %) пациентов, отсутствие ответа (5 баллов по шкале Deauville) установлено у 5 (6,25 %) пациентов. Соответственно, примерно у 24 % пациентов ответ на терапию после 2-го курса был недостаточным или вовсе отсутствовал согласно оценке по шкале Deauville.

Трактовка частичного ответа лечащим врачом во многом зависит от клинической картины и объема поражения лимфомой. На данный момент единого мнения об оценке MTV и его изменениях в ответ на терапию нет. В нашем исследовании в общей когорте пациентов средний уровень MTV до лечения составил 68,24 (1,2–1245,01) см³, а после 2-го курса – 23,3 (0–166,49) см³. В среднем при достижении положительной динамики в течении заболевания (по шкале Deauville с расчетом SUV) MTV по данным повторной ПЭТ/КТ снижается на 50,88 (0,16–1118,13) см³. В том случае, если динамика отрицательная, MTV увеличивается в среднем на 21,05 (2,49–93,48) см³.

Прогнозирование дальнейших результатов терапии возможно при выявлении единого порогового значения

MTV2, которое может помочь клиницисту в подборе адекватной персонализированной дальнейшей терапии. Проанализировав результаты ответа исследуемой группы пациентов по данным промежуточной ПЭТ/КТ (после 2-го курса лечения), мы выявили, что минимальным пороговым значением MTV2, при превышении которого у пациента возрастает вероятность неудачи дальнейшей терапии, является 19,15 см³.

При сравнении показателей MTV2 в зависимости от события были установлены статистически значимые различия ($p = 0,032$). Площадь под ROC-кривой составила $0,663 \pm 0,075$ (95 % ДИ 0,515–0,810).

На основании данного порогового значения мы распределили всех пациентов на 2 группы. В одну группу вошли пациенты со значением MTV2 ниже порогового значения, в другую – со значением MTV2 выше порогового. Таким образом, у 25 (31,25 %) пациентов MTV2 был больше порогового значения, у 55 (68,75 %) – ниже. На основании этого проведен анализ ВБП (рис. 2, а) и БРВ (рис. 2, б) в обеих группах по методу Каплана–Майера.

Полученная модель является статистически значимой, что говорит о правомерности выдвинутой гипотезы.

Таким образом, показатель MTV после 2-го курса иммунохимиотерапии позволяет выполнить качественную оценку эффективности проводимого лечения. Те пациенты, у которых выявлен прирост MTV по сравнению с данными первичной ПЭТ/КТ, вероятно, могут быть расценены как пациенты с резистентной к данной схеме опухолью и недостаточным ответом на лечение. Это принципиально важный момент для определения дальнейшей схемы терапии у таких пациентов – согласно полученным нами результатам, продолжение

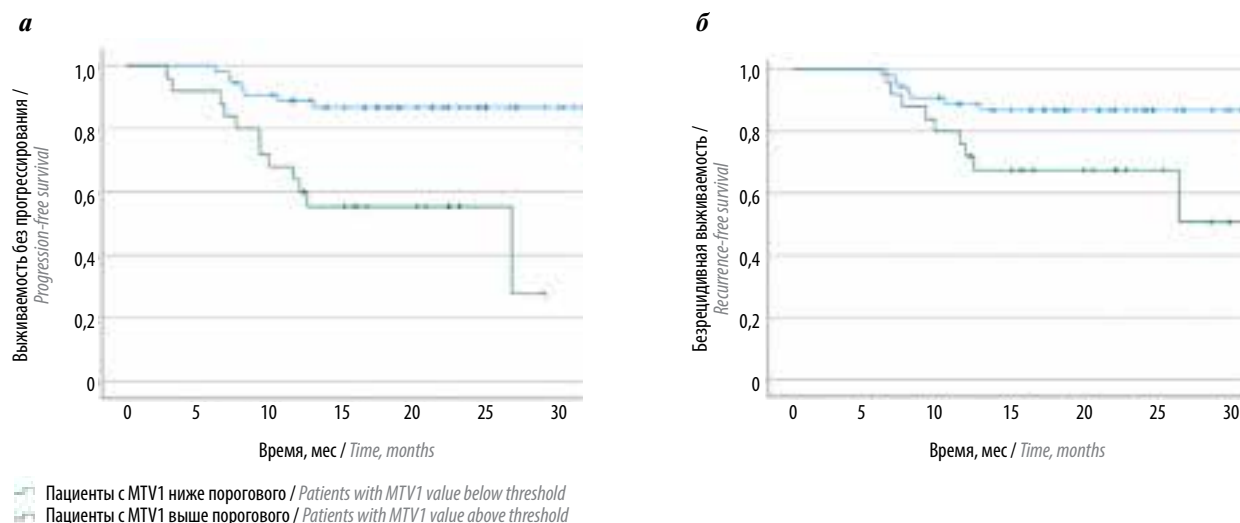


Рис. 2. Анализ выживаемости по методу Каплана–Майера: а – выживаемость без прогрессирования при градации пациентов по минимальному пороговому значению MTV, полученному по данным исследования после 2-го курса терапии (MTV2) ($p < 0,001$); б – безрецидивная выживаемость в зависимости от MTV2 ($p = 0,021$)

Fig. 2. Kaplan–Mayer survival analysis: а – progression-free survival for patient grading per the minimal threshold value of MTV, identified according to the study after 2nd cours of therapy (MTV2) ($p < 0.001$); а – recurrence-free survival depending on MTV2 ($p = 0.021$)

лечения по заведомо неэффективной схеме лишь приведет к токсическому воздействию на организм пациента и упущению времени из-за лечения, которое, к сожалению, не будет результативным.

Стоит отметить, что оценка по шкале Deauville отражает изменение захвата ^{18}F -ФДГ на основании SUV, но не включает оценку изменений MTV. Среди пациентов, у которых впоследствии был констатирован рецидив, при промежуточном ПЭТ/КТ-исследовании были обнаружены интересные результаты: так, у 2 пациентов с частичным ответом согласно шкале Deauville произошло увеличение MTV на 19 и 128 % соответственно, а еще у 2 пациентов с полным ответом на терапию уровень MTV сохранялся выше 100 см^3 . Таким образом, недостаточно опираться только на данные SUV и оценку ответа на терапию по шкале Deauville, необходимо принимать во внимание показатель MTV, способный во многом изменить представление о течении заболевания у конкретного пациента.

Клиническое применение ПЭТ/КТ после 6-го курса иммунотерапии. Вышеописанные результаты в полной мере позволяют создать представление о необходимости оценки MTV при первичном и промежуточном ПЭТ/КТ-исследованиях для формирования подгрупп пациентов с повышенным риском неудачного исхода терапии. На данный момент проведение заключительного ПЭТ/КТ-исследования после 6-го курса лечения отражено в клинических рекомендациях в качестве метода, позволяющего оценить ответ на лечение и решить вопрос о необходимости дальнейшей лучевой терапии. Стандартно такая оценка проводится на основании изменения SUV в динамике в соответствии со шкалой Deauville.

Мы провели анализ результатов ПЭТ/КТ после окончания терапии и установили, что средний MTV3 для всей группы пациентов составил $12,73\text{ см}^3$. Однако при изолированной оценке MTV3 у тех пациентов, у которых впоследствии были констатированы рецидив и прогрессирование, мы определили, что средний показатель MTV3 был выше почти в 2,5 раза и составил $30,01\text{ см}^3$. Примечательно, что у пациентов без указанных событий (рецидив, прогрессирование) после окончания терапии средний MTV3 составил лишь $7,35\text{ см}^3$.

Соответственно, остаточный MTV после окончания терапии также может выступать предиктором дальнейшего прогноза для пациента. Мы провели анализ ВБП и БРВ в зависимости от уровня MTV после 6-го курса иммунотерапии.

Площадь под ROC-кривой составила $0,652 \pm 0,076$ (95 % ДИ $0,504\text{--}0,801$). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,028$). Пороговое значение MTV3 в точке cut-off, которому соответствовало наименьшее значение индекса Юдена, составило $8,73\text{ см}^3$. Событие прогнозировалось при значении MTV3 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 52,6 и 82,0 % соответственно.

На основании данного значения мы распределили пациентов на 2 группы с целью проверки выдвинутой гипотезы. В первую группу вошли пациенты, у которых MTV по окончании терапии был ниже $8,73\text{ см}^3$, в другую, соответственно, — пациенты со значением MTV выше порогового (рис. 3).

Полученные результаты являются статистически значимыми ($p = 0,002$, $p = 0,04$) и демонстрируют правоту выдвинутой гипотезы. Таким образом,

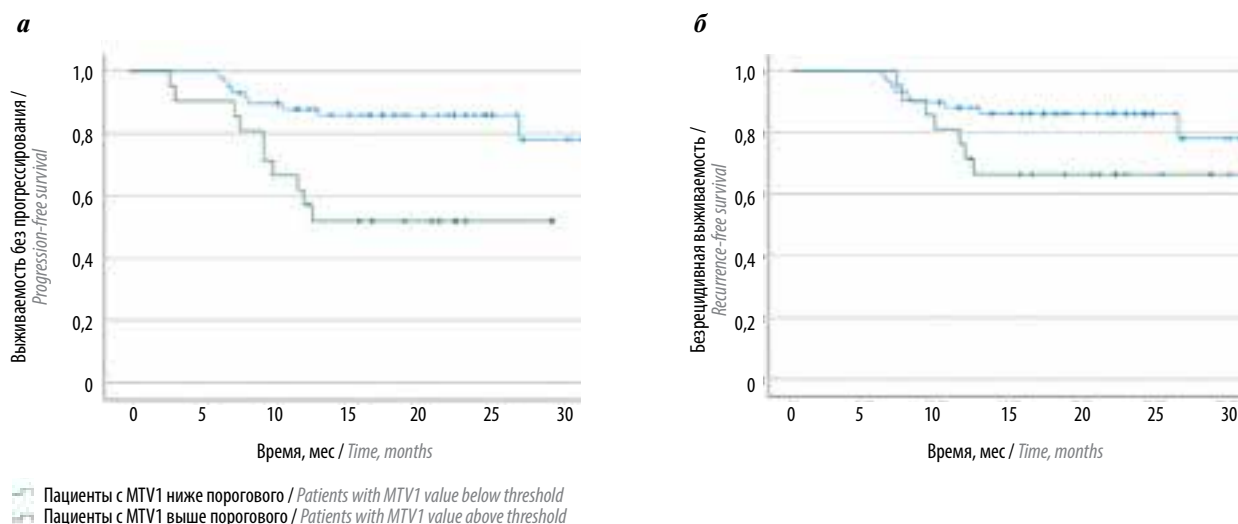


Рис. 3. Анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера: а — выживаемость без прогрессирования при градации пациентов по минимальному пороговому значению MTV, полученному по данным исследования после 6-го курса терапии (MTV3) ($p = 0,002$); б — безрецидивная выживаемость в зависимости от MTV3 ($p = 0,04$)

Fig. 3. Kaplan–Mayer survival analysis: а — progression-free survival for patient grading per the minimal threshold value of MTV, identified according to the study after 6 courses of therapy (MTV3) ($p = 0.002$); а — recurrence-free survival depending on MTV3 ($p = 0.04$)

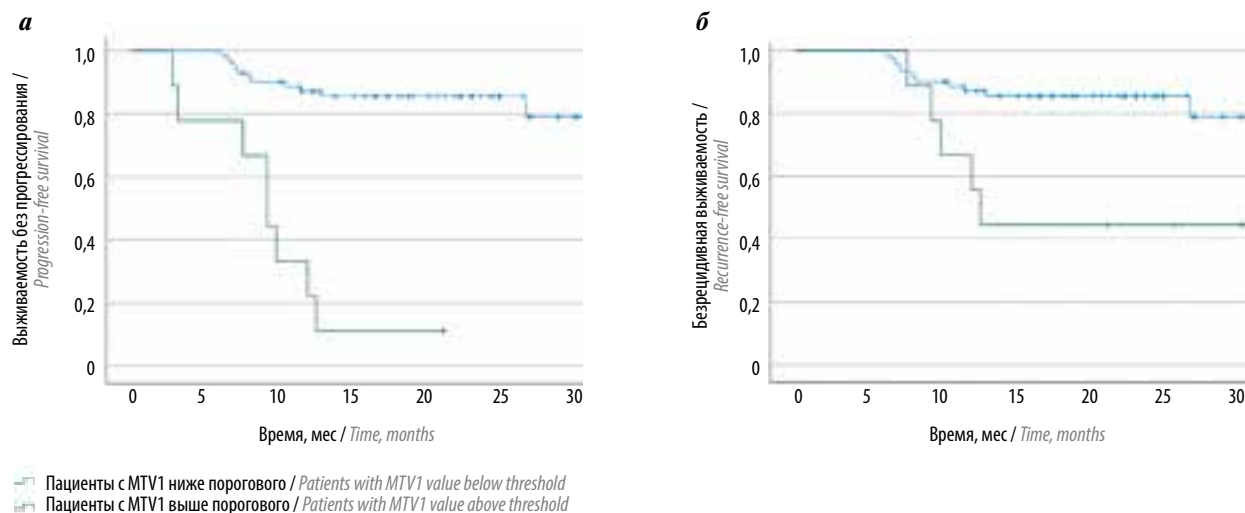


Рис. 4. Анализ выживаемости в зависимости от сокращения MTV после 2-го курса лечения: а – выживаемость без прогрессирования ($p \leq 0,001$); б – безрецидивная выживаемость ($p = 0,007$)

Fig. 4. Survival depending in MTV decrease after 2nd course of treatment: а – progression-free survival ($p \leq 0.001$); б – recurrence-free survival ($p = 0.007$)

если у пациента при ПЭТ/КТ по окончании лечения зарегистрирован остаточный MTV $>8,73 \text{ см}^3$, это статистически значимо повышает у него риски развития прогрессирования или рецидива в дальнейшем. Следует отметить, что оценка остаточного MTV по аналогии с промежуточной оценкой этого параметра должна быть проведена отдельно от ответа на терапию по шкале Deauville. Среди всех пациентов, у которых в дальнейшем были установлены прогрессирование или рецидив, при оценке ответа на лечение по шкале Deauville у 15 (78,9 %) был констатирован полный ответ и у 1 (5,3 %) – частичный.

Клиническая значимость оценки MTV по данным ПЭТ/КТ по окончании терапии заключается в повышенной настороженности в отношении MTV выше установленного нами порогового значения с целью раннего выявления рецидива или прогрессирования. Имеет смысл обратить внимание пациента на необходимость тщательного контроля и наблюдения за состоянием в первые 2 года после окончания лечения.

Клиническое применение показателя сокращения MTV после 2-го курса лечения. На основании имеющихся у нас данных о результатах терапии мы можем определить, как сокращение MTV после 2-го курса иммунохимиотерапии влияет на развитие события в дальнейшем. Для этого мы вычислили изменение MTV между первым и промежуточным ПЭТ/КТ-исследованиями в абсолютных значениях, затем перевели полученные значения в процентное отношение, чтобы получить относительно универсальные результаты расчета, после чего мы провели анализ взаимосвязи между изменением MTV и показателями выживаемости.

Площадь под ROC-кривой составила $0,666 \pm 0,067$ (95 % ДИ 0,535–0,797). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,028$). Пороговое значение

сокращения MTV в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3,7 %. Событие прогнозировалось при значении сокращения MTV ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 42,1 и 100 % соответственно.

Таким образом, мы видим, что при сокращении MTV2 (данные промежуточной ПЭТ/КТ) по сравнению с MTV1 (первичное исследование) менее чем на 3,7 % статистически значимо возрастает вероятность развития события (рецидива или прогрессирования) в дальнейшем.

На основании полученного порогового значения для проверки гипотезы мы условно разбили всех пациентов на 2 группы. В первую группу включили пациентов, у которых сокращение MTV после промежуточной ПЭТ/КТ было больше, чем на 3,7 %, во вторую группу, – соответственно, меньше, чем на 3,7 %. Мы изучили влияние сокращения MTV на ВБП (рис. 4, а) и БРВ (рис. 4, б).

Таким образом, мы видим статистически значимую зависимость между процентом уменьшения MTV после 2-го курса лечения и показателями выживаемости (ВБП и БРВ) у пациентов с ДВККЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования с применением методик ROC-анализа для обнаружения порогового значения MTV и построения кривых Каплана–Майера для подтверждения выдвигаемых гипотез установлено, что значение MTV статистически значимо влияет на прогноз течения заболевания у пациентов с ДВККЛ на всех этапах лечения. Применение данного прогностического маркера необходимо при подборе адекватной персонифицированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Revised 4th edn. Lyon: IARC, 2017.
2. Li S., Young K.H., Medeiros L.J. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 2018;50(1):74–87. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.09.006
3. Martelli M., Ferreri A.J., Agostinelli C. et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87(2):146–71. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.009
4. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4184–90. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1618
5. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402
6. Sehn L.H., Donaldson J., Chhanabhai M. et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5027–33. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.137
7. Metser U., Prica A., Hodgson D.C. et al. Effect of PET/CT on the management and outcomes of participants with Hodgkin and aggressive non-Hodgkin lymphoma: a multicenter registry. *Radiology* 2019;290(2):488–95. DOI: 10.1148/radiol.2018181519
8. Sehn L.H., Berry B., Chhanabhai M. et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109(5):1857–61. DOI: 10.1182/blood-2006-08-038257
9. Gang A.O., Pedersen M., d'Amore F. et al. A clinically based prognostic index for diffuse large B-cell lymphoma with a cut-off at 70 years of age significantly improves prognostic stratification: population-based analysis from the Danish lymphoma registry. *Leuk Lymphoma* 2015;56(9):2556–62. DOI: 10.3109/10428194.2015.1010078
10. Mikhael N.G. Is 70 the new 60? New international prognostic index with an older age cut-off for diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015;56(9):2487–8. DOI: 10.3109/10428194.2015.1022771
11. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W. et al. An enhanced international prognostic index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123(6):837–42. DOI: 10.1182/blood-2013-09-524108
12. Ruppert A.S., Dixon J.G., Salles G. et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood* 2020;135(23):2041–8. DOI: 10.1182/blood.2019002729
13. Manohar K., Mittal B.R., Raja S. et al. Comparison of various criteria in interpreting end of therapy F-18 labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(4):714–9. DOI: 10.3109/10428194.2012.717693
14. Martelli M., Ceriani L., Zucca E. et al. [18 F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1769–75. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7524
15. Cheson B.D. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol* 2015;4(1):5. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.11.03
16. Coughlan M., Elstrom R. The use of FDG-PET in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): predicting outcome following first line therapy. *Cancer Imaging* 2014;14(1):34. DOI: 10.1186/s40644-014-0034-9
17. Schmitz C., Hüttmann A., Muller S.P. et al. Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: post-hoc analysis from the PETAL trial. *Eur J Cancer* 2020;124:25–36. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.09.027
18. Ilyas H., Mikhael N.G., Dunn J.T. et al. Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(7):1142–54. DOI: 10.1007/s00259-018-3953-z
19. Barrington S.F., Meignan M. Time to prepare for risk adaptation in lymphoma by standardizing measurement of metabolic tumor burden. *J Nucl Med* 2019;60(8):1096–102. DOI: 10.2967/jnumed.119.227249
20. Meignan M., Cottreau A.S., Versari A. et al. Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: a pooled analysis of three multicenter studies. *J Clin Oncol* 2016;34(30):3618–26. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.9440

Вклад авторов

А.А. Вовченко, А.Б. Галицына, Н.А. Фалалеева, М.М. Ходжибекова, В.А. Шуваев, Д.А. Манаенков, С.А. Иванов: разработка концепции исследования, сбор и анализ данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contributions

A.A. Vovchenko, A.B. Galitsyna, N.A. Falaleeva, M.M. Khodzhikbekova, V.A. Shuvaev, D.A. Manaenkov, S.A. Ivanov: research concept development, data collection and analysis, writing and editing of the article, approving of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Вовченко / A.A. Vovchenko: <https://orcid.org/0009-0009-6911-3322>
А.Б. Галицына / A.B. Galitsyna: <https://orcid.org/0009-0009-0188-8420>
Н.А. Фалалеева / N.A. Falaleeva: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>
В.А. Шуваев / V.A. Shuvaev: <https://orcid.org/0000-0003-3536-0770>
Д.А. Манаенков / D.A. Manaenkov: <https://orcid.org/0009-0007-9269-7405>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено комитетом по биоэтике МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-129-135>

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ, ИЗЛЕЧЕННЫХ ОТ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.С. Клют¹, В.Х. Харбедия¹, Д.Г. Абрамян¹, А.В. Перятинский¹, А.А. Глазырина¹, Е.Е. Петряйкина²

¹Федеральный детский реабилитационный центр «Кораблик» — структурное подразделение Российской детской клинической больницы — филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 142114 Московская область, Подольск, ул. Высотная, 4а;

²Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский пр-кт, 117

Контакты: Артем Сергеевич Клют arteom.klyut@yandex.ru

Благодаря современным подходам к лечению детей с онкогематологическими заболеваниями, отмечается увеличение общей и безрецидивной выживаемости. Однако в процессе терапии опухолевого заболевания может возникнуть ряд осложнений, приводящих к развитию сопутствующей патологии с различными функциональными нарушениями.

В статье представлен широкий спектр морфофункциональных нарушений, диагностированных у 52 детей, завершивших лечение по поводу онкогематологических заболеваний. Обоснованы методы физической и психологической реабилитации для наиболее эффективной профилактики и лечения.

Ключевые слова: реабилитация, лечебная физическая культура, онкогематологические заболевания у детей, детская онкология

Для цитирования: Клют А.С., Харбедия В.Х., Абрамян Д.Г. и др. Анализ функциональных нарушений у детей, излеченных от онкогематологических заболеваний. MD-Онко 2024;4(4):129–35.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-129-135>

ANALYSIS OF FUNCTIONAL DISORDERS IN ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES SURVIVOURS

A.S. Klyut¹, V.Kh. Kharbediya¹, D.G. Abrahamyan¹, A.V. Peryatinskiy¹, A.A. Glazyrina¹, E.E. Petryaykina²

¹Federal Children's Rehabilitation Center "Korablik" — structural division of the Russian Children's Clinical Hospital — branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 4a Vysohnaya St., Podolsk, Moscow region 142114, Russia;

²Russian Children's Clinical Hospital — branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Ave., Moscow 119571, Russia

Contacts: Artem Sergeevich Klyut arteom.klyut@yandex.ru

Thanks to modern approaches to the treatment of children with oncohematological diseases, an increase in overall and relapse-free survival is noted. However, in the process of therapy of a malignant disease, a number of complications may arise, leading to the development of concomitant pathology with various functional disorders.

The article presents a broad spectrum of morphologic and functional disorders in 52 patients completed an oncohematological disease treatment. It is justified the use of physical and psychological methods of rehabilitation for the most effective prophylaxis and treatment.

Keywords: rehabilitation, therapeutic physical training, oncohematological diseases in children, pediatric oncology

For citation: Klyut A.S., Kharbediya V.Kh., Abrahamyan D.G. et al. Analysis of functional disorders in oncohematological diseases survivors. MD-Onco 2024;4(4):129–35. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-129-135>

ВВЕДЕНИЕ

Онкогематологические заболевания занимают 1-е место среди всей онкологической патологии в детском возрасте и составляют около 50 % всех злокачественных новообразований у детей [1]. Благодаря

совершенствованию лекарственной противоопухолевой и сопроводительной терапии, улучшению понимания генетических основ онкогенеза, а также достижениям в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, показатели выживаемости детей

и подростков существенно улучшились [2, 3]. Даже при поздних стадиях наиболее агрессивных вариантов злокачественных лимфом удалось достичь 10-летней общей выживаемости (ОВ) в 95,8 % случаев [4, 5]. Не менее выдающиеся успехи были достигнуты в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), при котором 10-летняя ОВ достигает 90,4 % [6]. Пятилетняя ОВ у детей с гистиоцитозом из клеток Лангерганса составляет 90 % [7].

Успехи в лечении онкогематологических заболеваний у детей стали основой для адаптации эффективных «педиатрических» протоколов во взрослой гематологии. Применение «блокового» принципа в лечении неходжкинских лимфом позволило существенно улучшить показатели лечения взрослых больных. В настоящее время достижение полной ремиссии отмечается у 94 % больных лимфомой Беркитта, а показатель ОВ составляет 88 % [8].

В большинстве случаев при терапии онкогематологического заболевания у детей используют комплексный подход, включающий риск-адаптированную химиотерапию, применение таргетных препаратов и/или иммунотерапию, а при прогностически неблагоприятных вариантах гемобластозов достигнутую ремиссию рекомендовано консолидировать проведением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [9, 10]. Однако лечение может привести к осложнениям, которые влекут за собой функциональные нарушения. В научной литературе представлены данные о наиболее часто встречающихся осложнениях, приводящих к тяжелым нарушениям функций:

- нейротоксическое действие высокодозного метотрексата в сочетании с интратекальным путем введения препарата (отмечено в 40 % случаев) [11];
- эндокринологические заболевания, включая первичный гипотиреоз, развитие которого связано с проведением лучевой терапии на область шеи. Так, при дозе <26 Гр первичный гипотиреоз развивается в 17 % случаев, при дозе >26 Гр – в 78 % случаев [12];
- нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленные кардиотоксическим действием химиотерапевтических препаратов. Чаше всего к таким осложнениям приводят противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда. В течение 5–10 лет после терапии данными препаратами в 50 % случаев обнаруживают субклинические доказательства поражения сердца [13];
- реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после проведенной алло-ТГСК, которая может повлечь нарушения любого органа или системы как в ранний посттрансплантационный период (на острую РТПХ приходится около 50 % случаев), так и в поздний (частота развития хронической РТПХ варьирует от 3 до 33 %) [14].

Последствия онкогематологического заболевания и осложнения после проведенного лечения могут манифестировать как с момента возникновения заболевания в детском возрасте, так и в более поздние периоды жизни. Согласно результатам американского исследования, в котором проводили анализ мышечной силы, измерения массы тела, а также оценку функции толерантности к физической нагрузке у 75 взрослых (со средним возрастом 30,2 года на момент проведения исследования), перенесших ОЛЛ в детском возрасте (средний возраст на момент диагностики ОЛЛ составлял 5,6 года), были отмечены увеличение объема жировой ткани на 4,5 % у мужчин и на 2,3 % – у женщин; снижение мышечной силы и уменьшение функции толерантности к физической нагрузке в виде сокращения проходимого расстояния при проведении теста 2-минутной ходьбы. Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятном отдаленном влиянии ОЛЛ и проведенного лечения на физические и функциональные параметры организма [15].

Помимо физических дисфункций, пациенты, излеченные от онкогематологических заболеваний, должны пройти путь психологической реабилитации для последующей интеграции в современное общество и коллектив, поскольку перенесенное тяжелое заболевание, длительное пребывание на лечении в стационаре, изменение привычной жизни, внутренняя неопределенность видения будущего нарушают психологический баланс у всей семьи, а отсутствие своевременной специализированной психологической помощи может привести к психопатологическим изменениям личности пациента и его родственников [16].

Исходя из вышесказанного, у детей с онкогематологическими заболеваниями существует необходимость в проведении комплексной медицинской реабилитации, включающей лечебную физическую культуру, психологическую, речевую и когнитивную реабилитацию.

Важно отметить, что проведение медицинской реабилитации должно осуществляться на всех этапах лечения основного заболевания, поддерживающей терапии и при дальнейшем наблюдении ребенка со злокачественным новообразованием [15, 16].

Цель исследования — провести анализ данных о функциональных нарушениях у детей с онкогематологическими заболеваниями, находившихся на реабилитации в Федеральном детском реабилитационном центре «Кораблик» — структурном подразделении Российской детской клинической больницы — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова (далее ФДРЦ «Кораблик») в период с 02.06.2023 по 02.06.2024.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 02.06.2023 по 02.06.2024 в ФДРЦ «Кораблик» были госпитализированы 52 ребенка с онкогематологическими заболеваниями в возрасте от 1 года до 17 лет (рис. 1). Соотношение девочек и мальчиков — 20 (38 %) против 32 (62 %).

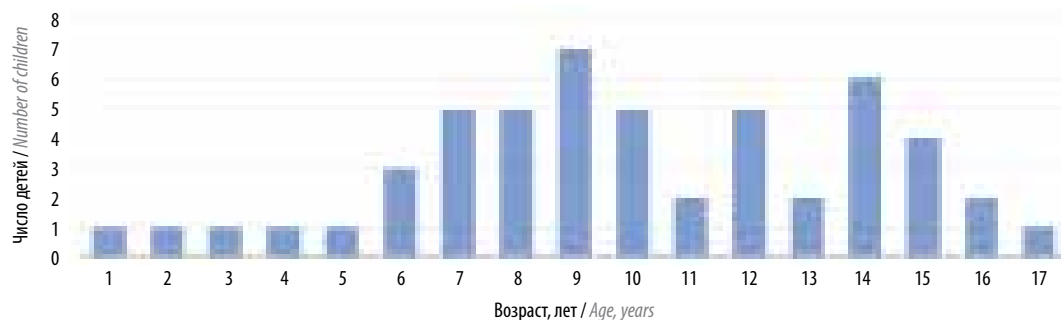


Рис. 1. Распределение пациентов с онкогематологическими заболеваниями, госпитализированных в ФДРЦ «Кораблик» в период с 02.06.2023 по 02.06.2024, по возрасту

Fig. 1. Distribution of patients with oncohematological diseases hospitalized at the Federal Children's Rehabilitation Center "Korablik" between 02.06.2023 and 02.06.2024 per age

Наиболее частым клиническим диагнозом был ОЛЛ – 18 (34,6 %) пациентов, менее частыми – ОЛЛ после алло-ТГСК – 6 (11,5 %) пациентов, острый миелоидный лейкоз – 5 (9,6 %), острый миелоидный лейкоз после алло-ТГСК – 5 (9,6 %), хронический миелолейкоз – 1 (1,9 %), острый промиелоцитарный лейкоз – 1 (1,9 %), острый бифенотипический лейкоз – 1 (1,9 %), гистиоцитоз из клеток Ларгенганса – 5 (9,6 %), анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK-позитивная, рецидив, состояние после алло-ТГСК) – 1 (1,9 %), лимфома Ходжкина – 5 (9,6 %), В-лимфобластная лимфома – 1 (1,9 %), Т-лимфобластная лимфома – 2 (3,8 %) и лимфома Беркитта – 1 (1,9 %) пациент (рис. 2).

Кроме основного онкологического диагноза, у пациентов, включенных в исследование, имели место осложнения терапии и сопутствующие заболевания. Так, наиболее часто (14,8 %) была отмечена лекарственная полинейропатия, реже – миопия и энцефа-

лопатия (по 7,4 %), в виде единичных наблюдений – эрозивный гастрит, язвенный колит, стеатогепатоз и др. (табл. 1).

На момент поступления детям с онкогематологическими заболеваниями, проходящим реабилитацию в ФДРЦ «Кораблик», проводили комплексную оценку нарушений согласно Международной классификации функционирования с дальнейшим анализом данных ретроспективных/проспективных исследований функциональных нарушений (табл. 2).

Стадирование тяжести функциональных нарушений осуществляли на основе классификации Всемирной организации здравоохранения [17]:

- 0 – нет нарушений (0–4 %);
- 1 – легкие нарушения (5–24 %);
- 2 – умеренные нарушения (25–49 %);
- 3 – тяжелые нарушения (50–95 %);
- 4 – абсолютные нарушения (96–100 %).

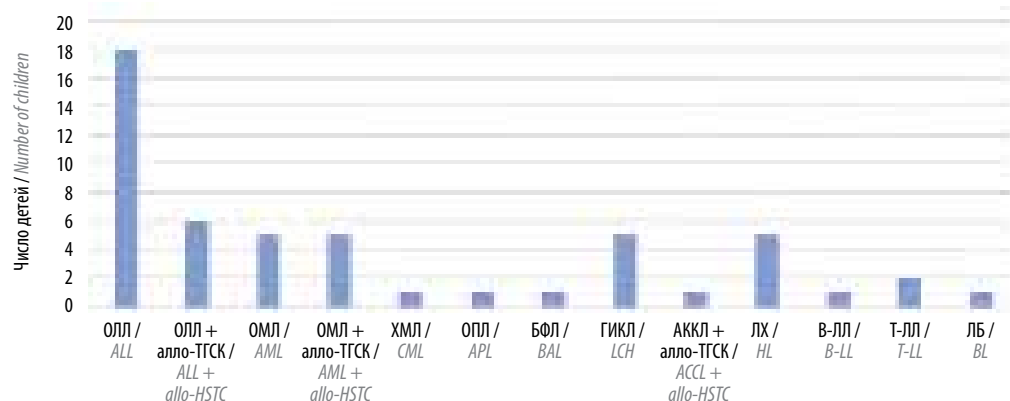


Рис. 2. Распределение пациентов, включенных в исследование, в зависимости от клинического диагноза (основного заболевания). ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз; БФЛ – острый бифенотипический лейкоз; ГИКЛ – гистиоцитоз из клеток Лангенганса; АККЛ – анапластическая крупноклеточная лимфома; ЛХ – лимфома Ходжкина; В-ЛЛ – В-лимфобластная лимфома; Т-ЛЛ – Т-лимфобластная лимфома; ЛБ – лимфома Беркитта

Fig. 2. Distribution of the patients included in the study per clinical diagnosis (main disease). ALL – acute lymphoblastic leukemia; AML – acute myeloid leukemia; allo-HSCT – allogenic hematopoietic stem cell transplantation; CML – chronic myeloid leukemia; APL – acute promyelocytic leukemia; BAL – biphenotypic acute leukemia; LCH – Langerhans cell histiocytosis; ACCL – anaplastic large cell lymphoma; HL – Hodgkin lymphoma; B-LL – B-lymphoblastic leukemia; T-LL – T-lymphoblastic leukemia; BL – Burkitt lymphoma

Таблица 1. Установленные сопутствующие заболевания на момент поступления пациентов

Table 1. Diagnosed concomitant diseases at admission

Заболевание Disease	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Лекарственная полинейропатия Drug-induced polyneuropathy	4 (14,8)
Миопия Myopia	2 (7,4)
Энцефалопатия Encephalopathy	2 (7,4)
Тревожное расстройство + сложные моторные тики Anxiety disorder + complex motor tics	1 (3,7)
Синдром Дауна Down syndrome	1 (3,7)
Варикозное расширение вен нижних конечностей Lower limb varicose veins	1 (3,7)
Вторичная аменорея Secondary amenorrhea	1 (3,7)
Язвенный колит неуточненный Ulcerative colitis unspecified	1 (3,7)
Инфантильный идиопатический сколиоз Infantile idiopathic scoliosis	1 (3,7)
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения Previous acute cerebrovascular accident	1 (3,7)
Хронический вульвит Chronic vulvitis	1 (3,7)
Хронический периодонтит Chronic periodontitis	1 (3,7)
Спастическая гемиплегия Spastic hemiplegia	1 (3,7)
Плоскостопие Flat feet	1 (3,7)
Малая аномалия развития сердца Small congenital heart defect	1 (3,7)
Спастический церебральный паралич Spastic cerebral paralysis	1 (3,7)
Цефалгия астеноневротического генеза Neurotic cephalgia	1 (3,7)
Синдрома Аспергера Asperger syndrome	1 (3,7)
Эрозивный гастрит Erosive gastritis	1 (3,7)
Гематогенная тромбофилия Hematogenic thrombophilia	1 (3,7)
Стеатогепатоз Steatohepatitis	1 (3,7)
Синдром дефицита внимания и гипер- активности Attention deficit hyperactivity disorder	1 (3,7)

Оценку функциональных нарушений у детей с онкологическими заболеваниями следует проводить на всех этапах реабилитации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного ретроспективного и проспективного анализа данных 52 детей с онкогематологическими заболеваниями, госпитализированных в ФДРЦ «Кораблик» в период с 02.06.2023 по 02.06.2024, у наименьшего числа детей выявлены функциональные нарушения легкой степени. Частота таких нарушений (см. табл. 2) составила 7,9 %. Эти нарушения были связаны с мышечными функциональными расстройствами. Также у 2 детей отмечены нарушения функции стереотипа походки (которые наблюдались до диагностирования онкологического заболевания).

Наиболее часто в анализируемой группе детей наблюдались умеренные функциональные нарушения (83,2 %), чаще всего в виде снижения функции толерантности к физической нагрузке (20 детей), уменьшения общей выносливости мышечных групп (13 детей), понижения мышечной силы верхних и нижних конечностей (13 детей), нарушения функции стереотипа походки (11 детей), снижения силы мышц туловища (10 детей). Данные нарушения были связаны с длительной госпитализацией, непосредственно с лечением и продолжительным нахождением детей в лежачем положении во время проведения противоопухолевой терапии. В 8,9 % случаев установлены нарушения тяжелой степени. Наиболее часто отмечались снижение подвижности суставов и мышечной силы нижней половины тела, нарушения вестибулярной функции равновесия и функции стереотипа походки — эти изменения имели место у ребенка со спастическим церебральным параличом и ребенка, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения.

Полученные данные подтверждают необходимость проведения реабилитационных мероприятий у детей во время терапии онкогематологического заболевания, по завершении лечения и в посттерапевтическом периоде. Планируется продолжение исследования с анализом данных с целью разработки и внедрения программ ранней реабилитации детей с онкогематологическими заболеваниями для осуществления профилактики ранних и отдаленных последствий, сопровождающихся нарушениями функций органов и систем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи в терапии онкогематологических заболеваний у детей позволяют вылечить подавляющее число больных. Однако обратной стороной эффективности противоопухолевого лечения является его токсичность. Соответственно, необходимо максимально рано диагностировать осложнения, подключать профилактические и реабилитационные методы лечения, а также повышать информированность врачей о возможных осложнениях терапии и эффективных методах борьбы с ними.

Таблица 2. Характеристика выявленных функциональных нарушений

Table 2. Characteristics of the identified functional abnormalities

Нарушение (наименование по МКФ) Abnormality (title per ICF)	Число случаев*, n Number of cases*, n	Частота наруше- ний**, % Frequency of abnorma- lities**, %	Нарушение (наименование по МКФ) Abnormality (title per ICF)	Число случаев*, n Number of cases*, n	Частота наруше- ний**, % Frequency of abnorma- lities**, %	
Легкой степени тяжести Low grade			Общая физическая выносливость General physical endurance	2	83,2	
Функции стереотипа походки Gait pattern functions	2	Вестибулярная функция равновесия Vestibular function of balance	2			
Функции толерантности к физической нагрузке Tolerance of physical exercise	2	Опорные функции руки или ноги Supporting functions of arm or leg	2			
Выносливость мышечных групп Endurance of muscle groups	1	Функции дыхания, другие уточненные Breathing functions, other unspecified	2			
Функции подвижности сустава Mobility of joint functions	1	Функции сохранения массы тела Weight maintenance functions	2			
Сила мышц одной конечности Power of muscles of one limb	1	Функции мышечной силы Muscle power functions	1			
Тонус мышц нижней половины тела Tone of muscles of lower half of the body	1	Подвижность голеностопных суставов Mobility of the ankle joint	1			
Сила изолированных мышц и мышечных групп Power of isolated muscles and muscle groups	1	Тонус изолированных мышц и мышечных групп Tone of isolated muscles and muscle groups	1			
Средней степени тяжести Moderate grade			Тяжелой степени Severe grade			
Функции толерантности к физической нагрузке Tolerance of physical exercise	20	83,2	Общая подвижность суставов Mobility of joints generalized	2	8,9	
Выносливость мышечных групп Endurance of muscle groups	13		Вестибулярная функция равновесия Vestibular function of balance	2		
Сила мышц верхних и нижних конечностей Endurance of muscles of the lower and upper limbs	13		Сила мышц нижней половины тела Power of lower body muscles	2		
Функции стереотипа походки Gait pattern functions	11		Функции стереотипа походки Gait pattern functions	2		
Сила мышц туловища Power of muscles of the trunk	10		Функции толерантности к физической нагрузке Tolerance of physical exercise	1		
Сила мышц нижней половины тела Power of muscles of lower part of the body	4		Подвижность одного сустава Mobility of a single joint	1		
Подвижность нескольких суставов Mobility of several joints	4		Всего Total	113	100	
Утомляемость Fatiguability	3		*У 1 пациента могут быть выявлены >1 нарушения. **Доля нарушений легкой, средней или тяжелой степени в общем числе выявленных нарушений. Примечание. МКФ – Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. *>1 disorder could be detected in 1 patient. **The proportion of mild, moderate or severe abnormalities in the total number of detected abnormalities. Note. ICF – International Classification of Functioning, Disability and Health			
Нейромышечные, скелетные и связанные с движением функции, другие уточненные Neuromuscular, skeletal and movement- associated functions, other unspecified	3					

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сусулева Н.А., Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Савельева М.И. Проблемы детской онкологии. Онконастороженность. Consilium Medicum 2023;25(8):497–504. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202336
2. Susuleva N.A., Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Savelyeva M.I. The problems in pediatric oncology. Cancer alertness: a review. Consilium Medicum 2023;25(8):497–504. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202336
3. Валиев Т.Т., Барях Е.А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2014;7(1):46–56. Valiyev T.T., Baryakh Ye.A. Evolution of concepts for diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalniye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice 2014;7(1):46–56. (In Russ.).
4. Барях Е.А., Валиев Т.Т., Яцков К.В. и др. Интенсивная терапия лимфомы Беркитта: описание двух клинических случаев. Гематология и трансфузиология 2007;52(1):41–3. Baryakh E.A., Valiev T.T., Atskov K.V. et al. Intensive care of Burkitt's lymphoma: two case reports. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2007;52(1):41–3. (In Russ.).
5. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2014. Valiev T.T. Modern strategy of diagnosis and treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children. Abstract of dis. ... doct. med. sci. Moscow, 2014. (In Russ.).
6. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020;99(4):35–41. Valiev T.T. Burkitt lymphoma in children: 30 year treatment experience. Pediatria. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatria n.a. G.N. Speransky 2020;99(4):35–42. (In Russ.).
7. Валиев Т.Т. Современные достижения детской онкологии и гематологии: данные 54-го Конгресса Международного общества детских онкологов (SIOP). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2022;9(4):125–8. DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-4-125-128 Valiev T.T. Innovative advances in pediatric oncology and hematology: data of 54th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2022;9(4):125–8. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-4-125-128
8. Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Павловская А.И. Гистиоцитарные опухоли: современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения. Онкогематология 2022;17(1):10–25. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25 Gurieva O.D., Valiev T.T., Pavlovskaya A.I. Histiocytic neoplasms: modern aspects of pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(1):10–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25
9. Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии Беркиттоподобной лимфомы взрослых БПЛ-М-04: промежуточные результаты. Гематология и трансфузиология 2006;51(6):3–11. Baryakh E.A., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K. et al. A new short high-intensity protocol for the treatment of Berkitt-like lymphoma in adults BPL-M-04: interim results. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2006;51(6):3–11. (In Russ.).
10. Немировиченко В.С., Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Кондратчик К.Л. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов. Онкогематология 2020;15(2):19–28. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28 Nemirovchenko V.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kondratchik K.L. Treatment results of pediatric acute myeloid leukemia with epigenetic drugs addition. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(2):19–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28
11. Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему. Онкогематология 2020;15(1):10–27. DOI: 10.17650/1818834620201511027 Makhacheva F.A., Valiev T.T. Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(1):10–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818834620201511027
12. Ковтун О.П., Базарный В.В., Корякина О.В., Абдуллаев А.Н. Нейротоксические осложнения химиотерапии у детей. Обзор литературы. Педиатрическая фармакология 2020;17(1):12–7. DOI: 10.15690/pf.v17i1.2077 Kovtun O.P., Bazarny V.V., Koryakina O.V., Abdullaev A.N. Neurotoxic complications of chemotherapy in children. Literature review. Pediatriceskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology 2020;17(1):12–7. (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v17i1.2077
13. Lee Y., Shin J., Choi Y. et al. Endocrine complications in children and adolescents with non-central nervous system solid tumors. Front Endocrinol (Lausanne) 2021;12:610730. DOI: 10.3389/fendo.2021.610730
14. Roganovic J., Haupt R., Bárdi E. et al. Late adverse effects after treatment for childhood acute leukemia. Acta Medica Academica 2024;53(1):59–80. DOI: 10.5644/ama2006-124.438
15. Бельшева Т.С., Алиев Т.З., Валиев Т.Т. и др. Клинические особенности кожной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкогематологическими заболеваниями. Вопросы современной педиатрии 2020;19(6):500–8. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2148 Belysheva T.S., Aliyev T.Z., Valiev T.T. et al. Clinical features of cutaneous acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in children with hematological diseases. Voprosy sovremennoy pediatrii = Issues of Modern Pediatrics 2020;19(6):500–8. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2148
16. L'Hotta A.J., Randolph S.B., Reader B. et al. Clinical practice guideline and expert consensus recommendations for rehabilitation among children with cancer: a systematic review. CA Cancer J Clin 2023;73(5):524–45. DOI: 10.3322/caac.21783
17. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство. Под ред. А.М. Беляева, В.А. Чулковой, Т.Ю. Семиглазовой, М.В. Рогачева. СПб.: Любавич, 2017. 352 с. Oncopsychology for oncologists and medical psychologists. Guide. Ed. by A.M. Belyaev, V.A. Chulkova, T.Y. Semiglazova, M.V. Rogachev. St. Petersburg: Lubavich, 2017. 352 p. (In Russ.).
18. Шошмин А.В. Внедрение положений Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья как единой межведомственной методической и статистической основы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов. Методические рекомендации. Под ред. Г.Н. Пономаренко. СПб., 2023. 52 с. Доступно по: https://center-albreht.ru/upload/materials/Metod_rekomendatsii_MKF_2_3_2_3-6.pdf?ysclid=m30cxewn23183901322 Shoshmin A.V. Implementation of the provisions of the International classification of functioning, disability and health as a single interdepartmental methodological and statistical basis for comprehensive rehabilitation and habilitation of persons with disabilities. Methodological recommendations. Ed. by G.N. Ponomarenko. St. Petersburg, 2023. 52 p. (In Russ.). Available at: https://center-albreht.ru/upload/materials/Metod_rekomendatsii_MKF_2_3_2_3-6.pdf?ysclid=m30cxewn23183901322

Вклад авторов

А.С. Клют: получение данных для анализа, анализ полученных данных, анализ публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста статьи;

В.Х. Харбедия, А.А. Глазырина, Е.Е. Петряйкина: анализ публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи, научное консультирование;

Д.Г. Абрамян, А.В. Перятинский: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.S. Klyut: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, analysis of publications on the topic of the article, collecting and processing material, article writing;

V.Kh. Kharbediya, A.A. Glazyrina, E.E. Petryaykina: analysis of publications on the topic of the article, editing of the article, scientific consulting;

D.G. Abrahamyan, A.V. Peryatinskiy: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Клют / A.S. Klyut: <https://orcid.org/0000-0003-3452-1560>

В.Х. Харбедия / V.Kh. Kharbediya: <https://orcid.org/0000-0001-7574-335X>

А.А. Глазырина / A.A. Glazyrina: <https://orcid.org/0000-0002-2397-3484>

Е.Е. Петряйкина / E.E. Petryaykina: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентов подписали информированные согласия на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Patients gave written informed consents to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-136-142>

НЕТУПИТАНТ/ПАЛОНОСЕТРОН (НЕРА) В МОНОРЕЖИМЕ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ КОНДИЦИОНИРОВАНИЕМ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПЭЗИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ

М.И. Ахмедов^{1, 2}, В.В. Лунин¹, Л.С. Хайруллина¹, И.В. Черкашина¹, А.М. Червонцева¹, М.А. Вернюк¹, С.В. Семочкин^{1, 3}, А.А. Феденко¹, А.Д. Каприн^{1, 4, 5}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГБУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Мобил Илгарович Ахмедов mobilakhmedov@gmail.com

Введение. Комбинация ингибиторов серотониновых 5-HT₃-рецепторов и NK₁-ингибиторов с дексаметазоном и оланзапином является основой профилактики тошноты и рвоты, индуцированных высокоэметогенной химиотерапией, в том числе используемой перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК).

Цель исследования — оценить эффективность и токсичность комбинированного препарата нетупитант/палонсетрон (НЕРА) в монорежиме в рамках профилактики тошноты и рвоты, индуцированных предтрансплантационным химиокондиционированием.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены пациенты (n = 21), которым была выполнена ауто-ТГСК в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии. Больные множественной миеломой принимали 1 капсулу НЕРА за 1 ч до начала кондиционирования, а пациенты с лимфомами — 2 капсулы: за 1 ч до начала кондиционирования и через 72 ч после приема 1-й дозы препарата. Первичной конечной точкой исследования являлась частота достижения полного ответа (отсутствие рвоты и неназначение метоклопрамида) в острую и отсроченную фазы.

Результаты. Частота достижения полного ответа в общей когорте в острую и отсроченную фазы была идентичной и составила 81 %. В группах пациентов, получивших кондиционирование высокодозным мелфаланом (MEL200) и кондиционирование в режиме LEAM (ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), эти показатели в острую и отсроченную фазы были также идентичны и составили 75 и 88,9 % в первой и второй группах соответственно. Частота достижения полного контроля в острую и отсроченную фазы в общей группе составила 66,7 и 76,2 % соответственно. Эти показатели у пациентов, получивших MEL200, составили 66,7 и 75 % соответственно, а у пациентов, получивших кондиционирование в режиме LEAM, — 66,7 и 77,8 % соответственно.

Заключение. НЕРА в монорежиме демонстрирует высокую эффективность в рамках противорвотной профилактики перед ауто-ТГСК, при этом существенно упрощая протокол противорвотной профилактики по сравнению с 4-компонентными схемами.

Ключевые слова: НЕРА, нетупитант/палонсетрон, тошнота, рвота, трансплантация

Для цитирования: Ахмедов М.И., Лунин В.В., Хайруллина Л.С. и др. Нетупитант/палонсетрон (НЕРА) в монорежиме при профилактике тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапевтическим кондиционированием перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови. MD-Onco 2024;4(4):136–42.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-136-142>

NETUPITANT/PALONOSETRON (NEPA) FOR PROPHYLAXIS OF NAUSEA AND VOMITING INDUCED BY CHEMOTHERAPEUTIC CONDITIONING BEFORE AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

M.I. Akhmedov^{1, 2}, V.V. Lunin¹, L.S. Khairullina¹, I.V. Cherkashina¹, A.M. Chervontseva¹, M.A. Vernyuk¹, S.V. Semochkin^{1, 3}, A.A. Fedenko¹, A.D. Kaprin^{1, 4, 5}

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the “National Medical Research Radiological Centre”, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Russian University of Medicine; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁵Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Mobil Ilgarovich Akhmedov mobilakhmedov@gmail.com

Background. Combination of 5-HT₃-receptor inhibitors and NK₁-inhibitors with dexamethasone and olanzapine is the standard-of-care measure for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in autologous hematopoietic stem cell transplant (auto-HCT) recipients. **Aim.** To assess the efficacy and toxicity of netupitant/palonosetron (NEPA) as monotherapy in the prevention of nausea and vomiting induced by pretransplant conditioning.

Materials and methods. This prospective study included patients ($n = 21$) who underwent auto-HCT at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. Patients with multiple myeloma were administered 1 capsule of NEPA 1 hour before conditioning, patients with lymphoma – 2 capsules: 1 hour before conditioning and 72 hours after the first dose of the drug. The primary endpoint was the complete response rate defined as no emesis and no rescue medication during the acute and delayed phases.

Results. Complete response in the overall cohort was achieved in 81 % of patients both in the acute and delayed phases. In the high-dose melphalan group and LEAM-conditioning group (lomustine, etoposide, cytarabine, melphalan), the rates were also identical in the acute and delayed phases and were 75 and 88.9 %, respectively. Complete control in the entire cohort was achieved in 66.7 % during acute phase and 76.2 % during delayed phase. Corresponding rates in high-dose melphalan group were 66.7 and 75 %, respectively, and in LEAM-conditioning group – 66.7 and 77.8 %, respectively.

Conclusion. NEPA monotherapy demonstrates high efficacy in auto-HCT recipients receiving highly-emetogenic pretransplant conditioning, while simplifying the antiemetic prophylaxis protocol as compared to four-drug-based regimens.

Keywords: NEPA, netupitant/palonosetron, nausea, vomiting, transplantation

For citation: Akhmedov M.I., Lunin V.V., Khairullina L.S. et al. Netupitant/palonosetron (NEPA) for prophylaxis of nausea and vomiting induced by chemotherapeutic conditioning before autologous stem cell transplantation. MD-Onco 2024;4(4):136–42. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-136-142>

ВВЕДЕНИЕ

Противоопухолевая химиотерапия зачастую обладает высоким эметогенным потенциалом. Возникающие на ее фоне тошнота и рвота оказывают существенное влияние не только на качество жизни пациента вследствие дегидратации и электролитного дисбаланса, но и на эффективность лечения ввиду потенциального снижения приверженности пациента терапии.

Индукцированная тошнота и рвота могут возникнуть в первые 24 ч после начала химиотерапии (острая фаза) или даже до начала химиотерапии (преждевременная тошнота и рвота). Последние возникают у 20 % пациентов и связаны с тяжестью и длительностью эпизодов тошноты и рвоты при предыдущих курсах терапии. Этот факт подчеркивает важность проведения адекватной профилактики тошноты и рвоты в группе высокопредлеченных пациентов [1]. Тошноту и рвоту, которые возникают в период после 24 ч и до 5 дней после окончания химиотерапии, называют отсроченными.

Наиболее эффективными препаратами для профилактики индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты являются ингибиторы серотониновых 5-HT₃-рецепторов и блокаторы нейрокинина 1/субстанции P (NK₁-ингибиторы). Комбинация этих групп препаратов с глюкокортикостероидами (дексаметазоном) и нейролептиками (оланзапином) является основой профилактики тошноты и рвоты, индуцированных высокоэметогенной химиотерапией, согласно всем международным рекомендациям [2–4]. Антиэметическим эффектом обладают также блокаторы допаминовых рецепторов, фенотиазины, бутирофеноны, бензодиазепины.

NEPA – комбинированный пероральный препарат, сочетающий ингибитор 5-HT₃-рецепторов 2-го поколения палоносетрон с высокоселективным антагонистом NK₁-рецепторов нетупитантом. Благодаря длительному периоду полувыведения (40 ч у палоносетрона и 90 ч у нетупитанта) комбинация этих пре-

паратов демонстрирует высокую эффективность как в острую, так и отсроченную фазы индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты. В частности, в рандомизированных исследованиях комбинация NEPA с дексаметазоном показала более высокую эффективность по всем конечным точкам в острую и отсроченную фазы тошноты и рвоты, индуцированных высоко- и умеренно эметогенной химиотерапией, по сравнению с комбинацией перорального палоносетрона с дексаметазоном [5, 6]. Кроме того, применение NEPA при профилактике тошноты и рвоты, вызванных высокоэметогенной химиотерапией, имеет весомые экономические преимущества по сравнению со схемами на основе апрепитанта и гранисетрона [7].

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является комплексным методом лечения, используемым в 1-й линии терапии множественной миеломы (ММ), а также при химиочувствительных рецидивах неходжкинских лимфом (НХЛ) и лимфомы Ходжкина (ЛХ). Применяемые перед ауто-ТГСК режимы кондиционирования относятся к высокоэметогенным [4, 8]. Помимо этого, дополнительные факторы, такие как профилактика антибиотиками, развитие мукозитов и гастритов, применение наркотических анальгетиков, также способствуют развитию тошноты и рвоты в этой группе больных. Более того, профилактика тошноты и рвоты среди реципиентов ауто-ТГСК по-прежнему остается недооцененной и, соответственно, не до конца решенной проблемой [9].

Цель исследования — оценить эффективность и токсичность препарата NEPA в профилактике тошноты и рвоты у пациентов, получавших предтрансплантационное кондиционирование перед ауто-ТГСК по высокоэметогенным протоколам химиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включены пациенты ($n = 21$), которым с апреля по сентябрь 2024 г. была выполнена ауто-ТГСК в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии.

Больным ММ предтрансплантационное кондиционирование проводили в режиме MEL200 (мелфалан в дозе 200 мг/м^2), а пациентам с НХЛ и ЛХ — в режиме LEAM (ломустин 200 мг/м^2 в день -6 , этопозид 200 мг/м^2 и цитарабин 400 мг/м^2 в дни с -5 до -2 , мелфалан 140 мг/м^2 — в день -1). Днем 0 считали день трансфузии ауто-ТГСК. Больные ММ принимали 1 капсулу NEPA (палоносетрон $0,5 \text{ мг}$ и нетупитант 300 мг) за 1 ч до начала предтрансплантационного кондиционирования. Пациенты с НХЛ и ЛХ получали 2 капсулы NEPA: за 1 ч до начала кондиционирования и через 72 ч после приема 1-й дозы препарата. Использование глюкокортикоидов (дексаметазона) для профилактики тошноты и рвоты было запрещено с целью уменьшения риска инфекционных осложнений в данной иммунокомпромети-

рованной группе больных [10, 11]. Препаратом выбора при возникновении прорывной тошноты и рвоты являлся метоклопрамид по требованию пациента.

Каждый эпизод рвоты, частоту рвотных позывов, использование метоклопрамида и максимальную субъективную оценку тошноты по шкале от 0 до 10 (0–3 — легкая, 4–7 — умеренная, 8–10 — выраженная тошнота) пациенты ежедневно самостоятельно отмечали в специально подготовленных анкетах. Острой фазой считали период с начала химиотерапии до 24 ч после ее окончания, отсроченной фазой — период с 25-го часа с момента окончания химиотерапии до 120 ч. Осложнения и побочные эффекты классифицировали в соответствии с «Общими терминологическими критериями нежелательных явлений» (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (версия 5.0). Нейтропенией считали снижение количества гранулоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$. Приживление трансплантата констатировали в первый из 3 последовательных дней наблюдения с количеством нейтрофилов периферической крови $>0,5 \times 10^9/\text{л}$, уровня гемоглобина $>80 \text{ г/л}$, тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии трансфузионной поддержки.

В качестве первичной конечной точки исследования определили частоту достижения полного ответа (отсутствие рвоты и неназначение метоклопрамида) в острую и отсроченную фазы. Вторичными конечными точками исследования являлись частота достижения полного контроля (полный ответ и отсутствие выраженной тошноты согласно анкетированию) в острую и отсроченную фазы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 21 включенного в исследование пациента было 10 мужчин и 11 женщин (табл. 1). Медиана возраста составила 50 лет (диапазон 34–68 лет), а медиана индекса массы тела — $23,9 \text{ кг/м}^2$ (диапазон $18,8\text{--}34,2 \text{ кг/м}^2$). Медиана линий терапии до проведения ауто-ТГСК составила 2 (диапазон 1–7). Двенадцати пациентам ауто-ТГСК была выполнена по поводу ММ, 3 пациентам — по поводу НХЛ и 6 пациентам — по поводу ЛХ.

Лишь у 1 (4,7 %) пациента была зарегистрирована рвота в острую фазу, а именно в первые 24 ч после введения высокодозного мелфалана, еще у 3 (14,3 %) пациентов — в отсроченную фазу (день +4 после начала химиотерапии по протоколу LEAM и дни +3 и +5 после начала химиотерапии высокодозным мелфаланом по поводу ММ). Пяти (23,8 %) пациентам потребовалось назначение метоклопрамида в острую фазу, а 4 (19,0 %) — в отсроченную. Выраженная тошнота (>7 баллов по шкале анкетирования) в острую фазу была констатирована у 4 (19,0 %) пациентов и у 2 (9,5 %) — в отсроченную (рис. 1).

Частота достижения полного ответа в общей когорте в острую и отсроченную фазы была идентичной и составила 81 % (рис. 2). В группах пациентов, получивших MEL200 и LEAM, эти показатели в острую

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Характеристика Characteristic	Множественная миелома (n = 12) Multiple myeloma (n = 12)	Лимфомы (n = 9) Lymphomas (n = 9)
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	4 (33,3) 8 (66,7)	5 (55,5) 4 (44,4)
Медиана возраста (диапазон), лет Median of age (range), years	59 (45–68)	40 (19–62)
Стадия по Durie–Salmon, n (%): Durie–Salmon stage, n (%): IA IIA IIIA IIIB	2 (16,7) 6 (50,0) 2 (16,7) 2 (16,7)	—
Стадия по Ann Arbor, n (%): Ann Arbor stage, n (%): II III IV	—	3 (33,3) 2 (22,2) 4 (44,4)
Статус заболевания, n (%): Disease status, n (%): полная ремиссия complete response очень хорошая частичная ремиссия very good partial response частичная ремиссия partial response	— 9 (75,0) 3 (25,0)	6 (66,7) — 3 (33,3)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG status, n (%): 0 1	6 (50,0) 6 (50,0)	4 (44,4) 5 (55,5)

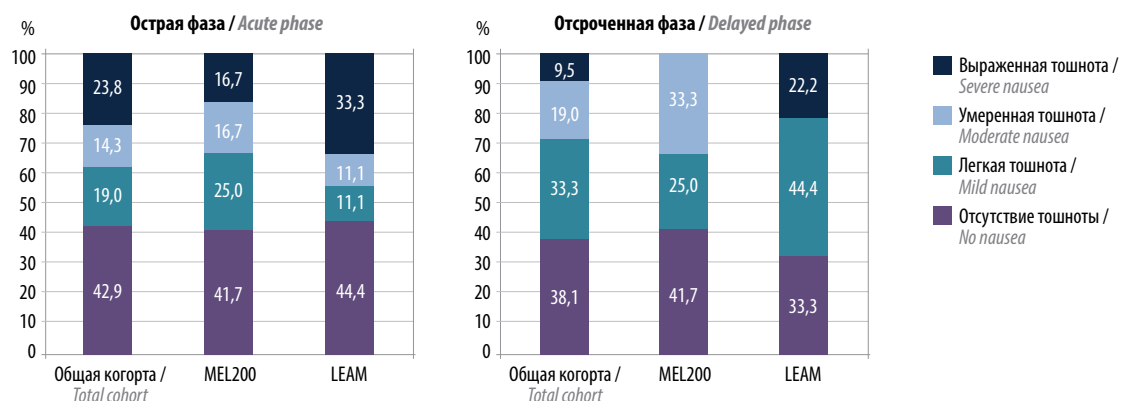


Рис. 1. Уровень тошноты в острую и отсроченную фазы в общей когорте и в зависимости от типа проводимого предтрансплантационного кондиционирования (MEL200, LEAM – см. текст)

Fig. 1. Nausea level in the acute and delayed phases in the total cohort and depending on the type of pretransplantation conditioning (MEL200, LEAM – see text)

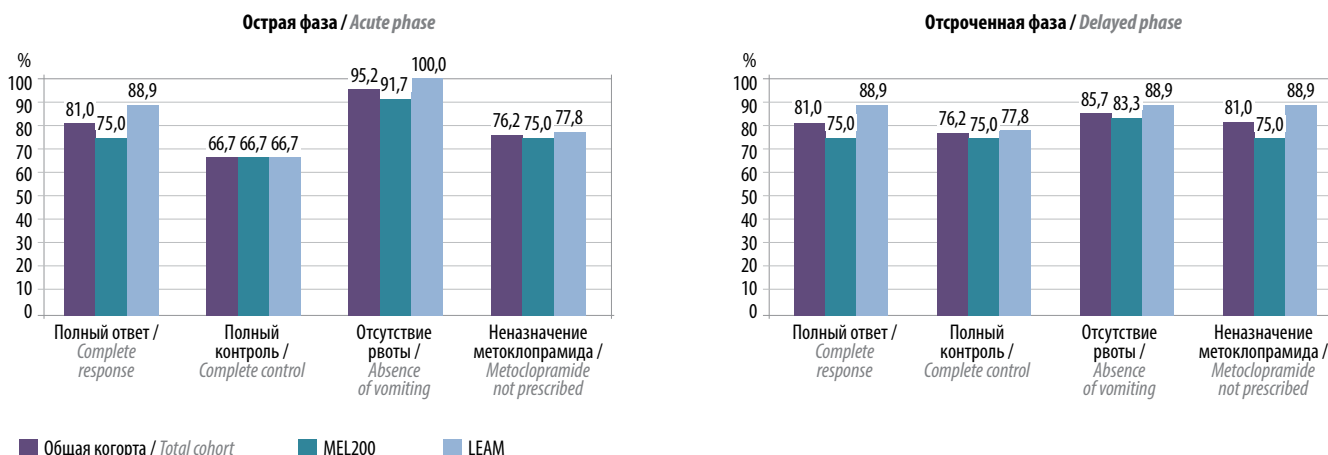


Рис. 2. Частота достижения полного ответа и полного контроля; процент пациентов, у которых не зарегистрированы эпизоды рвоты и которым не требовалось назначение метоклопрамида

Fig. 2. Complete response and complete control rates; percentage of patients without registered vomiting episodes and not requiring metoclopramide prescription

и отсроченную фазы были также идентичны и составили 75 и 88,9 % в первой и второй группах соответственно. Частота достижения полного контроля в острую и отсроченную фазы в общей группе составила 66,7 и 76,2 % соответственно. Эти показатели у пациентов, получивших MEL200, составили 66,7 и 75 % соответственно, а у пациентов, получивших кондиционирование в режиме LEAM, — 66,7 и 77,8 % соответственно.

Медиана времени восстановления нейтрофилов составила 14 дней (диапазон 9–22 дня), тромбоцитов — 10 дней (диапазон 7–22 дня). Медиана длительности агранулоцитоза составила 11 дней (диапазон 6–17 дней). Мукозит был констатирован у 52 % больных (III степени — у 19 %), диарея — у 57 % (I–II степени — у 52 %, III степени — у 4,7 %), фебрильная нейтропения — у 57 % больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие опубликовано большое количество исследований, демонстрирующих высокую эффективность профилактики тошноты и рвоты тройной комбинацией — ингибиторов 5-НТ₃-рецепторов, NK₁-антагонистов и дексаметазона (± оланзапин) — при высокоэметогенной химиотерапии, включая химиотерапевтическое кондиционирование перед ауто-ТГСК, что послужило основой для включения данной комбинации в международные рекомендации [2, 8, 12, 13]. Тем не менее профилактика тошноты и рвоты у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток по-прежнему является недооцененной и не до конца решенной проблемой. В исследовании итальянской трансплантационной группы, в которое было включено 39 центров, продемонстрирована низкая приверженность международным рекомендациям по профилактике тошноты и рвоты у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и костного мозга, что отражалось на качестве жизни этих боль-

ных ввиду недостаточной профилактики этих серьезных, но недооцененных осложнений [9].

В нашем исследовании нам удалось продемонстрировать высокую эффективность NEPA в монорежиме в профилактике тошноты и рвоты у пациентов, получавших химиотерапевтическое кондиционирование с использованием высокоэметогенных режимов перед ауто-ТГСК, а частота полного ответа составила 76 % в острую фазу и 81 % — в отсроченную. Полученные в настоящем исследовании предварительные результаты сопоставимы с исследованиями 4-компонентных схем профилактики тошноты и рвоты, одобренных международными рекомендациями. Так, в рандомизированном исследовании, включившем 101 пациента, 34 реципиентам гемопоэтических стволовых клеток, из которых 68 % получили кондиционирование в режиме BEAM или высокодозным мелфаланом, назначали протокол профилактики тошноты и рвоты на основе комбинации фосапрепитанта, ондансетрона, оланзапина и дексаметазона [14]. Частота достижения полного ответа, которая определялась как отсутствие эпизодов рвоты и лишь минимальный уровень тошноты (≤2 баллов по шкале анкетирования), составила 76,4 % в острую фазу и 64,7 % — в отсроченную. Таким образом, NEPA в монорежиме демонстрирует идентичную эффективность, но существенно упрощает протокол противорвотной профилактики по сравнению с 4-компонентными схемами.

В ряде работ исследована эффективность NEPA у пациентов перед ауто-ТГСК. Так, V. Apolito и соавт. оценивали эффективность NEPA в минимальной дозировке (1 капсула за 1 ч до кондиционирования) в комбинации с дексаметазоном у больных ММ ($n = 70$), получавших высокодозный мелфалан. Частота полного ответа в острую и отсроченную фазы составила 83 и 56 % соответственно [15]. В нашем исследовании частота достижения полного ответа в группе боль-

ных ММ при использовании однократной дозы NEPA без дексаметазона составила 75 % в острую и 75 % в отсроченную фазу, что сопоставимо с результатами вышеуказанной работы. В то же время в исследовании B. Loteta и соавт. ($n = 106$) многократное использование NEPA (3 капсулы с интервалом 72 ч с начала кондиционирования) сопровождалось увеличением частоты достижения полного ответа у пациентов, получавших высокодозный мелфалан, которая составила 94 % в острую и 95 % – в отсроченную фазу, а частота полного контроля составила 93 % [16].

В исследованиях среди пациентов с лимфомами при кондиционировании в режиме BEAM или FEAM (аналогичных режиму LEAM) NEPA в большей дозировке (3 капсулы каждые 72 ч с начала кондиционирования) использовали как в монорежиме, так и в комбинации с дексаметазоном. В исследовании N. Di Renzo и соавт. NEPA в монорежиме у больных НХЛ ($n = 70$), получавших кондиционирование в режиме BEAM или FEAM, частота полного ответа составила 87 % в острую фазу и 99 % – в отсроченную. Частота достижения полного контроля составила 87 и 96 % соответственно [17]. В работе J.S. Bubalo и соавт. частота достижения полного контроля в аналогичной группе пациентов ($n = 43$), получавших NEPA в комбинации с дексаметазоном, составила 31 % [18]. В нашей работе у больных лимфомами после кондиционирования в режиме LEAM частота достижения полного ответа была сопоставима и составила 88,9 % в острую и 88,9 % – в отсроченную фазу.

Таким образом, по предварительным результатам, редуцирование дозы NEPA не оказывает существенного влияния на эффективность противорвотной профилактики перед ауто-ТГСК. Несмотря на адекватную переносимость многократных доз NEPA (по данным опубликованных ранее исследований), предложенный протокол профилактики тошноты и рвоты на основе NEPA в монорежиме, обладая высокой эффективностью, снижает ее потенциальную токсичность, в том числе финансовую, а также существенно упрощает протокол противорвотной профилактики по сравнению с 4-компонентными схемами. Кроме того, с учетом высокой степени предлеченности и иммунодефицита у пациентов перед ауто-ТГСК дополнительное назначение дексаметазона в рамках профилактики тошноты и рвоты крайне нежелательно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

NEPA в монорежиме демонстрирует высокую эффективность в рамках противорвотной профилактики перед ауто-ТГСК, при этом существенно упрощая протокол противорвотной профилактики по сравнению с 4-компонентными схемами. Тем не менее в связи с небольшим числом включенных в нашу работу пациентов необходимо продолжать исследование на большей выборке для более точных выводов об эффективности NEPA в монорежиме при профилактике тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапевтическим кондиционированием перед ауто-ТГСК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Morrow G.R., Roscoe J.A., Kirshner J.J. et al. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT₃ antiemetics. *Support Care Cancer* 1998;6(3):244–7. DOI: 10.1007/s005200050161
2. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35(28):3240–61. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.4789
3. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):25–38. DOI: 10.18027/222450572021113s237 Vladimirova L.Yu., Gladkov O.A., Koroleva I.A. et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. *Zlokachestvenniye opukholy: Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO 2021;11(3s2):25–38.* (In Russ.). DOI: 10.18027/222450572021113s237
4. Herrstedt J., Clark-Snow R., Ruhlmann C.H. et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open* 2024;9(2):102195. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.102195
5. Aapro M., Ruigo H., Rossi G. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1328–33. DOI: 10.1093/annonc/mdu101
6. Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25(7):1340–6. DOI: 10.1093/annonc/mdu110
7. Botteman M., Nickel K., Corman S. Cost-effectiveness of a fixed combination of netupitant and palonosetron (NEPA) relative to aprepitant plus granisetron (APR + GRAN) for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a trial-based analysis. *Support Care Cancer* 2020;28(2):857–66. DOI: 10.1007/s00520-019-04824-y
8. Roila F., Molassiotis A., Herrstedt J. et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5):v119–v33. DOI: 10.1093/annonc/mdw270
9. Pastore D., Bruno B., Carluccio P. et al. Antiemetic prophylaxis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter survey of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) transplant programs. *Ann Hematol* 2020;99(4):867–75. DOI: 10.1007/s00277-020-03945-3
10. Akhmedov M. Infectious complications in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: review of transplant-related risk factors and current state of prophylaxis. *Clin Transplant* 2021;35(2):e14172. DOI: 10.1111/ctr.14172
11. Akhmedov M., Zeynalova P., Fedenko A. Multiple myeloma and infections in the era of novel treatment modalities. *Leuk Res* 2024;143:107544. DOI: 10.1016/j.leukres.2024.107544
12. Stiff P.J., Fox-Geiman M.P., Kiley K. et al. Prevention of nausea and vomiting associated with stem cell transplant: results of a prospective, randomized trial of aprepitant used with highly

- emetogenic preparative regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):49–55.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.07.019
13. Yuda S., Fuji S., Savani B., Gatwood K.S. Antiemetic strategies in patients who undergo hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Hematol Int* 2022;4(3):89–98. DOI: 10.1007/s44228-022-00012-8
14. Clemmons A.B., Orr J., Andrick B. et al. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of fosaprepitant, ondansetron, dexamethasone (FOND) *versus* FOND plus olanzapine (FOND-O) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with hematologic malignancies receiving highly emetogenic chemotherapy and hematopoietic cell transplantation regimens: the FOND-O trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(10):2065–71. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.06.005
15. Apolito V., Giaccone L., Ferrero S. et al. Netupitant-palonosetron to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in multiple myeloma patients receiving high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2020;99(9):2197–9. DOI: 10.1007/s00277-020-04180-6
16. Loteta B., Paviglianiti A., Naso V. et al. Netupitant/palonosetron without dexamethasone for preventing nausea and vomiting in patients with multiple myeloma receiving high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation: a single-center experience. *Support Care Cancer* 2022;30(1):585–91. DOI: 10.1007/s00520-021-06472-7
17. Di Renzo N., Musso M., Scimè R. et al. Efficacy and safety of multiple doses of NEPA without dexamethasone in preventing nausea and vomiting induced by multiple-day and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a phase IIa, multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(11):2114–20. DOI: 10.1038/s41409-020-0909-2
18. Bubalo J.S., Radke J.L., Bensch K.G. et al. A phase II trial of netupitant/palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea/vomiting in patients receiving BEAM prior to hematopoietic cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract* 2024;30(2):304–12. DOI: 10.1177/10781552231173863

Вклад авторов

М.И. Ахмедов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; В.В. Лунин, Л.С. Хайруллина, И.В. Черкашина, А.М. Червонцева, М.А. Вернук: сбор данных для анализа; С.В. Семочкин, А.А. Феденко: анализ данных, окончательное утверждение текста статьи; А.Д. Каприн: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

M.I. Akhmedov: development of the concept and design of the study, data collection and processing, analysis and interpretation of data, article writing; V.V. Lunin, L.S. Khairullina, I.V. Cherkashina, A.M. Chervontseva, M.A. Vernyuk: collecting data for analysis; S.V. Semochkin, A.A. Fedenko: data analysis, final approval of the article; A.D. Kaprin: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Ахмедов / M.I. Akhmedov: <https://orcid.org/0000-0002-9646-690X>
В.В. Лунин / V.V. Lunin: <https://orcid.org/0000-0001-8689-1227>
Л.С. Хайруллина / L.S. Khairullina: <https://orcid.org/0000-0001-8520-0711>
И.В. Черкашина / I.V. Cherkashina: <https://orcid.org/0000-0001-7096-4700>
А.М. Червонцева / A.M. Chervontseva: <https://orcid.org/0000-0002-8498-6289>
М.А. Вернук / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>
С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Patients gave written informed consents to participate in the study.