

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# MD-ONCO

---

ГИГАНТСКИЙ ПЕРИАНАЛЬНЫЙ СЕБОРЕЙНЫЙ  
КЕРАТОЗ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА  
ЛЕЗЕРА–ТРЕЛА

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСОРАЛЬНОЙ МЕТОДИКИ  
УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАКЕ  
ЯЗЫКА: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ  
АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА У БОЛЬНЫХ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ  
ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ  
КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АНАПЛАСТИЧЕСКОГО  
РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ОБЗОР КОНФЕРЕНЦИИ «ЛЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА  
И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ  
С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»

# ДАРЗАЛЕКС – ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ВО ВСЕХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ ММ



## Глубокий и устойчивый ответ с достижением МОБ-негативности в 3 раза выше по сравнению со стандартной терапией<sup>3</sup>

**Краткая инструкция по препарату ДАРЗАЛЕКС. Регистрационный номер:** ЛП-004367. **Торговое название:** ДАРЗАЛЕКС, МНП даратумумаб. **Лечебная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 мл концентрата содержит действующее вещество: даратумумаб – 20 мг; вспомогательные вещества: уксусная кислота дигидрат – 0,166 мг, натрия ацетат тригидрат – 2,967 мг, натрия хлорид – 3,506 мг, маннитол – 28,500 мг, полисорбат-20 – 0,400 мг, вода для инъекций – до 1,0 мл. **Описание:** Прозрачная или опалесцирующая бесцветная жидкость или жидкость с коричневатым или коричнево-желтым или желтоватым оттенком, которая может содержать незначительное количество небольших прозрачных или белых частиц. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевые препараты, моноклональные антитела. **Код АТХ: L01XC24. Показания к применению:** Препарат ДАРЗАЛЕКС в комбинации с бортезомином, тадалидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющейся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Препарат ДАРЗАЛЕКС в комбинации с бортезомином, мелфаланом и преднизолоном или в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющейся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Препарат ДАРЗАЛЕКС в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или в комбинации с бортезомином и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с множественной миеломой, получающих по крайней мере, одну предшествующую линию терапии. Препарат ДАРЗАЛЕКС показан в качестве монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые ранее получали терапию ингибиторами протеасом и иммуномодулирующими препаратами и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии. Препарат ДАРЗАЛЕКС в комбинации с карфезомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с рецидивирующей множественной миеломой, ранее получавших от одной до трех линий предшествующей терапии. **Способ применения и дозы:** Препарат ДАРЗАЛЕКС вводится в виде внутривенной инфузии. Введение препарата должно осуществляться медицинским работником в условиях немедленного доступа к оборудованию для интенсивной терапии. Необходимо введение сопутствующих препаратов до и после инфузии для уменьшения риска развития инфузионных реакций (см. подраздел «Рекомендуемые сопутствующие препараты» и «Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями»). **Дозы:** Схема применения препарата ДАРЗАЛЕКС в комбинации с бортезомином, тадалидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (4-недельные циклы лечения): Рекомендуемая доза препарата ДАРЗАЛЕКС составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по графику, изложенному в Таблице 1.

| Таблица 1: Режим дозирования препарата ДАРЗАЛЕКС в комбинации с бортезомином, тадалидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения) |                               |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Фаза терапии                                                                                                                             | Недели                        | Режим дозирования             |
| Индуция                                                                                                                                  | Недели с 1 по 8               | Раз в неделю (всего 8 доз)    |
|                                                                                                                                          | Недели с 9 по 16 <sup>a</sup> | Раз в 2 недели (всего 4 дозы) |
| Перерыв для высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток                                                     |                               |                               |
| Консолидация                                                                                                                             | Недели с 1 по 8 <sup>b</sup>  | Раз в 2 недели (всего 4 дозы) |

<sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.

<sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 1 возобновления терапии после аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Схема применения препарата ДАРЗАЛЕКС в комбинации с бортезомином, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы лечения) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Рекомендуемая доза препарата ДАРЗАЛЕКС составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по графику, изложенному в Таблице 2.

| Таблица 2. Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы лечения) |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Недели                                                                                                                               | Режим дозирования             |
| Недели с 1 по 6                                                                                                                      | Раз в неделю (всего 6 доз)    |
| Недели с 7 по 54 <sup>a</sup>                                                                                                        | Раз в 3 недели (всего 16 доз) |
| С недели 55 до прогрессии заболевания <sup>b</sup>                                                                                   | Раз в 4 недели                |

<sup>a</sup> Первую дозу по графику введения раз в 3 недели вводят на неделю 7.

<sup>b</sup> Первую дозу по графику введения раз в 4 недели вводят на неделю 55.

<sup>a</sup> Первую дозу по графику введения раз в 3 недели вводят на неделе 7.

<sup>b</sup> Первую дозу по графику введения раз в 4 недели вводят на неделе 55.

Схема применения в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном или в составе комбинированной терапии с карфезомидом и дексаметазоном у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой или в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (4-недельные циклы лечения): Рекомендуемая доза препарата ДАРЗАЛЕКС составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по следующему схеме, изложенной в Таблице 3.

| Таблица 3: Режим дозирования препарата ДАРЗАЛЕКС в качестве монотерапии, в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном или карфилзомибидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения) |                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Недели                                                                                                                                                                                                       | Режим дозирования            |
| Недели с 1 по 8                                                                                                                                                                                              | Раз в неделю (всего 8 доз)   |
| Недели с 9 по 24 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                | Раз в 2 недели (всего 8 доз) |
| С недели 25 до прогрессии заболевания <sup>b</sup>                                                                                                                                                           | Раз в 4 недели               |

<sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.

<sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.

<sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.

<sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.

Схема применения в составе комбинированной терапии с бортезомином и дексаметазоном (3-недельные циклы лечения): Рекомендуемая доза препарата ДАРЗАЛЕКС составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий в соответствии с режимом дозирования, представленным далее в Таблице 4.

| Таблица 4: Режим дозирования препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с бортезомибом и дексаметазоном (3-недельные циклы лечения) |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Недели                                                                                                                                         | Режим дозирования            |
| Недели с 1 по 9                                                                                                                                | Раз в неделю (всего 9 доз)   |
| Недели с 10 по 24 <sup>a</sup>                                                                                                                 | Раз в 3 недели (всего 5 доз) |
| С недели 25 до прогрессии заболевания <sup>b</sup>                                                                                             | Раз в 4 недели               |

<sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 3 недели осуществляется на неделе 10.

<sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.

**Особые указания:** Каждый флакон с концентратом объемом 5 мл или 20 мл содержит 0,4 ммоль или 1,6 ммоль (0,9 мг или 3,7 мг) натрия соответственно. Данная информация должна учитываться пациентами, находящимися на диете с контролем содержания натрия. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Препарат ДАРЗАЛЕКС не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами либо его эффект пренебрежимо мал. Тем не менее у пациентов, получающих даратумумаб, сообщалось об уменьшении, что следует учитывать при управлении транспортными средствами и механизмами. **Условия хранения:** При температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать. Не встряхивать. После приготовления раствор можно хранить при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте не более 24 ч. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 24 месяца. Не применять по истечении срока годности. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту.

**Краткая инструкция по препарату ДАРЗАЛЕКС. Регистрационный номер:** ЛП-008138. **Торговое наименование:** ДАРЗАЛЕКС, МНП даратумумаб. **Лечебная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 мл раствора содержит действующее вещество: даратумумаб – 100 мг; вспомогательные вещества: бензиловый спирт – 2,000 ЕД (20 мг), L-истидин – 0,527 мг, L-истидина гидрохлорид моногидрат – 1,227 мг, сорбитол – 49,007 мг, L-метионин – 0,900 мг, полисорбат-20 – 0,400 мг, вода для инъекций – до 1,0 мл. **Описание:** Прозрачная или опалесцирующая бесцветная жидкость или жидкость с коричневатым или коричнево-желтым или желтоватым оттенком, которая может содержать незначительное количество небольших прозрачных или белых частиц. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевые препараты, моноклональные антитела. **Код АТХ: L01XC24. Показания к применению:** Препарат ДАРЗАЛЕКС в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или в комбинации с бортезомином, мелфаланом и преднизолоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющейся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Препарат ДАРЗАЛЕКС в комбинации с бортезомином, тадалидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Препарат ДАРЗАЛЕКС в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или в комбинации с бортезомином и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с множественной миеломой, получающих по крайней мере, одну предшествующую линию терапии. Препарат ДАРЗАЛЕКС показан в качестве монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые ранее получали терапию ингибиторами протеасом и иммуномодулирующими препаратами и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии. Препарат ДАРЗАЛЕКС в комбинации с карфезомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с рецидивирующей множественной миеломой, ранее получавших от одной до трех линий предшествующей терапии. **Способ применения и дозы:** Препарат ДАРЗАЛЕКС вводится в виде внутривенной инфузии. Введение препарата должно осуществляться медицинским работником в условиях немедленного доступа к оборудованию для интенсивной терапии. Необходимо введение сопутствующих препаратов до и после инфузии для уменьшения риска развития инфузионных реакций (см. подраздел «Рекомендуемые сопутствующие препараты» и «Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями»). **Дозы:** Схема применения препарата ДАРЗАЛЕКС в комбинации с бортезомином, тадалидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (4-недельные циклы лечения): Рекомендуемая доза препарата ДАРЗАЛЕКС составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по графику, изложенному в Таблице 1.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. ООО «Джонсон & Джонсон» Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2 Тел.: (495) 755-83-57 / факс: (495) 755-83-58, www.jnj.ru

CP-352857  
Рег. №

ной миеломой, получающих, по крайней мере, одну предшествующую линию терапии. Препарат ДАРЗАЛЕКС в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с множественной миеломой, получающих одну предшествующую линию терапии ингибиторами протеасом и леналидомидом и провашии рефрактерность к леналидомиду, или получающих, по крайней мере, две предшествующие линии терапии леналидомидом и ингибиторами протеасом с прогрессией заболевания во время или после завершения терапии. Препарат ДАРЗАЛЕКС показан в качестве монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые ранее получали терапию ингибиторами протеасом и иммуномодулирующими препаратами и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии. Препарат ДАРЗАЛЕКС в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, ранее получавших от одной до трех линий предшествующей терапии. **Способ применения и дозы:** Препарат ДАРЗАЛЕКС вводится в виде внутривенной инфузии. Введение препарата должно осуществляться медицинским работником в условиях немедленного доступа к оборудованию для интенсивной терапии. Необходимо введение сопутствующих препаратов до и после инфузии для уменьшения риска развития инфузионных реакций (см. подраздел «Рекомендуемые сопутствующие препараты» и «Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями»). **Дозы:** Схема применения препарата ДАРЗАЛЕКС в комбинации с бортезомином, тадалидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (4-недельные циклы лечения): Рекомендуемая доза препарата ДАРЗАЛЕКС составляет 1600 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3–5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования:

**Таблица 2: Режим дозирования препарата ДАРЗАЛЕКС в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с 4-недельными циклами**

| Недели                                             | Режим дозирования            |
|----------------------------------------------------|------------------------------|
| Недели с 1 по 8                                    | Раз в неделю (всего 8 доз)   |
| Недели с 9 по 24 <sup>a</sup>                      | Раз в 2 недели (всего 8 доз) |
| С недели 25 до прогрессии заболевания <sup>b</sup> | Раз в 4 недели               |

<sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.

<sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.

<sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.

<sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.

Леналидомидом принимают внутрь в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> раз в сутки в дни 1–21 повторяющихся 4-недельных циклов совместно с низкой дозой дексаметазона 40 мг в неделю (пациентам старше 75 лет или с индексом массы тела менее 18,5 необходимо принимать уменьшенную дозу дексаметазона 20 мг в неделю). Помалидомидом принимают внутрь в дозе 4 мг/м<sup>2</sup> раз в сутки в дни 1–21 повторяющихся 4-недельных циклов совместно с низкой дозой дексаметазона (40 мг в неделю), принимаемой внутрь или внутривенно (пациентам старше 75 лет или с индексом массы тела менее 18,5 необходимо принимать уменьшенную дозу дексаметазона 20 мг в неделю). Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом ДАРЗАЛЕКС, может быть также найдена в соответствующих инструкциях по медицинскому применению. Режим дозирования, описанный в таблице 3, предназначен для применения препарата ДАРЗАЛЕКС в составе комбинированной терапии с бортезомином, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы терапии) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Рекомендуемая доза препарата ДАРЗАЛЕКС составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3–5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования.

| Таблица 3: Режим дозирования препарата ДАРЗАЛЕКС в комбинации с бортезомином, мелфаланом и преднизолоном (VMP; 6-недельные циклы) |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Недели                                                                                                                            | Режим дозирования             |
| Недели с 1 по 6                                                                                                                   | Раз в неделю (всего 6 доз)    |
| Недели с 7 по 54 <sup>a</sup>                                                                                                     | Раз в 3 недели (всего 16 доз) |
| С недели 55 до прогрессии заболевания <sup>b</sup>                                                                                | Раз в 4 недели                |

<sup>a</sup> Первую дозу по графику введения раз в 3 недели вводят на неделю 7, последующие введения раз в 4 недели.

<sup>a</sup> Первую дозу по графику введения раз в 3 недели вводят на неделе 7.

<sup>b</sup> Первую дозу по графику введения раз в 4 недели вводят на неделе 55.

Бортезомином вводят путем подкожного введения в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела два раза в неделю на неделе 1, 2, 4 и 5 первого 6-недельного цикла (цикл 1, 8 доз), далее 1 раз в неделю на неделе 1, 2, 4 и 5 следующих 8 6-недельных циклов (циклы 2–9, 4 дозы на 1 цикл). Мелфалан в дозе 9 мг/м<sup>2</sup> и преднизолон в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> принимают внутрь в дни 1–4 и дни 6–недельных циклов (циклы 1–9). Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом ДАРЗАЛЕКС, может быть также найдена в соответствующих инструкциях по медицинскому применению. Режим дозирования, описанный в таблице 4, предназначен для применения препарата ДАРЗАЛЕКС в составе комбинированной терапии с бортезомином, тадалидомидом и преднизолоном (4-недельные циклы терапии) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Рекомендуемая доза препарата ДАРЗАЛЕКС составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3–5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования.

| Таблица 4: Режим дозирования препарата ДАРЗАЛЕКС в комбинации с бортезомином, тадалидомидом и дексаметазоном (VTD; 4-недельные циклы) |                               |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Фаза терапии                                                                                                                          | Недели                        | Режим дозирования             |
| Индуция                                                                                                                               | Недели с 1 по 8               | Раз в неделю (всего 8 доз)    |
|                                                                                                                                       | Недели с 9 по 16 <sup>a</sup> | Раз в 2 недели (всего 4 дозы) |
| Перерыв для высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток                                                  |                               |                               |
| Консолидация                                                                                                                          | Недели с 1 по 8 <sup>b</sup>  | Раз в 2 недели (всего 4 дозы) |

<sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.

<sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 1 возобновления терапии после аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом ДАРЗАЛЕКС, может быть найдена в соответствующих инструкциях по медицинскому применению. Режим дозирования, описанный в таблице 5, предназначен для применения препарата ДАРЗАЛЕКС в составе комбинированной терапии с 3-недельными циклами терапии (например, с бортезомином) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой. Рекомендуемая доза препарата ДАРЗАЛЕКС составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3–5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования.

| Таблица 5: Режим дозирования препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с 3-недельными циклами |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Недели                                                                                                    | Режим дозирования            |
| Недели с 1 по 9                                                                                           | Раз в неделю (всего 9 доз)   |
| Недели с 10 по 24 <sup>a</sup>                                                                            | Раз в 3 недели (всего 5 доз) |
| С недели 25 до прогрессии заболевания <sup>b</sup>                                                        | Раз в 4 недели               |

<sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 3 недели осуществляется на неделе 10.

<sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.

<sup>a</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 3 недели осуществляется на неделе 10.

<sup>b</sup> Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.

Бортезомином вводят путем подкожного или внутривенного введения в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела два раза в неделю в течение 2 недель (дни 1, 4, 8 и 11) повторяющихся 3-недельных циклов, в течение 3 циклов. Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом ДАРЗАЛЕКС, может быть найдена в соответствующих инструкциях по медицинскому применению. **Пролукс дозирования:** В случае пролукса любой запланированной дозы препарата ДАРЗАЛЕКС необходимо как можно скорее ввести данную дозу и скорректировать надлежащим образом расписание терапии с целью сохранения интервала между введениями. **Побочное действие:** Наиболее часто нежелательные реакции любой степени частоты ( $\geq 20\%$ ) при применении даратумумаба (по внутривенной или подкожной форме) в виде монотерапии или комбинированной терапии включают: инфузионные реакции, утомляемость, тошноту, диарею, запоры, повышение температуры тела, кашель, нейтропению, тромбоцитопению, анемию, периферические отеки, периферическую сенсорную нейропатию и инфекции верхних дыхательных путей. Серьезные нежелательные реакции включают: пневмонию, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, сепсис, отек легких, грипп, повышение температуры тела, дисгидратацию, диарею, фибрилляцию предсердий и обморок. Побочные безопасности препарата ДАРЗАЛЕКС в форме для подкожного введения были сходными с профилем безопасности внутривенной формы, за исключением более низкой частоты возникновения инфузионных реакций. В исследовании III фазы MMV012 нейтропения была единственной нежелательной реакцией, отмеченной с частотой выше на 5% в более при применении подкожной лекарственной формы препарата ДАРЗАЛЕКС по сравнению с даратумумабом внутривенно (Степень 3 или 4: 13% и 8% соответственно). **Передозировка:** Симптомы. Случае передозировки в клинических исследованиях подкожной лекарственной формы препарата ДАРЗАЛЕКС не отмечены. Лечение. В настоящее время отсутствуют известные специфичный антител для препарата ДАРЗАЛЕКС. В случае возникновения передозировки за пациентом следует наблюдать с целью выявления любых жалоб или симптомов. В случае их выявления требуется немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. **Особые указания:** Хранение. Перед вскрытием флакон может храниться при комнатной температуре в естественном освещении, в защищенном от попадания прямых солнечных лучей месте, на протяжении не более 24 часов. Не встряхивать. Если шприц, содержащий препарат ДАРЗАЛЕКС, не используется немедленно, то его можно хранить не более 4 часов при комнатной температуре в естественном освещении. **Срок годности:** 12 месяцев. Не применять по истечении срока годности. **Условия отпуска:** По рецепту.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДАРЗАЛЕКС, ЛП-004367. Дата последнего обновления: от 16.12.2021.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДАРЗАЛЕКС, ЛП-008138 от 06.05.2022.

3. Jesus San-Miguel, et al. Presented at the 62nd ASH Annual Meeting & Exposition, December 8–13, 2020. Poster № 2317.





# Акинзео®

нетупитант/палоносетрон

**ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ**  
**ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ**  
**ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ и РВОТЫ,**  
**ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,**  
**ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**  
**В ОДНОЙ КАПСУЛЕ 1,2,\***



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-HT<sub>3</sub> рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK<sub>1</sub> рецепторов<sup>1,3,4,6</sup>

Полный ответ\*\* на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%\*\*\* пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином<sup>5</sup>

\* Препарат Акинзео показан для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокосиметогенной химиотерапии на основе цисплатина, и для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренносиметогенной химиотерапии.

\*\* Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)<sup>5</sup>

\*\*\* Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%<sup>5</sup>

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрона). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1<sup>4</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акинзео® от 17.08.2020. 2. Aspro M, et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084. 3. Aspro M, et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33. 4. Price KJ, et al. ACS Chem Neurosci. 2016 Dec 21;7(12):1641-1646. 5. Hesketh PJ, et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346. 6. Gralla RJ, et al. 2014 pivotal trial as reference

**Краткая информация по медицинскому применению препарата АКИНЗЕО®.** Регистрационный номер: ЛП-005845. Торговое наименование: Акинзео®. Международное непатентованное наименование (МНН): Нетупитант + палоносетрон. **Лекарственная форма:** Капсулы, 300 мг + 0,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-HT<sub>3</sub>) антагонист. Код АТХ: A04AA05. **Показания к применению:** Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокосиметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренносиметогенной химиотерапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет. **Беременность. С осторожностью:** у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT. **Беременность и период грудного вскармливания:** Планирование беременности. Женщинам, планирующим беременность, перед началом приема препарата рекомендуется убедиться в ее отсутствии. Необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®. **Беременность.** Исследования на животных показали токсическое воздействие нетупитанта на репродуктивную функцию, включая развитие тератогенного эффекта у кроликов. Применение препарата Акинзео® во время беременности противопоказано. **Период грудного вскармливания.** Неизвестно, выделяются ли палоносетрон или нетупитант в грудное молоко. Риск для новорожденного не исключен. Не следует применять препарат Акинзео® в период грудного вскармливания. После окончания терапии препаратом Акинзео® рекомендуется еще в течение 1 месяца воздерживаться от кормления грудью. **Способ применения и дозы:** Для перорального применения. Капсулу необходимо проглатывать целиком независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии. При одновременном применении с препаратом Акинзео® рекомендуемая пероральная доза дексаметазона должна быть снижена на 50 %. **Пациенты пожилого возраста.** Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты старше 75 лет должны принимать препарат с осторожностью в связи с длительным периодом полувыведения активных веществ и ограниченным опытом применения у данной группы пациентов. **Дети.** Эффективность и безопасность применения препарата Акинзео® у детей не установлена. Препарат Акинзео® противопоказан у детей младше 18 лет. **Пациенты с нарушением функции почек.** Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени не требуется. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, нуждающихся в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов недоступны. Применение препарата Акинзео® таким пациентам не рекомендуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (тяжелая степень почечной недостаточности) следует использовать с осторожностью в связи с ограниченностью данных о применении препарата Акинзео® у данной группы. **Побочные эффекты:** Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препарата Акинзео® – головная боль (3,6%), запор (3,0%) и усталость (1,2%). Ни один из этих случаев не был серьезным. Профиль безопасности препарата Акинзео® оценивали в трех двойных слепых активно-контролируемых исследованиях у 1169 онкологических, получающих по крайней мере один курс высоко- или умеренносиметогенной химиотерапии. **Инфекции и инвазии.** Редко: цистит. **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.** Нечасто: нейтропения, лейкоцитоз; редко: лейкопения, лейкоцитоз. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания.** Нечасто: снижение аппетита; редко: гипокалиемия. **Нарушения психики.** Нечасто: бессонница; редко: острый психоз, смена настроения, нарушение сна. **Нарушения со стороны нервной системы.** Часто: головная боль; нечасто: тошнота; редко: гипестезия. **Нарушения со стороны органов чувств.** Нечасто: головокружение; редко: конъюнктивит, размытое зрение. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.** Нечасто: аtrieвентрикулярная блокада первой степени, кардиомегалия, нарушение проводимости сердца; редко: аритмия, аtrieвентрикулярная блокада второй степени, блокада ножек пучка Гиса, недостаточность митрального клапана, ишемия миокарда, желудочковая экстрасистолия. **Со стороны органов кровообращения.** Нечасто: гипертония; редко: гипотензия. **Нарушения со стороны дыхательной системы.** Нечасто: икота. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** Часто: запор; нечасто: боль в животе, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко: дисфагия, обложенный язык. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** Нечасто: алопеция, крапивница. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.** Редко: боль в спине. **Общие нарушения.** Часто: усталость; нечасто: астеня; редко: жар, боль в груди, изменение вкуса. **Случаи из исследований.** Нечасто: повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови, удлиненный интервал QT в ЭКГ; редко: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, снижение сегмента ST в ЭКГ, отклонение сегмента ST-T в ЭКГ, повышение уровня тропонина. **Передозировка.** Специальной информации о передозировке препаратом Акинзео® при терапии нет. Из-за противорвотной активности нетупитанта и палоносетрона, рвота, вызванная лекарственными средствами, может быть неэффективна. В случае передозировки препаратом Акинзео® ввиду высокого объема распределения нетупитанта и палоносетрона диализ может быть неэффективен. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Запор. Так как палоносетрон может увеличивать время прохождения в кишечнике, пациентов, страдающих от запоров или с признаками подозрительной непроходимости кишечника, следует наблюдать после приема. **Серотониновый синдром.** Сообщалось о случаях серотонинового синдрома с использованием 5-HT<sub>3</sub> антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами, (в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина (ИЗНС)). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым синдромом. **Синдром удлиненного интервала QT.** В исследовании ЭКГ у здоровых добровольцев принимавших нетупитант перорально по 200 или 600 мг; в сочетании с палоносетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, клинически значимого влияния на параметры ЭКГ выявлено не было. Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецепторов 5-HT<sub>3</sub>, следует проявлять осторожность при его одновременном приеме с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT для пациентов, у которых диагностировалось, или может развиться удлинение интервала QT. За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Акинзео®, капсулы, 300 мг + 0,5 мг. ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». Распространяется по лицензии Хелсинг Хелсехе СА, Швейцария.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хелсехе СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. RU-AKY-06-2020-v03-print. Дата одобрения: 26.01.2021  
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01

Реклама

**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

# ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ<sup>1</sup>



## Оницит®

палонсетрона гидрохлорид для инъекций  
0,25 мг/5 мл

**ДЛИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА  
В ТЕЧЕНИЕ 5 ДНЕЙ<sup>2</sup>**



Полный ответ в острой фазе у 81% пациентов<sup>3,\*</sup>



1 инъекция = 5 дней профилактики<sup>2</sup>



Рекомендован международными  
и российскими клиническими протоколами<sup>4-7</sup>



Применяется у детей с 1 месяца<sup>1</sup>

\* Многоцентровое рандомизированное двойное слепое стратифицированное исследование III фазы (N = 570). Пациенты были рандомизированы для получения палонсетрона в дозе 0,25 мг или 0,75 мг либо ондансетрона в дозе 32 мг внутривенно однократно за 30 мин до начала умеренно эметогенной химиотерапии. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых не было рвотных эпизодов и потребности в применении резервных препаратов (полный ответ, ПО) в течение 24 часов после введения химиотерапии (острая фаза). Вторичные конечные точки включали эффективность во время отсроченной фазы (≤5 дней после химиотерапии) и общую переносимость. Полный ответ на однократное внутривенное введение палонсетрона в дозе 0,25 мг при умеренноэметогенной химиотерапии (отсутствие рвоты и отсутствие потребности в резервном препарате) в острой фазе (0–24 ч) наблюдался у 81% пациентов, в отсроченной фазе (24–120 ч) – у 74,1% пациентов, совокупно в обеих фазах (0–120 ч) – у 69,3% пациентов<sup>1</sup>.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оницит® (ЛП-000716) (обновлено 12.07.2022). 2. Aapro M. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007;3(6): 1009–1020. 3. Gralla R. et al. Ann Oncol. 2003;14(10):1570–7. 4. Roila F. et al. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v119–v133. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 V.1.4 last update July 2019. Available at: <http://www.mascc.org/>. 5. Hesketh PJ et al. J Clin Oncol. 2017;35(28):3240–3261. Доступно по ссылке: [www.asco.org/](http://www.asco.org/). 6. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Antiemesis V4.2020. Доступно по ссылке: [www.nccn.org/](http://www.nccn.org/). 7. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семглазова Т.Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #352, 2019 (том 9). С. 566–575.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ОНИЦИТ®.** Регистрационный номер: ЛП 000716 от 29.09.2011 (обновлено 12.07.2022). Торговое название препарата: Оницит®. Международное непатентованное название: палонсетрон (palonosetron). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых, при первичном и повторном курсах; профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет, при первичном и повторном курсах. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к палонсетрону либо к другим компонентам препарата; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 1 месяца. **ОСТОРОЖНОСТЬ.** Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам: с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов; с нарушением сердечного ритма и проводимости, получающим антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы, и пациентам со значительными нарушениями электролитного баланса; со склонностью к увеличению интервала QT (врожденный синдром удлинения интервала QT). **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ.** Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет: данные фармакокинетики были получены в подгруппе пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями (n = 280) после внутривенного введения однократной дозы палонсетрона (0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). При повышении дозы от 0,01 мг/кг до 0,02 мг/кг наблюдалось дозозависимое увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC<sub>0-∞</sub>). После внутривенного введения однократной дозы палонсетрона 0,02 мг/кг, максимальные концентрации в плазме (C<sub>макс</sub>) в конце 15-й минуты введения сильно варьировались во всех возрастных группах и были ниже у пациентов моложе 6 лет, чем у пациентов более старшего детского возраста. Средний период полувыведения составил 29,5 часов во всех возрастных группах и варьировался от 20 до 30 часов по всем возрастным группам после введения 0,02 мг/кг. Общий клиренс в организме (л/ч/кг) у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет соответствовал клиренсу у здоровых взрослых пациентов. Отсутствовали значительные различия в объеме распределения (л/кг). Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Нет данных о применении препарата Оницит® у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, у которых осуществляется гемодиализ. Пациенты с печеночной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Исследования на животных не показывают прямое или опосредованное влияние на беременность, развитие эмбриона/плода, родоразрешение или постнатальное развитие. Клинические исследования по применению палонсетрона во время беременности не проводились. Препарат не рекомендуется применять во время беременности. Грудное вскармливание. Поскольку нет данных о выделении палонсетрона в грудное молоко, во время лечения кормление грудью должно быть прекращено. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых. Препарат Оницит® вводится внутривенно в течение не менее 30 секунд в дозе 0,25 мг за 30 минут до начала химиотерапии. Эффект препарата по предотвращению тошноты и рвоты, вызываемых проведением химиотерапии, возрастает при однократном назначении глюкокортикостероидов. Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Препарат Оницит® вводится внутривенно в течение не менее 15 минут в дозе 0,02 мг/кг (максимально до 1,5 мг) за 30 минут до начала химиотерапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Часто встречаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/10): головная боль – до 9%; головокружение, запор – до 5%, диарея. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, брадикардия, понижение артериального давления (АД), экстрасистолы, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные экстрасистолы, удлинение QT интервала, повышение АД; изменение окраски вен, варикозное расширение вен; со стороны нервной системы: сонливость, бессонница, парестезия, периферическая чувствительная нейропатия, чувство беспокойства, зйфория, гиперсония; со стороны пищеварительной системы: диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота, боль в верхней части живота; со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, гликозурия; со стороны кожи и подкожной ткани: аллергический дерматит, зудящая сыпь; со стороны костно-мышечной системы: артралгия; со стороны органов чувств: раздражение глаз, амблиопия, укачивание, шум в ушах; изменение лабораторных показателей: гипо- или гиперкальемия, гипокальциемия, гипергликемия, гипербилирубинемия, нарушение метаболизма; прочие: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, приливы – чувство «жара», гриппоподобный синдром. **Очень редко наблюдаемые побочные реакции** (< 1/10000): со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактический/идиосинкретический шок и реакции. **Реакции в месте введения препарата:** жжение, уплотнение, дискомфорт и боль. **Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет.** В клинических исследованиях у детей по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно и высокоэметогенной), 402 пациента получили однократную дозу палонсетрона (0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). Следующие частые или нечастые побочные реакции были зарегистрированы при приеме препарата Оницит®, ни одна из данных реакций не вошла в группу частотности > 1%. Побочные реакции оценивались у пациентов детской популяции, получавших до 4 циклов химиотерапии. **Часто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/100): со стороны нервной системы: головная боль. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия; со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка, носовое кровотечение; со стороны нервной системы: головокружение, дискINESия; со стороны кожи и подкожной ткани: аллергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции; прочие: повышение температуры тела, реакции в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль). **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее, при усилении какого-либо из указанных побочных эффектов, необходимо провести симптоматическую терапию. При маловероятном случае передозировки, рекомендуется проведение поддерживающей терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Палонсетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP206, при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палонсетрон не угнетает и не стимулирует образование цитохрома P450. **Метопролол:** в клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палонсетрона с метопрололом, который является ингибитором изофермента CYP206. **Ингибиторы и индукторы изофермента CYP206:** возможно совместное применение с дексаметазоном и рифампицином (ингибиторы изофермента CYP206). **Глюкокортикостероиды:** совместное применение с глюкокортикостероидами безопасно. **Другие лекарственные препараты:** возможно применение вместе с анальгетиками, спазмолитическими, антихолинэргическими препаратами, другими противорвотными средствами. **Противопохолежные препараты:** палонсетрон не снижает активность противоопухолевых препаратов (цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубин, митоминин). **Серотонинергические препараты:** одновременное применение палонсетрона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадrenalина повышает риск развития серотонинового синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Оницит® может вызвать увеличение времени прохождения содержимого по кишечнику. Поэтому требуется специальный контроль состояния пациентов с симптомами подострой непроходимости кишечника или запорами в анамнезе. В связи с приемом палонсетрона в дозе 750 мг выявлены два случая развития запора с увеличением, потребовавшие госпитализации пациентов. Во всех исследованных дозах палонсетрон не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT (QTc). Специальное исследование с акцентом на оценку влияния на интервал QT/QTc было проведено при участии здоровых добровольцев для получения исчерпывающих данных, демонстрирующих влияние палонсетрона на интервал QT/QTc. Однако, как и в случае других антагонистов рецепторов 5-HT<sub>3</sub>, следует соблюдать осторожность при применении палонсетрона у пациентов с удлинением или вероятностью возникновения удлинения интервала QT, включая пациентов с личным или семейным анамнезом удлинением интервала QT, с нарушениями электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмиями, нарушениями проводимости и пациентов, получающих антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые вызывают удлинение интервала QT или с нарушениями электролитного баланса. Перед применением антагонистов рецепторов 5-HT<sub>3</sub> необходимо скорректировать гипокалиемию и гипонатриемию. Были получены сообщения о серотониновом синдроме при применении антагонистов 5-HT<sub>3</sub> в качестве монотерапии или в комбинации с другими серотонинергическими препаратами (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадrenalина (ИОНСН)). Поэтому, рекомендуется надлежащее наблюдение пациентов в отношении симптомов, сходных с серотониновым синдромом. Препарат Оницит® не следует назначать для профилактики или лечения тошноты и рвоты после проведения химиотерапии, за исключением случаев проведения другой химиотерапии. Один флакон препарата содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. не содержит натрия. В доклинических исследованиях палонсетрон только в очень высоких концентрациях может блокировать ионные каналы, участвующие в деполяризации и реполяризации желудочков, а также пролонгировать продолжительность потенциала действия. Влияние палонсетрона на интервал QT оценивалось в двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах с применением плацебо и положительным контролем (моксифлоксацином) у взрослых мужчин и женщин. Целью являлась оценка эффектов ЭКГ палонсетрона, вводимого внутривенно в однократных дозах 0,25 мг, 0,75 мг, 2,25 мг и 2,25 мг 221 здоровым добровольцам. Исследование не продемонстрировало влияния на продолжительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЭКГ в дозах до 2,25 мг. Клинически значимых изменений ЧСС, атриовентрикулярной проводимости и сердечной реполяризации отмечено не было. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** По рецепту.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хелскеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. RU-0n1-02-2022-v01-print. Дата одобрения – октябрь 2022  
000 «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**



---

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 2  
**2022**

---

Основан в 2021 г.

**Учредитель:** М.М. Давыдов  
**Адрес редакции и издательства:**  
115478, Москва,  
Каширское шоссе, 24, стр. 15,  
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +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**  
**Корректоры Р.В. Журавлева,**  
**Н.А. Виленкина**  
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 г.  
При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «MD-Onco» обязательна.  
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. 2022.  
Том 2, № 4. 1–80.  
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022  
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 Мерсу (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)

### Онкоколопроктология

**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 ТТСК 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 Джаннет 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 Лхаматирович**, 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)



---

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. 2  
**2022**

---

Founded in 2021

**Founder:** M.M. Davydov

**Editorial Office:**

Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, 24 Kashirskoye  
Shosse, Bld. 15,  
Moscow, 115478.  
Tel./Fax: +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**

**R.V. Zhuravleva, N.A. Vilenkina**

**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).

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "MD-Onco".

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. 2022.  
Volume 2, No. 4. 1–80.

© PH "ABV-Press", 2022

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 Medical 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 Medical 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 Medical 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 Medical 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 (Москва, Россия)

**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

**Gritsova 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

**Aliiev 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)

**Stroyakovskiy 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)

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Обзор конференции «Лечение, диагностика и правовые аспекты в ведении пациентов с онкогематологическими заболеваниями» .....                                                                                                                                          | 16 |
| <b>РЕДКИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ: СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ</b>                                                                                                                                                                                  |    |
| А.М. Мудунов, Б.Г. Пхешхова, П.А. Зейналова, А.А. Феденко, А.Ф. Бацев, М.Б. Пак<br>Сложности диагностики и особенности клинического течения анапластического<br>рака щитовидной железы. Клинический случай. ....                                                     | 22 |
| А.О. Расулов, А.Э. Куликов, Ж.М. Мадьяров, З.Р. Расулов, Л.А. Шестакова, А.Г. Жуков,<br>Ю.Э. Львова, Р.А. Расулов<br>Гигантский перианальный себорейный кератоз как проявление синдрома Лезера–Трела.<br>Клинический случай. ....                                    | 27 |
| Ю.Е. Рябухина, Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева, П.А. Зейналова, А.Г. Жуков<br>Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижние конечности»<br>(leg type), у пациентки 80 лет. Клиническое наблюдение. ....                                          | 34 |
| Г.Ф. Аллахвердиева, А.М. Мудунов, А.Ф. Бацев<br>Применение трансоральной методики ультразвукового исследования при раке языка:<br>преимущества и недостатки. ....                                                                                                    | 41 |
| <b>НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ</b>                                                                                                                                                                              |    |
| А.А. Королёва, С.С. Герасимов, Л.Н. Любченко<br>Молекулярно-генетические детерминанты артериального тромбоза у больных<br>злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. ....                                                                           | 46 |
| А.А. Филимонов, Н.М. Кутаков, Д.А. Чекини, Э.М. Мусаев, А.О. Ахов, А.Г. Жуков, О.Л. Тимофеева,<br>Ф.М. Аббасбейли, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, А.А. Феденко, Э.К. Ибрагимов<br>Случай комбинированного лечения остеосаркомы бедренной кости. ....                 | 56 |
| <b>РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ</b>                                                                                                                                                                                    |    |
| И.Н. Юричев, В.В. Верещак, И.В. Платицын<br>Редкая причина развития механической желтухи. Клиническое наблюдение. ....                                                                                                                                               | 63 |
| <b>АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ</b>                                                                                                                                                                                                                                |    |
| Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли<br>Профилактика индуцированной тошноты и рвоты у пациентов со злокачественными<br>заболеваниями крови. Собственный опыт применения лекарственного препарата<br>нетупитант/палонсетрон (Акинзео). .... | 71 |
| <b>ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ</b> .....                                                                                                                                                                                                                                  | 78 |





# CONTENTS

|                                                                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Review of the conference “Treatment, Diagnosis and Legal Aspects in Care for Patients with Oncohematological Diseases”.</b> | <b>16</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

## RARE NEOPLASMS: COMPLEX CLINICAL SITUATIONS AND SELECTION OF TREATMENT TACTICS

|                                                                                                                                                                                                                                      |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>A.M. Mudunov, B.G. Pkheshkhova, P.A. Zeynalova, A.A. Fedenko, A.F. Batsev, M.B. Pak</i><br><b>Difficulties of diagnosis and characteristics of clinical progression of anaplastic thyroid cancer.</b><br><b>Clinical case</b>     | <b>22</b> |
| <i>A.O. Rasulov, A.E. Kulikov, J.M. Madyarov, Z.R. Rasulov, L.A. Shestakova, A.G. Zhukov, Yu.E. Lvova, R.A. Rasulov</i><br><b>Giant perianal seborrheic keratosis as a manifestation of the Leser–Trelat syndrome. Clinical case</b> | <b>27</b> |
| <i>Yu.E. Ryabukhina, F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva, P.A. Zeynalova, A.G. Zhukov</i><br><b>Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in an 80-year-old female patient.</b><br><b>Clinical case</b>                 | <b>34</b> |
| <i>G.F. Allakhverdieva, A.M. Mudunov, A.F. Batsev</i><br><b>Use of transoral ultrasonography technique in tongue cancer: advantages and disadvantages</b>                                                                            | <b>41</b> |

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

|                                                                                                                                                                                                                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>A.A. Korolyova, S.S. Gerasimov, L.N. Lyubchenko</i><br><b>Molecular genetic determinants of arterial thrombosis in patients with thoracoabdominal malignant tumors.</b>                                                                                  | <b>46</b> |
| <i>A.A. Filimonov, N.M. Kutakov, D.A. Chekini, E.M. Musaev, A.O. Akhov, A.G. Zhukov, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, A.A. Fedenko, E.K. Ibragimov</i><br><b>A case of combination treatment of femoral osteosarcoma.</b> | <b>56</b> |

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

|                                                                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>I.N. Yurichev, V.V. Vereshchak, I.V. Platitsyn</i><br><b>A rare cause of mechanical jaundice. Clinical case</b> | <b>63</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

## SUPPORTING THERAPY ASPECTS

|                                                                                                                                                                                                                                          |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli</i><br><b>Prevention of induced nausea and vomiting in patients with malignant blood disorders.</b><br><b>Experience of using netupitant/palonosetron (Akynzeo)</b> | <b>71</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| <b>INFORMATION FOR AUTHORS</b> | <b>78</b> |
|--------------------------------|-----------|

## ОБЗОР КОНФЕРЕНЦИИ «ЛЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»

В целях внедрения современных медицинских технологий и методов лечения онкогематологических заболеваний 28 сентября 2022 г. в г. Москве состоялась конференция «Лечение, диагностика и правовые аспекты в ведении пациентов с онкогематологическими заболеваниями», организованная Ассоциацией гематологов Московской области. На конференции ведущие специалисты страны в области гематологии обсудили самые актуальные вопросы диагностики и лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями, а также поделились своим опытом терапии этих нозологий.

**Для цитирования:** Ахмедов М.И., Зейналова П.А. Обзор конференции «Лечение, диагностика и правовые аспекты в ведении пациентов с онкогематологическими заболеваниями». MD-Onco 2022;2(4):16–21. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-16-21

**For citation:** Akhmedov M.I., Zeynalova P.A. Review of the conference “Treatment, Diagnosis and Legal Aspects in Care for Patients with Oncohematological Diseases”. MD-Onco 2022;2(4):16–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-16-21

28 сентября 2022 г., Москва

Открывая конференцию, д.м.н., профессор **Татьяна Алексеевна Митина** привела обзор состояния медицинской помощи по онкогематологическому профилю в Московской области. Были отмечены успехи в лечении больных со всеми онкогематологическими нозологиями за счет внедрения в схемы лечения новых высокоэффективных классов лекарственных препаратов, улучшения материально-технической базы.

Первая часть конференции была посвящена острым лейкозам. Открыла пленарную сессию к.м.н. **Ольга Александровна Алешина** с докладом, посвященным современным возможностям иммунотерапии в лечении рецидивов и рефрактерных форм В-острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ). В НИИЦ гематологии на протяжении последних десятилетий генерируются ключевые клинические протоколы по терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Протокол «ОЛЛ-2016» при деинтенсификации химиотерапевтического воздействия по сравнению с протоколом «ОЛЛ-2009» продемонстрировал идентичную эффективность с показателями 5-летней общей и безрецидивной выживаемости – 64 и 59 % соответственно [1]. Тем не менее вероятность развития рецидива составляла 34 %, а общая выживаемость при развитии рецидива оставалась неудовлетворительной независимо от продолжительности первой полной ремиссии [2]. Подобные результаты были получены в исследованиях других международных групп по изучению ОЛЛ. В связи с этим инкорпорация новых методов в терапию ОЛЛ являлась ключевой задачей, с которой столкнулись исследователи всего мира.

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для терапии рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ в 2014 г. было одобрено биспецифическое анти-CD19/CD3-антитело блинатумомаб, в 2017 г. – иммуноконъюгат инотузумаб озогамицин и терапия Т-лимфоцитами с химерными антигенными рецепторами (CAR-T).

По данным исследования, проведенного немецкой группой по изучению ОЛЛ, применение блинатумомаба было наиболее эффективным для эрадикации минимальной резидуальной болезни (МРБ) [3]. Среди 113 больных В-ОЛЛ с персистенцией МРБ частота достижения МРБ-отрицательного статуса составила 78 %, медиана общей выживаемости – 36,5 мес. В регистрационном исследовании, включившем 109 пациентов с рецидивом/рефрактерной формой В-ОЛЛ, частота достижения общего ответа при терапии инотузумаб озогамицином составила 80,7 %, медиана общей выживаемости – 7,7 мес [4]. Наконец, в 2018 г. были опубликованы результаты регистрационного исследования ELIANA по CAR-T-клеточной терапии при В-ОЛЛ в группе педиатрических больных и молодых взрослых, в котором частота достижения полных ремиссий составила 81 % [5].

Ольга Александровна привела данные НИИЦ гематологии по терапии рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ с использованием схемы с включением бортезомиба, митоксантрона, L-аспарагиназы и дексаметазона. Частота полных ответов составила 40 % ( $n = 4/10$ ) при использовании данной схемы в 1-й линии терапии и 33 % ( $n = 1/3$ ) – при последующих. Несмотря на ограниченный опыт применения CAR-T в России, НИИЦ гематологии обладает навыком применения данной технологии в клинической практике. На настоящий

момент 6 пациентам с различными В-клеточными лимфопротиперациями удалось провести данную терапию с достижением полной ремиссии – 83 % ( $n = 5/6$ ).

Важность детекции МРБ как суррогатного маркера химиочувствительности в докладе отметила д.м.н. **Ирина Владимировна Гальцева**. Несмотря на хорошо известные преимущества использования проточной цитофлуориметрии в рамках диагностики МРБ, такие как быстрота, низкая стоимость и практически универсальная применимость при острых лейкозах, следует отметить и недостатки – недостаточную стандартизованность метода, изменяющуюся чувствительность анализа, а также зависимость метода от оператора.

В настоящий момент широко применяются 2 подхода к диагностике МРБ методом проточной цитофлуориметрии: 1) отслеживание дебютного лейкоз-ассоциированного фенотипа; 2) метод пустых мест/отличный от нормы. Независимо от выбранного метода для детекции МРБ перед специалистом, согласно внутренним протоколам лаборатории иммунофенотипирования НМИЦ гематологии, стоит задача определения кластера из не менее 20 клеток, обладающих абберантной гомогенной экспрессией изучаемых антигенов.

В рамках протокола «ОЛЛ-2016» всем больным, включенным в исследование в 11 клинических центрах, централизованно в лаборатории иммунофенотипирования НМИЦ гематологии проводится оценка персистенции МРБ на фоне проводимой терапии в исследуемые контрольные точки. Скорость достижения МРБ-отрицательного статуса при терапии по протоколу «ОЛЛ-2016» была сопоставима с таковой в большинстве международных исследований. При этом отмечено, что больные Т-острым лимфобластным лейкозом достигают МРБ-отрицательного статуса быстрее, чем больные В-ОЛЛ ( $p = 0,0254$ ).

В продолжение темы терапии лейкозов выступил к.м.н. **Мобил Илгарович Ахмедов** с докладом, посвященным возможностям CAR-T-терапии при лейкозах. Безусловно, основная доля исследований в данной сфере посвящена рецидивам и рефрактерным формам В-ОЛЛ, ведь именно по этому показанию в настоящий момент FDA одобрено сразу 2 коммерческих продукта: **Kymriah™** для терапии рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ у детей и молодых взрослых (2018 г.) и **Tecartus™** для лечения рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ у взрослых пациентов (2021 г.).

Частота достижения полных ремиссий при CAR-T-терапии рецидивов и рефрактерных форм В-ОЛЛ варьирует в диапазоне 70–90 %. При этом результаты, полученные в реальной клинической практике после одобрения коммерческих продуктов в США, не уступают результатам клинических исследований, при этом частота развития побочных явлений, в частности синдрома выброса цитокинов >II степени, была в 3 раза ниже в реальной клинической практике

за счет более раннего применения тоцилизумаба в рамках терапии этого осложнения [6]. Несмотря на такой впечатляющий успех, рецидивы все еще остаются значимой проблемой – медиана беспротиперивной выживаемости составляет около 12 мес. Основные механизмы развития рецидива после CAR-T-клеточной терапии при В-ОЛЛ ассоциированы с полной или частичной потерей опухолевого антигена (CD19), слабой персистенцией CAR-T в кровотоке, а также с феноменом иммунного истощения. Для преодоления этой проблемы исследуются различные методы по модификации режима лимфодеплеции, анализируются возможности комбинации CAR-T с ингибиторами иммунных контрольных точек, а также генерируются новые Т-лимфоциты, экспрессирующие на своей поверхности 2 и более CAR к различным опухолевым антигенам.

Ввиду довольно высокой частоты рецидивов предполагаемый с внедрением CAR-T в клиническую практику отказ от аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при рецидиве или рефрактерном течении В-ОЛЛ в настоящий момент выглядит невозможным. Более того, у пациентов, которым была проведена алло-ТГСК в качестве консолидации после CAR-T, отмечаются значимо лучшие показатели беспротиперивной выживаемости по сравнению с пациентами, которым алло-ТГСК не выполнялась [7].

Также были представлены результаты CAR-T-терапии рецидивов и рефрактерных форм хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Если при терапии ОМЛ применение CAR-T затруднено главным образом за счет отсутствия ОМЛ-специфичных опухолевых антигенов, то в случае с ХЛЛ ситуация выглядит неоднозначно. Несмотря на воодушевляющие результаты CAR-T-терапии при лечении больных ХЛЛ, применение данного метода затруднено в связи с введением в широкую клиническую практику новых малотоксичных и высокоэффективных субстанций, таких как ингибиторы тирозинкиназы Брутона и BCL-2-антагонисты. Тем не менее многообещающей выглядит перспектива использования CAR-T на более ранних этапах терапии ХЛЛ у пациентов группы высокого риска для определения оптимального места данного метода в алгоритме лечения больных ХЛЛ.

Доклад **Елены Федоровны Клинушкиной** был посвящен терапии ранних рецидивов ХЛЛ. Несмотря на приемлемую эффективность химиотерапевтических подходов в 1-й линии лечения ХЛЛ, особенно режима флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб (FCR), результаты терапии больных группы промежуточного и высокого риска долгое время оставались неудовлетворительными. В ряде клинических исследований было продемонстрировано значимое



улучшение показателей безрецидивной выживаемости при использовании ибрутиниба по сравнению с химиотерапевтическим подходом, в том числе среди пациентов группы высокого риска (прежде всего с *del(17p)*, мутацией *TP53*, немутированным статусом *IGHV*) [8–11]. Более того, при назначении ибрутиниба в 1-й линии терапии больным ХЛЛ удалось достичь сопоставимых показателей общей выживаемости по сравнению с общей популяцией того же половозрастного состава, чего не удавалось достичь ранее при применении химиотерапевтического подхода [12].

Возможности химиотерапевтического воздействия при развитии рецидива ХЛЛ крайне ограничены. Медиана общей и беспрогрессивной выживаемости при использовании наиболее эффективного иммунохимиотерапевтического режима FCR во 2-й линии терапии составляет 46,7 и 20,9 мес соответственно, в то время как ибрутиниб во 2-й линии лечения демонстрирует значимо более высокую эффективность с недостижением медианы общей выживаемости на сроке наблюдения 61,5 мес и медианой беспрогрессивной выживаемости 51 мес [13, 14]. Эффективность химиотерапевтического воздействия при наличии генетических мутаций высокого риска (*del(17p)*, *TP53*) рецидива ХЛЛ еще ниже, а время до неудачи лечения составляет всего 4,8 мес, при этом медиана беспрогрессивной выживаемости в данной группе тяжелых больных при использовании ибрутиниба составляет 26 мес [14, 15].

В заключение доклада Елена Федоровна вновь обратила внимание на высокую эффективность ибрутиниба при лечении больных ХЛЛ, в том числе группы высокого риска. За счет более раннего применения ибрутиниба в алгоритме терапии пациентов с ХЛЛ возможно достижение наиболее оптимальных показателей выживаемости.

В защиту более раннего использования ибрутиниба при лечении больных ХЛЛ выступила д.м.н., профессор Татьяна Алексеевна Митина. В 1-й линии терапии ибрутиниб в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом у больных ХЛЛ высокого риска (немутированный статус *IGHV*) продемонстрировал значимо лучшие показатели безрецидивной выживаемости по сравнению с режимом FCR и хлорамбуцилом соответственно [9, 11].

Более того, использование ибрутиниба в 1-й линии терапии больных ХЛЛ с мутацией *TP53* значимо улучшало прогноз в виде устойчивой эффективности у пациентов этой группы высокого риска. По результатам анализа данных 89 пациентов из 4 клинических исследований (REASONATE-2, ILLUMINATE, ECOG1912, PCYC-1122e) при медиане наблюдения 4 года 4-летняя беспрогрессивная выживаемость составила 79 %, общая выживаемость – 88 % [16]. Не менее важно, что подобные результаты воспроизводимы в реальной

клинической практике. При медиане наблюдения 61 мес при применении ибрутиниба в 1-й линии терапии пациентов с *del(17p)* или мутацией *TP53* 5-летняя беспрогрессивная выживаемость составила 66 % и общая выживаемость – 85 % [17]. Кроме того, длительная терапия ибрутинибом сопровождалась улучшением качества жизни больных. По данным исследования REASONATE-2, в течение 3 лет у пациентов, получавших ибрутиниб, отмечалось последовательное улучшение оценки по визуальной аналоговой шкале EQ-5D-5L по сравнению с исходным уровнем, в то время как у пациентов, получавших хлорамбуцил, наблюдалось ухудшение показателей ( $p = 0,004$ ) [18].

В различных клиниках Московской области момент представления доклада 83 пациента получали терапию ибрутинибом по поводу рецидива или рефрактерного течения ХЛЛ. Медиана возраста составила 61 (29–76) год. У 51 (61,5 %) пациента проведено исследование на наличие мутации *del(17p)* или *TP53*, которые были выявлены у 29 (65,8 %) больных. Мутационный статус *IGHV* был исследован у 44 (53,0 %) больных, в 100 % случаев определялся немутированный вариант *IGHV*. Частота достижения полных ремиссий составила 25,7 % ( $n = 21$ ), частичных ремиссий – 74,2 % ( $n = 62$ ). При медиане наблюдения 23 мес общая выживаемость составила 83,1 %.

Следующая сессия была посвящена терапии множественной миеломы. Открыла сессию д.м.н., профессор Первин Айдыновна Зейналова. В докладе она сделала важный акцент на оптимизации целей лечения больных множественной миеломой, а именно на продлении общей выживаемости, замедлении прогрессирования и обеспечении хорошего качества жизни. Для достижения вышеуказанных целей необходима эрадикация или по крайней мере значительное уменьшение опухолевого клона, которое может быть достигнуто за счет инкорпорации новых высокоэффективных таргетных препаратов в схемы лечения больных множественной миеломой.

По данным многочисленных исследований включение даратумумаба в режимы терапии продемонстрировало наибольшую эффективность. Даратумумаб является первым моноклональным антителом, применение которого одобрено для пациентов с множественной миеломой. Препарат представляет собой полностью человеческое IgG-моноклональное антитело, специфичное к CD38, трансмембранному гликопротеиду, широко экспрессируемому плазматическими клетками. При связывании с белком CD38 даратумумаб индуцирует гибель миеломных клеток по механизму комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и антителозависимого клеточного фагоцитоза. Более того, связывание даратумумаба активирует прямой апоптоз миеломных клеток путем модулирования ферментных функций белка CD38 [19].

В исследовании CASSIOPEIA было продемонстрировано, что добавление даратумумаба в триплет из бортезомиба, талидомида и дексаметазона (DaraVTd) при лечении больных множественной миеломой – кандидатов на выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) – сопровождалось увеличением частоты достижения полных МРБ-отрицательных ремиссий после индукционной и консолидирующей терапии по сравнению с VTd (9,2 % против 5,4 %;  $p = 0,015$  и 33,7 % против 19,9 %;  $p < 0,0001$  соответственно) [20, 21]. Идентичные результаты были получены в исследовании GRIFFIN. Добавление даратумумаба к триплету бортезомиб + леналидомид + дексаметазон (DaraVRd) сопровождалось большей вероятностью достижения полных ремиссий к концу консолидирующей терапии по сравнению с режимом VRd (52 % против 42 %). При этом отмечалось углубление ответа на лечение с течением времени – частота достижения полных ремиссий через 2 года поддерживающей терапии наблюдалась у 82 % пациентов группы DaraVRd против 61 % пациентов группы VRd [22]. По данным исследования MASTER, включение даратумумаба в режим с карфилзомибом, леналидомидом и дексаметазоном (DaraKRd) привело к увеличению частоты достижения полных ремиссий даже в группе высокого цитогенетического риска, которая составила 67 %, после ауто-ТГСК [23].

В заключение доклада Первин Айдыновна вновь сделала акцент на высокой эффективности даратумумаба в терапии множественной миеломы вне зависимости от возраста и группы риска. При этом использование даратумумаба в терапии более ранних линий позволяет добиться максимальных показателей общей выживаемости.

Эффективность даратумумаба была также продемонстрирована в рамках терапии рецидивов множественной миеломы в докладе, представленном к.м.н. **Кириллом Александровичем Белоусовым**. Он вновь сделал акцент на необходимости достижения максимально эффективных комбинаций на более ранних этапах терапии множественной миеломы, ведь 50 % пациентов, не являющихся кандидатами на ауто-ТГСК, не доживают до 2-й линии лечения.

При непрямом сравнении доступных комбинаций 2-й линии терапии множественной миеломы наиболее эффективной выглядит схема даратумумаба, леналидомида и дексаметазона (DaraRd). Так, медиана беспрогрессивной выживаемости при использовании данной комбинации составила 44,5 мес по сравнению с 17,5 мес при применении Rd (относительный риск (ОР) 0,44;  $p < 0,0001$ ) [24]. Показатели беспрогрессивной выживаемости при лечении комбинациями с включением карфилзомиба (KRd), иксазомиба (IxaRd) и элутузумаба (EloRd) составили 26,3; 20,6

и 19,4 мес соответственно, что подтверждает преимущество использования триплетов на основе даратумумаба во 2-й линии терапии [25]. Кроме этого, в исследовании POLLUX было продемонстрировано преимущество в показателях общей выживаемости при применении триплета DaraRd по сравнению с комбинацией Rd (ОР 0,73; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,91;  $p = 0,0044$ ) [24].

Особого внимания заслуживают пациенты с леналидомид-рефрактерным рецидивом множественной миеломы. В США ретроспективный анализ за период 2008–2015 гг. показал, что пациенты с резистентностью к леналидомиду в 1-й линии терапии имели меньшую беспрогрессивную выживаемость по сравнению с пациентами, чувствительными к леналидомиду. В случае леналидомид-рефрактерного рецидива множественной миеломы наиболее оптимальными комбинациями выглядят триплеты на основе даратумумаба, карфилзомиба и дексаметазона (DaraKd) и даратумумаба, помалидомида и дексаметазона (DaraPomdex). Так, по данным исследования CANDOR, в котором 30 % пациентов были резистентны к леналидомиду или бортезомибу, комбинация DaraKd демонстрировала значимо лучшие показатели беспрогрессивной выживаемости по сравнению с Kd при рецидиве множественной миеломы (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,45–0,78) [26]. В исследовании APOLLO триплет DaraPomdex приводил к снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 37 % по сравнению с комбинацией Pomdex [27].

Практических аспектов терапии множественной миеломы иммуномодулирующими агентами коснулся д.м.н., профессор **Сергей Вячеславович Семочкин**. Пациенты с множественной миеломой имеют высокий риск тромбообразования, особенно при терапии иммуномодулирующими препаратами, эритропоэстимулирующими агентами, доксорубицином или дексаметазоном; при индексе массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, переломах костей таза и нижних конечностей, наличии центрального венозного доступа, тромбозах в анамнезе до диагностики множественной миеломы, азиатской расе больного. Одобрёнными вариантами профилактики тромбообразования при множественной миеломе являются: 1) аспирин в дозе 81–325 мг/сут; 2) низкомолекулярные гепарины в дозе, эквивалентной 40 мг/сут эноксапарина; 3) варфарин с целевым значением международного нормализованного отношения 2–3. Предварительные данные об эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов (апиксабана и ривароксабана) в качестве средств первичной тромбопрофилактики у пациентов, получающих терапию иммуномодулирующими препаратами, являются многообещающими, однако в настоящий момент отсутствует убедительная доказательная база их применения по данному показанию. Тем не менее

использование новых пероральных антикоагулянтов возможно у пациентов с противопоказаниями к назначению низкомолекулярных гепаринов, например при аллергии. Для пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин предпочтительной профилактикой считаются низкомолекулярные гепарины с коррекцией дозы. Пациентам, получающим поддерживающую терапию леналидомидом, показана тромбопрофилактика аспиринотом в дозе 100 мг. Продолжительность профилактики рекомендована до тех пор, пока присутствует риск тромбообразования (например, активное заболевание или прием препаратов с риском тромбообразования).

Д.м.н., профессор **Владислав Олегович Саржевский** в докладе осветил тему новых возможностей терапии рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина у пациентов, не являющихся кандидатами на ауто-ТТСК. Показание к выполнению ауто-ТТСК при лимфоме Ходжкина в настоящий момент – достижение полной ремиссии после лекарственной противоопухолевой терапии 2-й или 3-й линии у пациентов с первично-рефрактерным течением заболевания, первым ранним рецидивом, первым поздним рецидивом с большой массой опухоли и вторым поздним рецидивом. Частота развития рецидивов при ранних стадиях лимфомы Ходжкина составляет порядка 10–15 %, при поздних – 15–30 % [28]. По данным исследования B-HOLLISTIC, в России беспрогрессивная выживаемость от начала 1-й линии терапии классической лимфомы Ходжкина составляет 67,7 % [29]. Таким образом, терапия 1-й линии остается недостаточной почти для трети пациентов [30].

В исследовании KEYNOTE-087 использование пембролизумаба при рецидиве лимфомы Ходжкина среди пациентов, не являющихся кандидатами на ауто-ТТСК ( $n = 81$ ), частота полных ремиссий составила 25,9 %, частичных ремиссий – 40,7 %, что подтверждает высокую эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек в этой группе больных [31]. Эти результаты были подтверждены в исследовании, проведенном

в НМХЦ им. Н.И. Пирогова, в которое были включены 43 пациента с первично-рефрактерным течением лимфомы Ходжкина. Медиана возраста составила 34 (20–55) года. Частота достижения полных ремиссий при терапии PD-1-ингибиторами составила 84 % ( $n = 34$ ), частичных ремиссий – 10 % ( $n = 4$ ).

Актуальные вопросы диагностики и лечения хронических миелопролиферативных заболеваний осветила д.м.н. **Анаит Левоновна Меликян**. Были выделены основные сложности диагностики этой патологии, а именно: разнообразие клинических проявлений, зачастую не укладывающихся в рамки стандартных рекомендаций; сложная интерпретация картины костного мозга; недоступность генетических тестов, необходимых для верификации диагноза и мониторинга терапии.

В 2019 г. были опубликованы новые российские клинические рекомендации по диагностике и терапии хронических миелопролиферативных заболеваний [32]. Среди основных нововведений Анаит Левоновна отметила унификацию оценки конституциональных симптомов с помощью опросника MPN-SAF TSS (MPN-10), использование прогностических шкал при первичном миелофиброзе, дополнение критериев оценки эффективности терапии хронических миелопролиферативных заболеваний, включение в рекомендации алгоритмов терапевтической тактики, пересмотр показаний для назначения, коррекции дозировки и отмены таргетной терапии.

Среди ключевых целей терапии миелофиброза Анаит Левоновна выделила предупреждение прогрессирования, увеличение общей и безрецидивной выживаемости, улучшение качества жизни (лечение анемии и других цитопений, уменьшение размера селезенки, контроль симптомов интоксикации) и предупреждение осложнений в случае беременности или хирургических операций. В связи с этим применение руксолитиниба приводит к более высокой клинической пользе для пациентов с миелофиброзом за счет его эффективности при любом мутационном статусе и более глубокому уменьшению размера селезенки.

*Материал подготовили*

*к.м.н. Ахмедов Мобил Илгарович,*

*(ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России);*

*д.м.н., профессор Зейналова Первин Айдыновна,*

*(Клинический госпиталь «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя»; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет))*

**ПРЕДСЕДАТЕЛИ И МОДЕРАТОРЫ:**

**Митина Татьяна Алексеевна**, д.м.н., профессор, главный гематолог Минздрава Московской области, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

**Зейналова Первин Айдыновна**, д.м.н., профессор, кафедра 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» (Москва)

**ЭКСПЕРТЫ:**

**Митина Татьяна Алексеевна**, д.м.н., профессор, главный гематолог Минздрава Московской области, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

**Алешина Ольга Александровна**, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая обсервационным отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

**Гальцева Ирина Владимировна**, к.м.н., заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

**Фадеев Роман Сергеевич**, к.б.н., заведующий лабораторией фармакологической регуляции клеточной резистентности ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН» (Пущино)

**Ахмедов Мобил Илгарович**, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

**Лукьянова Ирина Анатольевна**, к.м.н., заведующая дневным стационаром онкологии и химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

**Клинушкина Елена Федоровна**, врач-гематолог, заведующая отделением гематологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

**Зейналова Первин Айдыновна**, д.м.н., профессор, кафедра 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» (Москва)

**Семочкин Сергей Вячеславович**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва)

**Белоусов Кирилл Александрович**, к.м.н., врач-гематолог ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

**Сетдикова Галия Равильевна**, д.м.н., заведующая отделением морфологической диагностики отделения онкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

**Саржевский Владислав Олегович**, д.м.н., профессор, врач-гематолог ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

**Чернова Наталья Геннадьевна**, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ г. Москвы» (Москва)

**Дудина Галина Анатольевна**, д.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ г. Москвы» (Москва)

**Меликян Анаит Левоновна**, д.м.н., врач-гематолог, заведующая отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

**Черных Юлия Борисовна**, к.м.н., врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)



DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-22-26

# СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АНАПЛАСТИЧЕСКОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.М. Мудунов<sup>1,2</sup>, Б.Г. Пхешхова<sup>1,3</sup>, П.А. Зейналова<sup>1,2</sup>, А.А. Феденко<sup>1</sup>, А.Ф. Бацев<sup>1</sup>, М.Б. Пак<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

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

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

**Контакты:** Максим Бокманович Пак [mbpak@yandex.ru](mailto:mbpak@yandex.ru)

Статья посвящена клиническому наблюдению местно-распространенного метастатического анапластического рака щитовидной железы. Освещены сложности инструментальной и лабораторной диагностики данной патологии, а также роль молекулярной диагностики в поиске высокоэффективного лечения.

**Ключевые слова:** анапластический рак, рак щитовидной железы, диагностика рака щитовидной железы, BRAF-мутированный рак щитовидной железы, PD-L1, молекулярная диагностика рака щитовидной железы

**Для цитирования:** Мудунов А.М., Пхешхова Б.Г., Зейналова П.А. и др. Сложности диагностики и особенности клинического течения анапластического рака щитовидной железы. Клинический случай. MD-Onco 2022;2(4):22–6. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-22-26

## DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS AND CHARACTERISTICS OF CLINICAL PROGRESSION OF ANAPLASTIC THYROID CANCER. CLINICAL CASE

A.M. Mudunov<sup>1,2</sup>, B.G. Pkheshkhova<sup>1,3</sup>, P.A. Zeynalova<sup>1,2</sup>, A.A. Fedenko<sup>1</sup>, A.F. Batsev<sup>1</sup>, M.B. Pak<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

**Contacts:** Maksim Bokmanovich Pak [mbpak@yandex.ru](mailto:mbpak@yandex.ru)

The article describes clinical observation of locally advanced metastatic anaplastic thyroid cancer. Difficulties in instrumental and laboratory diagnosis of this pathology and the role of molecular diagnosis in search for highly effective treatment are discussed.

**Keywords:** anaplastic cancer, thyroid cancer, thyroid cancer diagnosis, BRAF mutation in thyroid cancer, PD-L1, molecular diagnosis of thyroid cancer

**For citation:** Mudunov A.M., Pkheshkhova B.G., Zeynalova P.A. et al. Difficulties of diagnosis and characteristics of clinical progression of anaplastic thyroid cancer. Clinical case. MD-Onco 2022;2(4):22–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-22-26

### ВВЕДЕНИЕ

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) представляет собой редкий высокоагрессивный подтип рака щитовидной железы, состоящего полностью или частично из недифференцированных клеток, демонстрирующих электронно-микроскопические или иммуногистохимические (ИГХ) признаки эпителиальной

дифференцировки, что говорит о высокой гетерогенности опухоли. АРЩЖ составляет менее 5 % всех злокачественных новообразований щитовидной железы, однако на его долю приходится более половины смертей от рака щитовидной железы. При этом уровень смертности превышает 90 % [1]. Медиана продолжительности жизни больных составляет около 5 мес,

а одногодичная выживаемость – не более 20 % после постановки диагноза [2]. Чаще болеют женщины, средний возраст больных – 60 лет [3].

В большинстве случаев АРЩЖ возникает на фоне длительно существующего дифференцированного рака вследствие появления драйверных мутаций в генах *p53*, *BRAF*, *RAS* [4]. Кроме того, известно, что около 80 % пациентов с данным заболеванием имели в анамнезе доброкачественные образования щитовидной железы, такие как коллоидный зоб или аденома [5]. Опухоль характеризуется быстрым и агрессивным местным ростом с инвазией в окружающие структуры. До 50 % пациентов на момент постановки диагноза имеют отдаленные метастазы, при этом чаще всего метастазы выявляются в легких, костях, головном мозге [6].

Диагностика АРЩЖ зачастую вызывает множество трудностей. Так, при проведении тонкоигольной аспирационной биопсии лишь в 80 % случаев удается достоверно установить диагноз в связи с трудностями в дифференциальной диагностике с другими злокачественными новообразованиями щитовидной железы [7]. Часто установить диагноз удается только по результатам планового гистологического и ИГХ-исследований после проведения core-биопсии либо хирургического лечения. Это связано с высокой морфологической гетерогенностью опухоли. Морфологическая структура опухоли складывается из 3 основных гистологических паттернов: веретенноклеточного, гигантоклеточного и плоскоклеточного, на основании которых анапластический рак подразделяют на 2 основные гистологические категории – саркоматоидный и эпителиоидно-саркоматоидный [1]. Основная сложность заключается в том, что в большинстве случаев опухоль имеет смешанное строение с преобладанием того или иного компонента.

Лечение данной когорты пациентов также остается сложной клинической задачей. Стандартным подходом является комплексное лечение с проведением на 1-м этапе хирургического лечения [8] с последующей химиолучевой терапией. Часто ввиду массивного местного распространения опухоли проведение радикального хирургического лечения становится невозможным. Более того, удаление первичной опухоли не влияет на продолжительность жизни пациентов, за исключением случаев, когда опухоль имеет небольшие размеры и не выходит за пределы щитовидной железы [9]. Дистанционная лучевая терапия в ряде случаев позволяет улучшить локорегиональный контроль и увеличить продолжительность жизни [5, 8]. С целью радиомодификации либо в самостоятельном режиме также применяются такие химиотерапевтические препараты, как доксорубин, доцетаксел, паклитаксел, карбоплатин [5, 10, 11]. Однако все вышеописанные методы являются

низкоэффективными в лечении данной патологии. В настоящее время глубоко изучается геномный ландшафт рака щитовидной железы. В последние годы широко применяются современные методы молекулярной диагностики, такие как секвенирование нового поколения (NGS), которые позволяют выявить новые мишени для высокоэффективной таргетной терапии. Например, мутация V600E в гене *BRAF*, которая встречается в 25–45 % случаев АРЩЖ [4, 12], позволяет использовать таргетную терапию BRAF-ингибиторами (дабрафениб, вемурафениб, энкорафениб). В связи с развитием устойчивости за счет реактивации пути ERK такая терапия назначается в комбинации с MEK-ингибиторами (траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб) [13, 14]. Комбинация дабрафениба и траметиниба в 2018 г. была одобрена FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения АРЩЖ, однако в нашей стране является терапией off-label (не по показаниям) [15]. Также известно, что зачастую при данной патологии определяется сверхэкспрессия лиганд-рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), что позволяет использовать анти-PD-1- и анти-PD-L1-терапию у данной когорты пациентов [16, 17].

Представленный нами клинический случай отражает описанные выше сложности в диагностике и лечении такого агрессивного типа опухоли, как АРЩЖ.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Пациентка И.**, 62 лет, в июле 2022 г. обратилась в Клинический госпиталь «Лапино» с жалобами на массивное опухолевое образование шеи, болевой синдром, одышку, выраженную общую слабость. Общее состояние оценено как ECOG 3. Дыхание через трахеостомическую трубку. При осмотре: на шее слева определяется объемное образование, не смещаемое, болезненное при пальпации, размером до 14 см в диаметре, распространяющееся на правую половину шеи. На передней брюшной стенке установлена гастростома. Определяются 4 глубокие сквозные раны, соединяющиеся общим карманом под подкожно-жировой клетчаткой, дном раны является апоневроз мышц передней брюшной стенки.

Из анамнеза известно, что в ноябре 2021 г. было выявлено опухолевое образование в щитовидной железе, а также множественные метастазы в лимфатических узлах шеи с двух сторон и обеих легких. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы, лимфатических узлов шеи. По данным цитологического исследования: папиллярный рак щитовидной железы. Пациентка обратилась в один из федеральных онкологических центров г. Москвы, где в декабре 2021 г. было проведено хирургическое лечение в объеме: тиреоидэктомия, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи справа, операция Крайла слева,

трахеостомия. При гистологическом и ИГХ-исследованиях послеоперационного материала диагностирован папиллярный рак щитовидной железы с метастазами в лимфатические узлы шеи с двух сторон, а также low-grade миофибробластическая саркома мягких тканей шеи слева с врастанием в щитовидную железу. В феврале 2022 г. проведен 1 курс радиоiodтерапии. Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением.

В апреле 2022 г. пациентка повторно отметила появление объемного образования на шее слева, быстро развилась дисфагия III степени. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, выявлено прогрессирование заболевания:

- мягкотканый конгломерат на шее слева размерами 52 × 81 мм,  $SUV_{max}$  34,20 с узурацией  $C_3$ -позвонка;
- шейные лимфатические узлы справа – до 19 мм,  $SUV_{max}$  22,69;
- множественные образования в легких – до 15 мм,  $SUV_{max}$  8;
- в правой подвздошной кости образование размером до 4 мм,  $SUV_{max}$  16,94.

Выполнена биопсия рецидивной опухоли. По данным гистологического исследования: рецидив миофибробластической саркомы low grade. В мае 2022 г. установлена гастростома и проведен 1 курс химиотерапии в режиме: адриамицин 60 мг/м<sup>2</sup>. Далее состояние пациентки осложнилось несостоятельностью установленной ранее малоинвазивной гастростомы, перфорацией стенки желудка и, как следствие, перитонитом, осложнившимся внутрибольничной инфекцией. В связи с этим пациентке проводились неоднократные санационные операции в брюшной полости. Специфическое лечение не проводилось.

При поступлении в Клинический госпиталь «Лапино» выполнено комплексное обследование. При

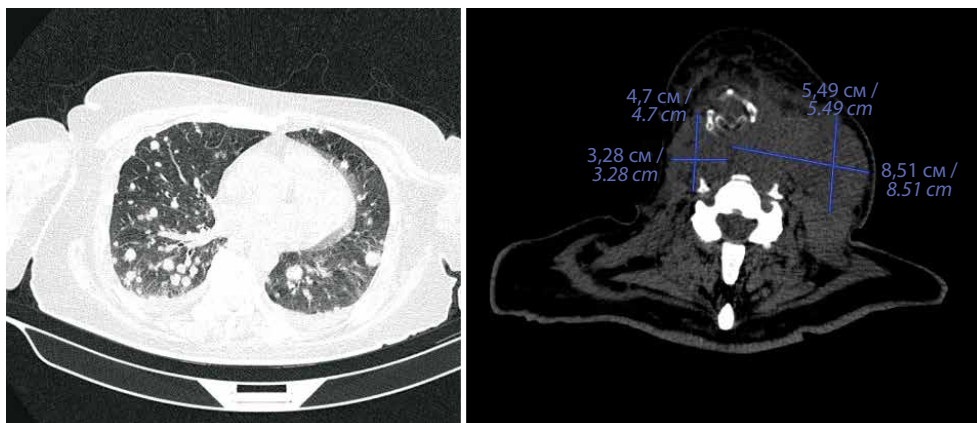
сравнении с предыдущим компьютерно-томографическим исследованием обращало на себя внимание увеличение количества и размеров метастазов в легких, увеличение размеров рецидивной опухоли на шее слева, появление опухолевого конгломерата с контралатеральной стороны (см. рисунок).

С учетом данных инструментального обследования, наличия отдаленных метастазов в кости и легкие диагноз рецидива миофибробластической саркомы расценен как сомнительный, в связи с чем был выполнен пересмотр готовых гистологических препаратов. По результатам пересмотра готового материала, а также биопсии, подтверждающей рецидив заболевания, выявлен АРЦЖ, состоящий из комбинации участков веретенчатой саркомы и участков низкодифференцированной папиллярной карциномы.

Учитывая полученные данные, проведено дополнительное ИГХ- и молекулярно-генетическое исследование с целью поиска мишеней для таргетной терапии. По данным ИГХ-исследования выявлен положительный PD-L-статус: доля экспрессирующих PD-L1 опухолевых клеток (tumor proportion score) – 12 %. По данным полимеразной цепной реакции в экзоне 15 гена BRAF обнаружена мутация p.V600E.

Учитывая морфологический тип опухоли, распространенность опухолевого процесса, а также данные молекулярного тестирования, по решению междисциплинарного консилиума рекомендовано проведение одновременной иммунотаргетной терапии (на основе выявленных молекулярных мишеней) по схеме: пембролизумаб 200 мг (цикл 21 день) + дабрафениб (Тафинлар) 150 мг 2 раза/день + траметиниб (Мекинист) 2 мг 1 раз/день.

Через неделю от начала выбранной терапии клинически отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения опухолевого конгломерата на шее на 40–50 %.



Компьютерные томограммы: массивная опухоль на шее и множественные метастазы в обоих легких  
Computed tomography images: massive tumor on the neck and multiple metastases in both lungs

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как показывает клиническая практика, морфологическая диагностика АРЩЖ затруднительна и часто сопровождается высоким процентом ошибок. Таким образом, в отдельных случаях необходимо получение второго экспертного мнения (патоморфолога) при необходимости проведения дополнительного ИГХ-исследования с целью определения клеточной принадлежности. Окончательный диагноз должен устанавливаться с учетом данных клинической, морфологической и инструментальной картины.

В настоящее время ключевым в принятии врачебного решения о лечебной тактике является молекулярно-генетический статус опухоли. При постановке диагноза анапластического рака необходимо проведение ИГХ-исследования с целью определения экспрессии PD-L, а также мутационного статуса на наличие мутации в гене *BRAF*. Согласно клиническим рекомендациям

ESMO (European Society for Medical Oncology, Европейское общество по медицинской онкологии) (2021) предпочтительным является проведение NGS-исследования с использованием расширенных панелей, которые включают до 400 генов ДНК и РНК. Таким образом, корректно установленный морфологический диагноз и возможности современной молекулярной диагностики, а также глубокое понимание биологии опухоли позволяют подобрать высокоэффективный режим лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай ярко демонстрирует важность сопоставления данных морфологического исследования опухоли и клинической картины заболевания, а также возможность вовремя изменить вектор диагностики и лечения в сторону современных методов молекулярного тестирования и индивидуального подбора таргетной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ragazzi M., Ciarrocchi A., Sancisi V. et al. Update on anaplastic thyroid carcinoma: morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid cancer. *Int J Endocrinol* 2014;2014:790834. DOI: 10.1155/2014/790834
2. De Lellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. IARC, Lyon, France, 2004.
3. Untch B.R., Olson J.A. Jr. Anaplastic thyroid carcinoma, thyroid lymphoma, and metastasis to thyroid. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15(3):661–79. DOI: 10.1016/j.soc.2006.05.006
4. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(10):569–80. DOI: 10.1038/nrendo.2011.142
5. Smallridge R.C., Ain K.B., Asa S.L. et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22(11):1104–39. DOI: 10.1089/thy.2012.0302
6. Sherman S.I. Anaplastic carcinoma: clinical aspects. In: *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management*. Ed. by L. Wartofsky, D. Van Nostrand. 2<sup>nd</sup> edn. Totowa: Humana Press, 2006. Pp. 629–632.
7. Asa S.L., Bedard Y.C. Fine-needle aspiration cytology and histopathology. In: *Thyroid cancer: diagnosis and treatment*. Ed. by O.H. Clark, S. Noguchi. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2000. Pp. 105–126.
8. Are C., Shaha A.R. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):453–64. DOI: 10.1245/ASO.2006.05.042
9. McIver B., Hay I.D., Giuffrida D.F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001;130(6):1028–34. DOI: 10.1067/msy.2001.118266
10. De Crevoisier R., Baudin E., Bachelot A. et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1137–43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.032
11. Mohebbati A., Dileozenzo M., Palmer F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2014;21(5):1665–70. DOI: 10.1245/s10434-014-3545-5
12. Keutgen X.M., Sadowski S.M., Kebebew E. Management of anaplastic thyroid cancer. *Gland Surg* 2015;4(1):44–51. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.02
13. Paraiso K.H., Fedorenko I.V., Cantini L.P. et al. Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy. *Br J Cancer* 2010;102(12):1724–30. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605714
14. Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A. et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with *BRAF* V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367(18):1694–703. DOI: 10.1056/NEJMoa1210093
15. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves dabrafenib plus trametinib for anaplastic thyroid cancer with *BRAF* V600E mutation. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-plus-trametinib-anaplastic-thyroid-cancer-braf-v600e-mutation>
16. Capdevila J., Wirth L.J., Ernst T. et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2620–7. DOI: 10.1200/JCO.19.02727
17. Bastman J.J., Serracino H.S., Zhu Y. et al. Tumor-infiltrating T cells and the PD-1 checkpoint pathway in advanced differentiated and anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2863–73. DOI: 10.1210/jc.2015-4227



#### Вклад авторов

А.М. Мудунов: общее руководство, определение концепции, научное редактирование, научное консультирование;  
Б.Г. Пхешхова: анализ публикаций по теме статьи, наблюдение пациента, написание текста статьи;  
П.А. Зейналова: научное редактирование, научное консультирование;  
А.А. Феденко: научное консультирование;  
А.Ф. Бацев: непосредственное участие в лечении пациента;  
М.Б. Пак: анализ данных, научное редактирование, написание текста статьи.

#### Author's contributions

A.M. Mudunov: general guidance, concept definition, scientific editing, scientific consulting;  
B.G. Pkheshkhova: analysis of publications on the topic of the article, patient observation, article writing;  
P.A. Zeynalova: scientific editing, scientific consulting;  
A.A. Fedenko: scientific consulting;  
A.F. Batsev: direct participation in the treatment of the patient;  
M.B. Pak: data analysis, scientific editing, article writing.

#### ORCID авторов /ORCID of authors

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>  
Б.Г. Пхешхова / B.G. Pkheshkhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>  
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>  
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>  
А.Ф. Бацев / A.F. Batsev: <https://orcid.org/0000-0002-1794-7247>  
М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study 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 his data.

**Статья поступила:** 01.11.2022. **Принята к публикации:** 29.11.2022.

**Article received:** 01.11.2022. **Accepted for publication:** 29.11.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-27-33

# ГИГАНТСКИЙ ПЕРИАНАЛЬНЫЙ СЕБОРЕЙНЫЙ КЕРАТОЗ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА ЛЕЗЕРА—ТРЕЛА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.О. Расулов<sup>1</sup>, А.Э. Куликов<sup>1</sup>, Ж.М. Мадьяров<sup>1</sup>, З.Р. Расулов<sup>1</sup>, Л.А. Шестакова<sup>1</sup>, А.Г. Жуков<sup>1</sup>,  
Ю.Э. Львова<sup>2</sup>, Р.А. Расулов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

<sup>2</sup>Больница Центросоюза Российской Федерации; Россия, 107150 Москва, ул. Лосиноостровская, 39, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Артур Эдуардович Куликов kulikov\_a.e.\_md@mail.ru

Себорейный кератоз – самая распространенная доброкачественная опухоль эпидермиса, однако область промежности поражается достаточно редко. Значительно реже себорейные кератомы этих локализаций достигают гигантских размеров. В некоторых случаях данные опухоли могут служить маркером злокачественного заболевания еще до появления симптомов его развития и быть проявлением паранеопластического процесса. Одним из таких заболеваний является синдром Лезера–Трела. В представленном клиническом наблюдении гигантская периаанальная себорейная кератома стала причиной обследования пациента, во время которого был выявлен рак желудка. В результате нами продемонстрирован удачный опыт хирургического лечения «симптомной» опухоли периаанальной области и определен алгоритм лечения рака желудка.

**Ключевые слова:** себорейный кератоз, синдром Лезера–Трела, опухоль периаанальной зоны, доброкачественные опухоли кожи, гигантские опухоли, V-Y-пластика, аденокарцинома желудка

**Для цитирования:** Расулов А.О., Куликов А.Э., Мадьяров Ж.М. и др. Гигантский периаанальный себорейный кератоз как проявление синдрома Лезера–Трела. Клинический случай. MD-Onco 2022;2(4):27–33. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-27-33

## GIANT PERIANAL SEBORRHEIC KERATOSIS AS A MANIFESTATION OF THE LESER–TRELAT SYNDROME. CLINICAL CASE

A.O. Rasulov<sup>1</sup>, A.E. Kulikov<sup>1</sup>, J.M. Madyarov<sup>1</sup>, Z.R. Rasulov<sup>1</sup>, L.A. Shestakova<sup>1</sup>, A.G. Zhukov<sup>1</sup>, Yu.E. Lvova<sup>2</sup>, R.A. Rasulov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

<sup>2</sup>Centrosyuz Hospital of the Russian Federation; Bld. 1, 39, Losinoostrovskaya St., Moscow 107150, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Artur Eduardovich Kulikov kulikov\_a.e.\_md@mail.ru

Seborrheic keratosis is the most common benign tumor of the epidermis. Rarely the tumor develops in the perineal area and quite rarely is large. For the Leser–Trelat syndrome these tumors is a marker of a malignant disease even before the symptoms are appeared, as well as a manifestation of the paraneoplastic process. In our case report, a giant perianal seborrheic keratoma was the reason for the clinical examination of the patient and stomach cancer was detected. As a result, we demonstrated a successful experience of surgical treatment of seborrheic keratoma of the perianal area and determined an algorithm for the treatment of stomach cancer.

**Keywords:** seborrheic keratosis, Leser–Trelat syndrome, perianal zone tumor, benign skin tumors, giant tumors, V-Y plastic surgery, gastric adenocarcinoma

**For citation:** Rasulov A.O., Kulikov A.E., Madyarov J.M. et al. Giant perianal seborrheic keratosis as a manifestation of the Leser–Trelat syndrome. Clinical case. MD-Onco 2022;2(4):27–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-27-33

## ВВЕДЕНИЕ

Себорейный кератоз – достаточно распространенная доброкачественная эпидермальная опухоль, которая может возникать на любом участке кожных покровов, за исключением ладоней, стоп и слизистых оболочек [1]. Наиболее часто заболевание развивается у лиц старше 40 лет, в равной степени проявляясь и у мужчин, и у женщин [2].

Себорейный кератоз может поражать область промежности и половых органов, но происходит это крайне редко, в связи с чем в специализированной литературе в настоящее время имеется очень мало информации по данной теме и представлены лишь отдельные клинические случаи [1, 3, 4]. В описанных случаях себорейный кератоз мог сопровождаться злокачественными заболеваниями, что позволяет отнести такие случаи к проявлениям паранеопластического процесса. Одним из таких проявлений является синдром Лезера–Трела [5, 6].

В представленном клиническом наблюдении описывается подход к лечению гигантской опухоли перианальной кожи с переходом на анодерму, являющейся предиктором аденокарциномы желудка. Демонстрируется сложность дифференциальной диагностики гигантского себорейного кератоза, протекающего под маской гигантской опухоли Бушке–Левенштейна, на дооперационном этапе.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Пациент К., 58 лет, в феврале 2022 г. обратился в Клинический госпиталь «Лапино» с жалобами на наличие бородавчатых образований в перианальной области, боли и зуд в промежности, трудности в подержании гигиены области промежности.**

Со слов пациента первые признаки заболевания отметил около 20 лет назад, однако за медицинской помощью не обращался. С течением времени образования в перианальной области стали увеличиваться в размере и в результате приобрели сливной характер. Наиболее интенсивный рост отмечался в течение последнего года. Пациент обратился к хирургу по месту жительства. Выполнены биопсия образования и соскоб для анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ).

**Морфологическое заключение:** мелкие фрагменты образования без подлежащих тканей, представленные сосочковыми комплексами, покрытыми многослойным плоским эпителием с базальноклеточной пролиферацией, утолщенным мальпигиевым слоем и очаговым гиперкератозом. Гистологическая картина с учетом локализации поражения может соответствовать кондиломе. Диагностический субстрат скудный, для уточнения диагноза необходимо предоставить материал большего объема.

При ПЦР-анализе на ВПЧ типов 6, 11, 44: ДНК вирусов не обнаружена.

Для дальнейшей диагностики и определения тактики лечения пациент был направлен в Клинический госпиталь «Лапино».

**Status localis:** в перианальной области определяются сливные веррукозные разрастания размерами 10 × 15 см в диаметре с распространением на переходную зону анального канала (рис. 1). При пальцевом исследовании тонус сфинктера удовлетворительный, в анальном канале – проসовидные высыпания.



Рис. 1. Опухоль перианальной области при местном осмотре  
Fig. 1. Tumor of the perianal area during local exam

В рамках предоперационного обследования пациенту было рекомендовано выполнение эзофагогастродуоденоскопии. При выполнении эзофагогастродуоденоскопии по месту жительства: на уровне нижней трети тела желудка по большой кривизне визуализируется участок дефекта размерами 45–50 мм в диаметре (взята биопсия).

**Гистологическое исследование:** плохо связанная карцинома желудка.

По данным КТ брюшной полости: картина опухоли тела желудка на уровне большой кривизны с вовлечением в процесс всех слоев стенки желудка, брюшной и забрюшинной лимфаденопатии.

По результатам колоноскопии данных, подтверждающих патологические образования прямой и ободочной кишки, не получено.

По результатам сбора анамнеза жизни – наследственность не отягощена.

Случай обсужден на онкологическом консилиуме: учитывая верифицированный рак желудка и наличие гигантских остроконечных кондилом Бушке–Левенштейна с распространением на кожу перианальной области, решено выполнить иссечение кондилом и диагностическую лапароскопию. Пациент госпитализирован

в стационар для выполнения планового хирургического вмешательства.

В плановом порядке выполнена сочетанная операция в объеме: диагностическая лапароскопия, смыв с брюшной полости, эксцизионная биопсия лимфатических узлов желудка. Иссечение гигантской кондиломы перипростальной области с V-Y-пластикой промежностной раны.

**Особенности хирургического лечения.** Первым этапом выполнена стандартная диагностическая лапароскопия, взяты смывы с брюшной полости, проведена эксцизионная биопсия лимфатических узлов желудка.

Вторым этапом осуществлено симультанное иссечение гигантской кондиломы перипростальной области. Из промежностного доступа выполнен циркулярный разрез кожи вокруг опухоли с отступом 1 см от ее края в пределах неизменных тканей. Кожный лоскут с опухолью (диаметром около 12 см) при помощи монополярного коагулятора выделен из окружающих тканей до уровня переходной зоны анального канала, где был пересечен (рис. 2, а). Опухоль удалена единым блоком и отправлена на патоморфологическое исследование (рис. 3). Учитывая образовавшийся большой дефект промежности, выполнена двусторонняя

V-Y-пластика. Проведены выделение и мобилизация треугольных лоскутов (рис. 2, б) с моделированием медиальных краев лоскутов и формированием циркулярного шва с анальным каналом (рис. 2, в). По окончании оперативного вмешательства цвет лоскута идентичен окружающим кожным покровам (рис. 2, г).

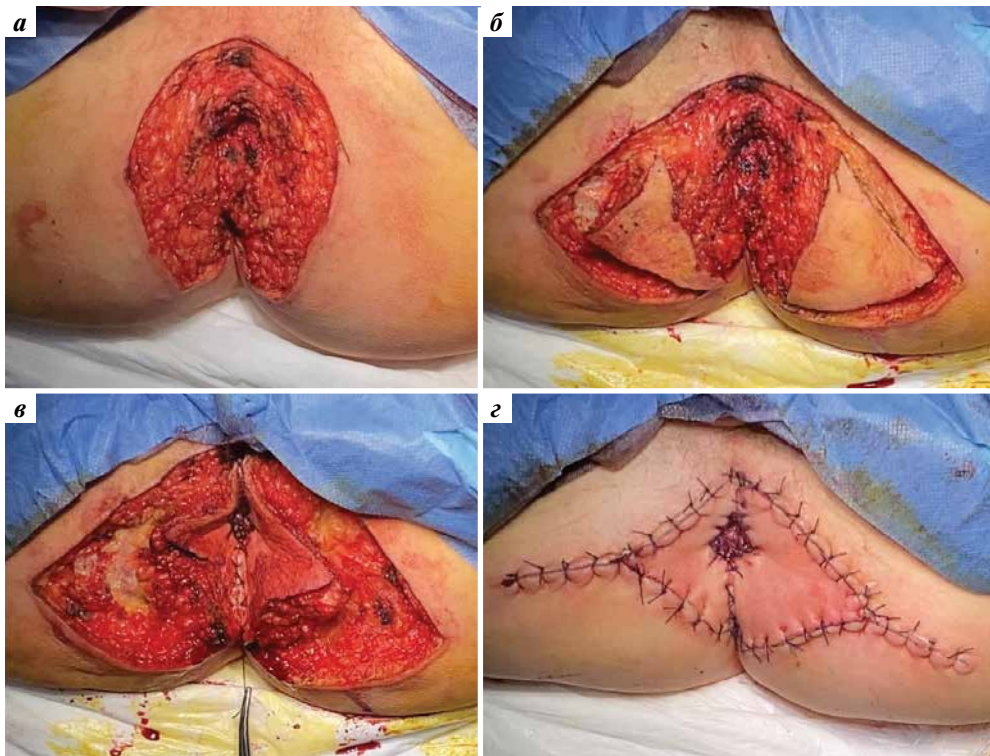
**Патогистологическое заключение.** Макроскопическое описание:

1) лоскут кожи 10,0 × 11,0 см с бугристой опухолью размерами 19,0 × 9,0 × 5,0 см, телесного цвета (см. рис. 3);

2) лимфатические узлы максимальным размером 5 мм. Микроскопическое описание:

1) опухоль кожи представлена базалоидными кератиноцитами с минимальным ядерным полиморфизмом, с единичными митозами, без расположения клеток в виде частокла по их периферии. Отмечаются формирование роговых кист и акантоз. Резекция в пределах неизменных тканей (рис. 4). Заключение: гигантский перипростальный себорейный кератоз. Хирургические края отрицательные;

2) в 6 обнаруженных и исследованных лимфатических узлах выявлены метастазы опухоли, гистологическое строение которой соответствует плохо связанной карциноме желудка.



**Рис. 2.** Этапы операции по удалению опухоли перипростальной области: а – послеоперационная рана после удаления опухоли; б – мобилизованные треугольные кожные лоскуты; в – лоскуты после моделирования швов с анальным каналом; г – окончательный вид раны после V-Y-пластики

**Fig. 2.** Stages of surgery for removal of tumor of the perianal area: а – postoperative wound after tumor removal; б – mobilized triangular skin flaps; в – skin flaps after modeling of sutures with the anal canal; г – final wound after V-Y plasty



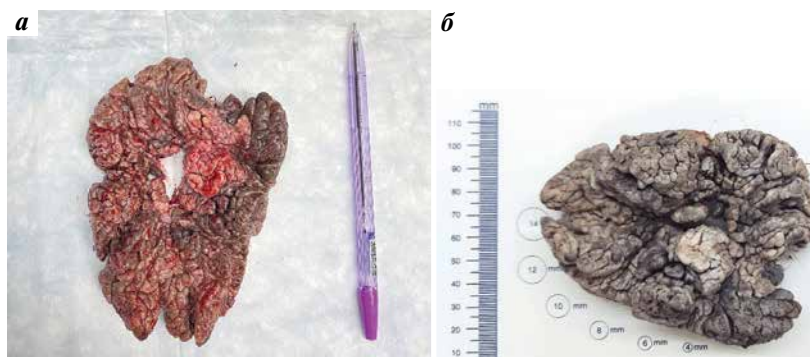


Рис. 3. Удаленная опухоль перианальной области: а – интраоперационная фотография; б – фиксированный макропрепарат  
Fig. 3. Removed tumor of the perianal area: a – intraoperative foto; б – fixed gross specimen

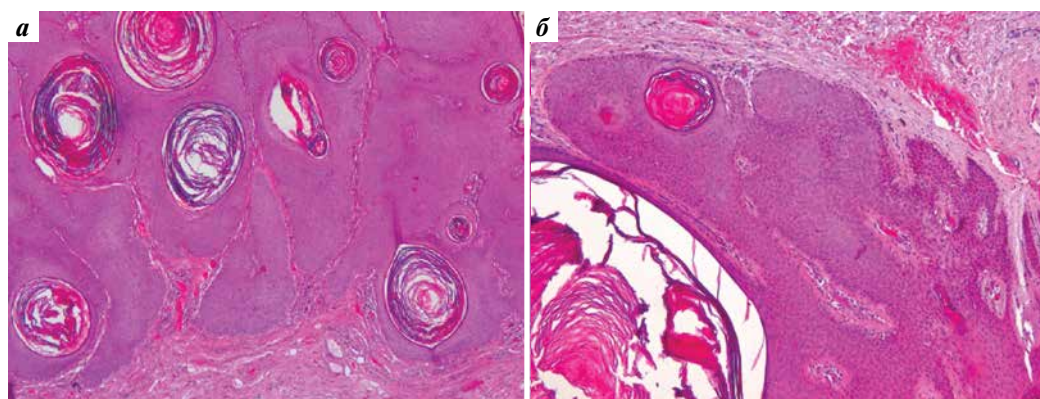


Рис. 4. Микроскопическое исследование удаленной опухоли перианальной области (окраска гематоксилином и эозином): а –  $\times 100$ ; б –  $\times 200$   
Fig. 4. Microscopic examination of the removed tumor of the perianal area (stainig with hematoxylin and eosin): а –  $\times 100$ ; б –  $\times 200$

При цитологическом исследовании смывов из брюшной полости: форменные элементы крови, клетки мезотелия обычного строения, без атипии. Клеток новообразования в пределах исследованного материала не найдено. Достоверных признаков опухолевого роста в пределах исследованного материала не найдено.

Таким образом, предоперационный диагноз гигантской остроконечной кондиломы Бушке–Левенштейна после патогистологического исследования был изменен на диагноз: гигантский перианальный себорейный кератоз, рак тела и проксимального отдела желудка cT4aN2M0, III стадия. С учетом данных анамнеза заболевания после получения патогистологического исследования у пациента был заподозрен редкий синдром Лезера–Трела.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Послеоперационные раны заживали первичным натяжением, без признаков воспаления и инфильтрации. На 4-е сутки пациент в удовлетво-

рительном состоянии был выписан для продолжения лечения в амбулаторных условиях. Даны рекомендации о наблюдении раны у хирурга по месту жительства с последующим контрольным осмотром в Клиническом госпитале «Лапино» через 7 дней после выписки. Однако рекомендации, данные при выписке, были нарушены: по месту жительства сняты швы на 9-е сутки после операции; сам больной не соблюдал ограничение физических нагрузок. На контрольный осмотр пациент обратился лишь спустя 21 день, при этом предъявлял жалобы на расхождение краев раны.

**Status localis:** в области углов ран отмечается расхождение кожных краев, заживление ран в этой области вторичным натяжением (рис. 5). При пальцевом осмотре отмечается некоторое сужение в области заднего прохода, пропускающее указательный палец.

Проведена перевязка: раны обработаны раствором антисептика; наложены асептические повязки. Даны рекомендации по дальнейшему консервативному лечению.



**Рис. 5.** Вид послеоперационной раны на 21-е сутки после операции

Fig. 5. Postoperative wound on day 21 after surgery

При контрольном осмотре на 35-е сутки после операции отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров раневых дефектов и их активной грануляции (рис. 6, а). При этом признаков инфекционно-воспалительных осложнений не наблюдалось. При осмотре на 56-е сутки отмечалось полное заживление раневого дефекта вторичным натяжением, признаки отграниченных жидкостных скоплений и свищевых ходов отсутствовали (рис. 6, б). Однако при пальцевом исследовании анального канала отмечалось его стойкое сужение (с трудом пропускающее кончик указательного пальца), потребовавшее нескольких сеансов бужирования с положительным эффектом.

Пациент проконсультирован химиотерапевтом; через месяц после диагностической лапароскопии, эксцизионной биопсии лимфатических узлов желудка, иссечения гигантской кератомы перианальной области

с V-Y-пластикой промежностной раны начато химиотерапевтическое лечение. Проведены 4 курса неоадъювантной полихимиотерапии по схеме FLOT. В последующем при контрольной компьютерной томографии брюшной полости на фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли желудка, а также размеров и количества регионарных лимфатических узлов.

Через 1 мес после окончания полихимиотерапии в плановом порядке выполнена операция в объеме гастрэктомии с D2-лимфодиссекцией. Послеоперационный период протекал без осложнений.

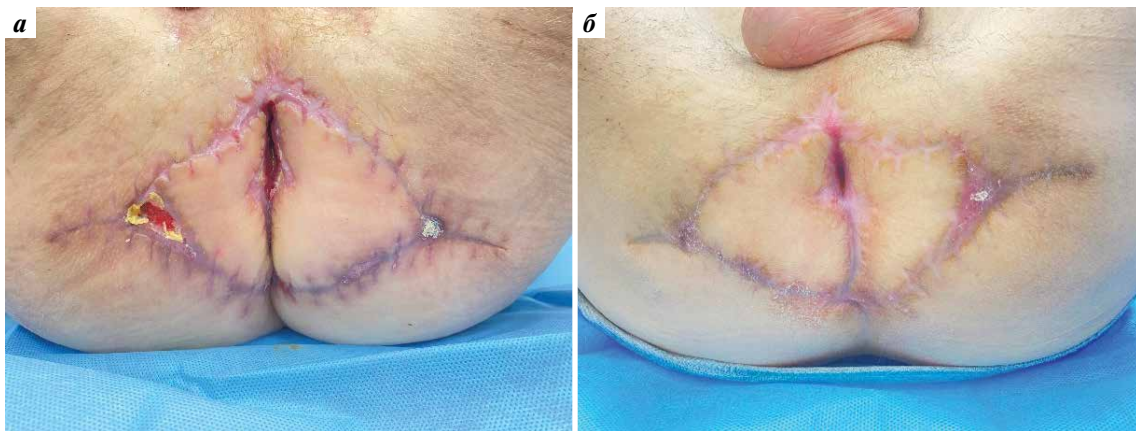
**Патогистологическое заключение:** дискогезивная аденокарцинома желудка с признаками лечебного патоморфоза TRG5 по Mandard (опухоль без признаков регрессии) на фоне лечения, инвазивным ростом через всю толщу стенки в припаянную прядь большого сальника, с метастазами в 34 из 36 регионарных лимфатических узлов. Края резекции интактны. урT4aN3b.

В послеоперационном периоде продолжена адъювантная полихимиотерапия по схеме FLOT: 4 курса. В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Себорейный кератоз является самым частым типом доброкачественных эпидермальных опухолей, распространенных среди людей среднего и пожилого возраста. Себорейный кератоз обычно наблюдается у пациентов старше 50 лет, и с возрастом его частота увеличивается, однако он может встречаться и у лиц молодого возраста. Распространенность среди мужчин и женщин практически одинакова. Чаше встречается в популяциях с более светлыми тонами кожи [7].

Себорейный кератоз вызван доброкачественной пролиферацией незрелых кератиноцитов, в резуль-



**Рис. 6.** Вид послеоперационной раны: а – на 35-е сутки; б – на 56-е сутки

Fig. 6. Postoperative wound: а – on day 35 after surgery; б – on day 56 after surgery

тате чего образуются хорошо разграниченные, круглые или овальные, плоской формы макулы. Они, как правило, медленно растут, могут увеличиваться в размерах с течением времени и редко разрешаются спонтанно [7].

Считается, что существует генетический субстрат для развития большого количества себорейных кератом. Точный патогенез этого состояния кожи в настоящее время неизвестен, но существует корреляция с рецептором фактора роста фибробластов (FGFR3) и онкогеном *PIK3CA* [8]. В небольшом числе случаев при ПЦР-исследовании кератом, особенно в области гениталий, обнаруживают ВПЧ [9], что зачастую затрудняет дифференциальную диагностику этого заболевания с гигантскими остроконечными кондиломами Бушке–Левенштейна.

В описанном клиническом случае при дооперационной диагностической биопсии с учетом локализации поражения был выставлен диагноз остроконечной кондиломы, которая имеет частичное гистологическое сходство с себорейным кератозом в виде экзофитного типа роста, папилломатоза, акантоза, плоскоэпителиальной пролиферации и ороговения. В контексте исследования мелких фрагментов данный диагноз был правомерен. Однако кондилома отличается выраженным папилломатозом за счет мальпигиевого слоя эпителия с его вакуолизацией и формированием остроконечных экзофитных образований, с минимальной базалоидной пролиферацией, а также удлинением эпителиальных гребешков. Формирования роговых кист в кондиломе не наблюдается. При исследовании всего операционного материала определялись все признаки себорейного кератоза [10]: опухоль имела широкое основание, проявлялась пролиферацией базалоидных клеток с минимальным ядерным полиморфизмом, выраженным гиперкератозом, как поверхностным, так и с формированием роговых кист. Койлоцитоз выявлен не был. Таким образом, установлен диагноз гигантского перианального себорейного кератоза.

Учитывая клиническую картину промежуточных образований, их гистологическую характеристику (удаленного операционного препарата) и выявленный у пациента рак желудка, нами был заподозрен синдром Лезера–Трела.

Синдром Лезера–Трела – факультативный паранеопластический дерматоз, характеризующийся внезапным появлением быстро увеличивающихся в размерах и количестве себорейных кератом [6, 11]. Одинаково часто может встречаться как у мужчин, так и у женщин, при этом у лиц старшего возраста

заболеваемость повышается, а средний возраст манифестации составляет примерно 61 год. [6]. Этиология и патогенез в настоящее время неизвестны. Синдром Лезера–Трела чаще всего ассоциирован с раком желудочно-кишечного тракта (до 50 %), реже – со злокачественными новообразованиями легких, молочной железы, предстательной железы, печени [6, 12].

Очаги себорейного кератоза располагаются в области спины и груди (76 %), на конечностях (38 %), лице (21 %), животе (15 %), шее (13 %), в подмышечных впадинах (6 %), паховых складках (3 %) [6]. Заболевание может проявляться как возникновением большого количества новых кератотических образований, так и усиленным ростом и увеличением в размерах уже имеющихся очагов [11]. Кожные проявления могут быть обнаружены за год до выявления злокачественного новообразования, которое нередко имеет агрессивное течение [11].

При выявлении синдрома Лезера–Трела основой лечения является ликвидация злокачественной опухоли, что приводит к разрешению ассоциированных себорейных кератом примерно у 50 % пациентов. В оставшихся случаях симптомные кератомы могут быть удалены как различными малоинвазивными методами, включая криотерапию, электродеструкцию, так и путем обширного иссечения пораженных участков кожи [3, 9, 11].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Лезера–Трела является паранеопластическим заболеванием. Зачастую, как в приведенном нами клиническом наблюдении, паранеопластические кератомы являются своеобразным сигналом наличия у пациента злокачественной опухоли, поскольку такие кератомы манифестируют до появления основных симптомов онкологического заболевания. При быстром возникновении множественных кератом или стремительном увеличении их размера следует заподозрить наличие злокачественного заболевания, при этом начать диагностический поиск предпочтительнее с органов желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время нет четких рекомендаций относительно тактики лечения себорейных кератом перианальной области. Как правило, при их небольших размерах предпочтение отдается малотравматичным методикам, однако при достижении этими образованиями достаточно крупных размеров приходится прибегать к их широкому иссечению с последующей кожной пластикой.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sudhakar N., Venkatesan S., Mohanasundari P.S. et al. Seborrheic keratosis over genitalia masquerading as Buschke Lowenstein tumor. *Ind J Sex Transm Dis AIDS* 2015;36(1):77–9. DOI: 10.4103/0253-7184.156736
2. Писклакова Т.П., Костенко Е.И., Телешева Л.Ф. Себорейный кератоз: клинические особенности и ассоциация с вирусом папилломы человека рода  $\beta$ . *Альманах клинической медицины* 2017;45(2):118–26. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-118-126  
Pisklakova T.P., Kostenko E.I., Telesheva L.F. Seborrheic keratosis: clinical characteristics and an association with the  $\beta$ -genus human papillomavirus. *Almanah klinicheskoy meditsiny = Almanac of clinical medicine* 2017;45(2):118–26. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-118-126
3. Salah B., Mahseeri M., Al-Ali Z. et al. Giant perianal Seborrheic keratosis: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2018;51:296–301. DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.09.001
4. Nath A.K., Kumari R., Rajesh G. et al. Giant seborrheic keratosis of the genitalia. *Indian J Dermatol* 2012;57(4):310–2. DOI: 10.4103/0019-5154.97681
5. Hafner C., Vogt T. [Seborrheic keratosis (In English, German)]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;8(6):664–77. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2008.06788.x
6. Rusak Y.E., Efanova E.N., Pavlova E.V. et al. Leser–Trélat syndrome in patients with melanoma. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2017;16(4):26–30. DOI: 10.17116/klinderma201716426-30
7. Greco M.J., Bhutta B.S. Seborrheic Keratosis. In: *Vulvar Disease: breaking the myths*. Ed. by J. Bornstein. 2022. P. 265–266.
8. Jackson J.M., Alexis A., Berman B. et al. Current understanding of seborrheic keratosis: prevalence, etiology, clinical presentation, diagnosis, and management. *J Drugs Dermatol* 2015;14(10):1119–25.
9. Seethalakshmi G.V., Venugopal S., Nanjappachetty G., Kannan G. Giant seborrheic keratosis of the genitalia with an unusual histopathological finding. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2017;38(2):176–9. DOI: 10.4103/ijstd.IJSTD\_95\_16
10. Александрова А.К., Смольяникова В.А. К вопросу о морфологических особенностях себорейного кератоза. *Клиническая и экспериментальная морфология* 2019;8(2):21–7. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-21-27  
Alexandrova A.K., Smolyannikova V.A. On the question of morphological features of seborrheic keratosis. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya = Clinical and Experimental Morphology* 2019;8(2):21–7. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-21-27
11. Bennett C.N., Schmieder G.J. Leser Trélat sign. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
12. Neverman E.M., Clary K. Leser–Trélat sign. *J Am Osteopath Assoc* 2014;114(7):593. DOI: 10.7556/jaoa.2014.119

## Вклад авторов

А.О. Расулов: внесение изменений и окончательное утверждение текста статьи;  
 А.Э. Куликов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
 Ж.М. Мадьяров, Ю.Э. Львова, Р.А. Расулов: обзор публикаций по теме статьи;  
 З.Р. Расулов: организация лечебного процесса;  
 Л.А. Шестакова: подготовка иллюстрационного материала;  
 А.Г. Жуков: подготовка иллюстрационного материала, обзор публикаций по теме статьи.

## Authors' contributions

A.O. Rasulov: amendments and final approval of the article;  
 A.E. Kulikov: review of publications on the topic of the article, article writing;  
 Zh.M. Magyarov, Yu.E. Lvova, R.A. Rasulov: review of publications on the topic of the article;  
 Z.R. Rasulov: organization of the treatment process;  
 L.A. Shestakova: preparation of illustrative material;  
 A.G. Zhukov: preparation of illustrative material, review of publications on the topic of the article.

## ORCID авторов / ORCID of authors

А.О. Расулов / A.O. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-5565-615X>  
 А.Э. Куликов / A.E. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-3024-9283>  
 Ж.М. Мадьяров / J.M. Madyarov: <https://orcid.org/0000-0001-9992-3822>  
 З.Р. Расулов / Z.R. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-2306-407X>  
 Л.А. Шестакова / L.A. Shestakova: <https://orcid.org/0000-0002-5298-8124>  
 А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>  
 Ю.Э. Львова / Yu.E. Lvova: <https://orcid.org/0000-0002-0210-3367>  
 Р.А. Расулов / R.A. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-7804-5335>

**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.** 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:** 31.10.2022. **Принята к публикации:** 28.11.2022.

**Article submitted:** 31.10.2022. **Accepted for publication:** 28.11.2022.



DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-34-40

# ПЕРВИЧНАЯ КОЖНАЯ ДИФФУЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА, ТИП «НИЖНИЕ КОНЕЧНОСТИ» (LEG TYPE), У ПАЦИЕНТКИ 80 ЛЕТ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.Е. Рябухина<sup>1</sup>, Ф.М. Аббасбейли<sup>1</sup>, О.Л. Тимофеева<sup>1</sup>, П.А. Зейналова<sup>1,2</sup>, А.Г. Жуков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

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

**Контакты:** Юлия Евгеньевна Рябухина [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижние конечности», диагностируется в 20–25 % случаев всех первичных кожных В-клеточных лимфом, преимущественно у женщин пожилого возраста (старше 70 лет). Заболевание имеет агрессивное рецидивирующее течение и отличается от других вариантов худшим прогнозом. Стандартом противоопухолевой лекарственной терапии являются такие режимы, как R-CHOP и CHOP-подобные программы, включающие антибиотики антрациклинового ряда. Применение этих программ может ограничивать наличие сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний.

Из-за ограниченного выбора комбинаций противоопухолевых агентов, небольшой частоты выявления данного иммуноморфологического варианта лимфопролиферативного заболевания и отсутствия единого алгоритма лекарственной терапии каждое клиническое наблюдение вызывает несомненный интерес.

В представленном клиническом наблюдении пациентке 80 лет с первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, тип «нижние конечности», и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы было проведено 2 курса лекарственной терапии в режиме R-CVP без антрациклинов. Достигнут выраженный противоопухолевый клинический эффект в виде полной регрессии опухоли. Лечение не сопровождалось развитием значимой токсичности, что позволило продолжить терапию в полном объеме.

**Ключевые слова:** первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижние конечности», противоопухолевая лекарственная терапия, антибиотики антрациклинового ряда, кардиотоксичность, режим R-CVP

**Для цитирования:** Рябухина Ю.Е., Аббасбейли Ф.М., Тимофеева О.Л. и др. Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип «нижние конечности» (leg type), у пациентки 80 лет. Клиническое наблюдение. MD-ONCO 2022;2(4):34–40. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-34-40

## PRIMARY CUTANEOUS DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, LEG TYPE, IN AN 80-YEAR-OLD FEMALE PATIENT. CLINICAL CASE

Yu.E. Ryabukhina<sup>1</sup>, F.M. Abbasbeyli<sup>1</sup>, O.L. Timofeeva<sup>1</sup>, P.A. Zeynalova<sup>1,2</sup>, A.G. Zhukov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

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

**Contacts:** Yulia Evgenyevna Ryabukhina [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, is diagnosed in 20–25 % cases of all primary cutaneous B-cell lymphomas, primarily in elderly women (older than 70 years). The disease has aggressive recurrent progression and worse prognosis than other variants. The standard antitumor drug therapy are such regimens as R-CHOP and CHOP-like programs including anthracycline antibiotics. Use of these programs can be limited by the presence of cardiovascular and other concomitant disorders.

Due to the limited variety of combinations of antitumor agents, low frequency of diagnosis of this immunomorphological variant of lymphoproliferative disease and absence of a single algorithm of drug therapy, every clinical case is interesting and informative.

In the presented clinical case, an 80-year-old female patient with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, and concomitant pathology of the cardiovascular system underwent 2 courses of R-CVP regimen drug therapy without anthracyclines. A significant antitumor clinical effect was achieved in the form of complete tumor regression. Treatment was not accompanied by significant toxicity which allowed to complete therapy.

**Keywords:** primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, antitumor drug therapy, anthracycline antibiotics, cardiotoxicity, R-CVP regimen

**For citation:** Ryabukhina Yu.E., Abbasbeyli F.M., Timofeeva O.L. et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in an 80-year-old female patient. Clinical case. MD-Onco 2022;2(4):34–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-34-40

## ВВЕДЕНИЕ

Среди лимфопролиферативных заболеваний с первичным вовлечением кожи частота встречаемости В-клеточных лимфом составляет около 25 %. К первичным кожным В-клеточным лимфомам (ПКВКЛ) относят: первичную кожную диффузную В-крупноклеточную лимфому, тип «нижние конечности» (ПКДВККЛ leg type), лимфому маргинальной зоны и первичную фолликулярную лимфому [1]. Все иммуноморфологические варианты ПКВКЛ имеют отличающиеся друг от друга клиническую картину, подходы к терапии и прогноз [2].

Составляя около 4 % всех вариантов кожных лимфом и 20 % случаев ПКВКЛ, ПКДВККЛ leg type наиболее часто развиваются у женщин старше 70 лет и имеют агрессивное рецидивирующее течение. Клиническая картина характеризуется быстро увеличивающимися в размерах пятнами, бляшками и узелками на коже в области нижних конечностей, образующими опухолевые узлы. ПКДВККЛ leg type отличается от других типов худшим прогнозом – 5-летняя общая выживаемость составляет менее 60 % [3, 4].

В лечении больных с локальными стадиями ПКДВККЛ leg type или при наличии сопутствующих заболеваний, не позволяющих выполнять системное лекарственное воздействие на опухоль, применяется лучевая терапия. При этом в 60–65 % случаев возникают рецидивы [3].

Стандартом противоопухолевой лекарственной терапии являются такие режимы, как R-СНОР и СНОР-подобные программы, однако их использование может лимитировать наличие сопутствующей патологии, в частности кардиальной [5, 6]. В таких ситуациях исследователями рекомендуется редуцировать дозы применяемых в этих программах противоопухолевых агентов [6] или использовать липосомальный доксорубицин с целью улучшения профиля токсичности [7]. В одном из исследований F. Grange и соавт. [8] показали увеличение 5-летней выживаемости пациентов с 38 до 74 % при добавлении в режимы противоопухолевой лекарственной терапии ритуксимаба. При этом различий в частоте общей выживаемости между группой пациентов, получавших ритуксимабсодержащую терапию с антрациклинами, и группой, в которой эти противоопухолевые агенты отсутствовали, отмечено не было.

Выбор программы лекарственной терапии при рецидиве или рефрактерном течении ПКДВККЛ leg type также затруднен, во многом за счет наличия сопутствующих заболеваний.

В некоторых исследованиях показана эффективность иммуномодулятора леналидомида и ингибитора тирозинкиназы Брутона – ибрутиниба [9, 10], а также ингибиторов иммунных контрольных точек (пембролизумаба) [11]. В одном из исследований C. Di Raimondo и соавт. [12] продемонстрировали эффективность комбинации ритуксимаба, леналидомида и пембролизумаба в лечении рефрактерной ПКДВККЛ leg type.

Отсутствие единого алгоритма лекарственной терапии ПКДВККЛ leg type, во многом обусловленное ограниченным выбором комбинаций противоопухолевых агентов, а также небольшая частота выявления данного иммуноморфологического варианта лимфопролиферативного заболевания вызывают несомненный интерес к каждому клиническому наблюдению.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Пациентка Л., 80 лет,** обратилась за консультацией гематолога в Клиническую больницу «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» в сентябре 2022 г. с жалобами на наличие опухоли на медиальной поверхности правого коленного сустава, которая появилась около 2 мес назад и прогрессивно увеличивалась в размерах.

При осмотре пациентки обращало на себя внимание наличие опухолевого образования на медиальной поверхности правого коленного сустава, с четкими неровными контурами, размерами 50 × 60 × 75 мм. В центре наблюдался язвенный дефект, дно которого покрывали вялые грануляции (рис. 1).



**Рис. 1.** Опухоль на медиальной поверхности правого коленного сустава размерами 50 × 60 × 75 мм

**Fig. 1.** Tumor on the medial surface of the right knee joint, size 50 × 60 × 75 mm

При обследовании в клиническом анализе крови патологических изменений не выявлено: гемоглобин – 139 г/л, лейкоциты –  $7 \times 10^9$ /л, тромбоциты –  $254 \times 10^9$ /л.

По данным компьютерной томографии правого коленного сустава: в мягких тканях на уровне сустава медиально визуализируется образование размерами  $62 \times 40 \times 52$  мм с четкими контурами. Кости, образующие правый коленный сустав, имеют обычную конфигурацию и расположены правильно, с наличием заострений за счет краевых костных разрастаний, определяемых также по контуру сустава (рис. 2).

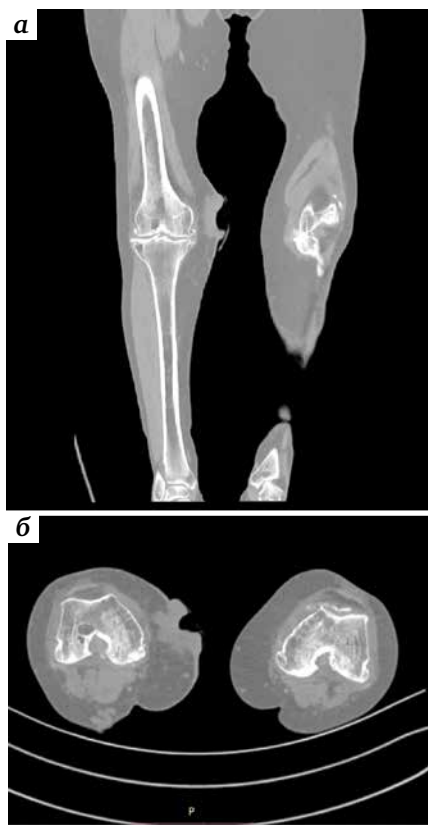


Рис. 2. Компьютерные томограммы правого коленного сустава. Образование в мягких тканях размерами  $62 \times 40 \times 52$  мм с четкими контурами

Fig. 2. Computed tomography images of the right knee joint. Lesion in the soft tissues, size  $62 \times 40 \times 52$  mm with sharp outline

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, а также ультразвукового исследования периферических лимфатических узлов изменений, характерных для опухолевого процесса, выявлено не было.

Из сопутствующих заболеваний обращало на себя внимание наличие артериальной гипертензии II стадии с риском развития сердечно-сосудистых осложнений 3.

Больной выполнена биопсия опухоли. При гистологическом исследовании (рис. 3) выявлен диффузный

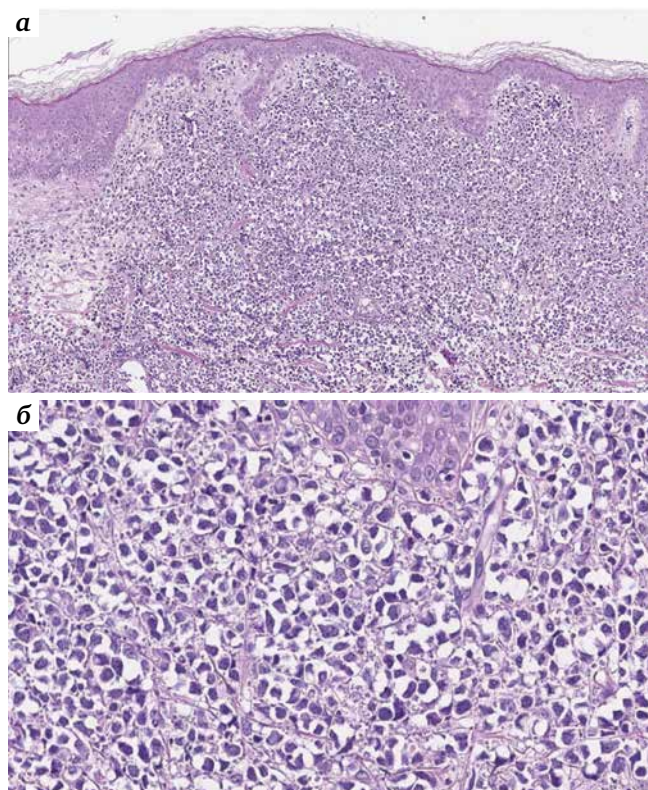


Рис. 3. Гистологическое исследование биоптата (окраска гематоксилином и эозином): а – кожа с истонченным эпидермисом и дермальным диффузным лимфоидным инфильтратом ( $\times 100$ ); б – клетки среднего и крупного размеров с полиморфными ядрами и 1–3 ядрышками у кариолеммы или 1 ядрышком, расположенным центрально ( $\times 400$ )

Fig. 3. Histological examination of the biopsy sample (hematoxylin and eosin staining): а – skin with thinned epidermis and dermal diffuse lymphoid infiltrate ( $\times 100$ ); б – intermediate and large cells with polymorphic nuclei and 1–3 nucleoli near the karyolemma or one central nucleolus ( $\times 400$ )

лимфоидный пролиферат, преимущественно из среднего и крупного размера клеток с округло-овальными и неправильной формы полиморфными ядрами, в некоторых из них имеются бластоидная структура хроматина, 1 крупное ядрышко, расположенное центрально, либо 1–3 ядрышка, расположенных около кариолеммы. Эпидермотропизм не выявлен. Обнаруживаются апоптотические тельца. Выявленные изменения имеют сходство с так называемой картиной «звездного неба».

При последующем иммуногистохимическом исследовании (рис. 4) выявлено, что клетки опухолевого пролиферата экспрессируют CD20 (диффузное выраженное мембранное окрашивание), BCL-6 (вариабельное ядерное окрашивание), BCL-2 (диффузное выраженное мембранно-цитоплазматическое окрашивание), MUM1 (диффузное выраженное ядерное окрашивание) и с-Мус (диффузное выраженное ядерное окрашивание 90 % клеток). Индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет 100 %. Опухолевые клетки не экспрессируют CD10, CD3, TdT, MCK.



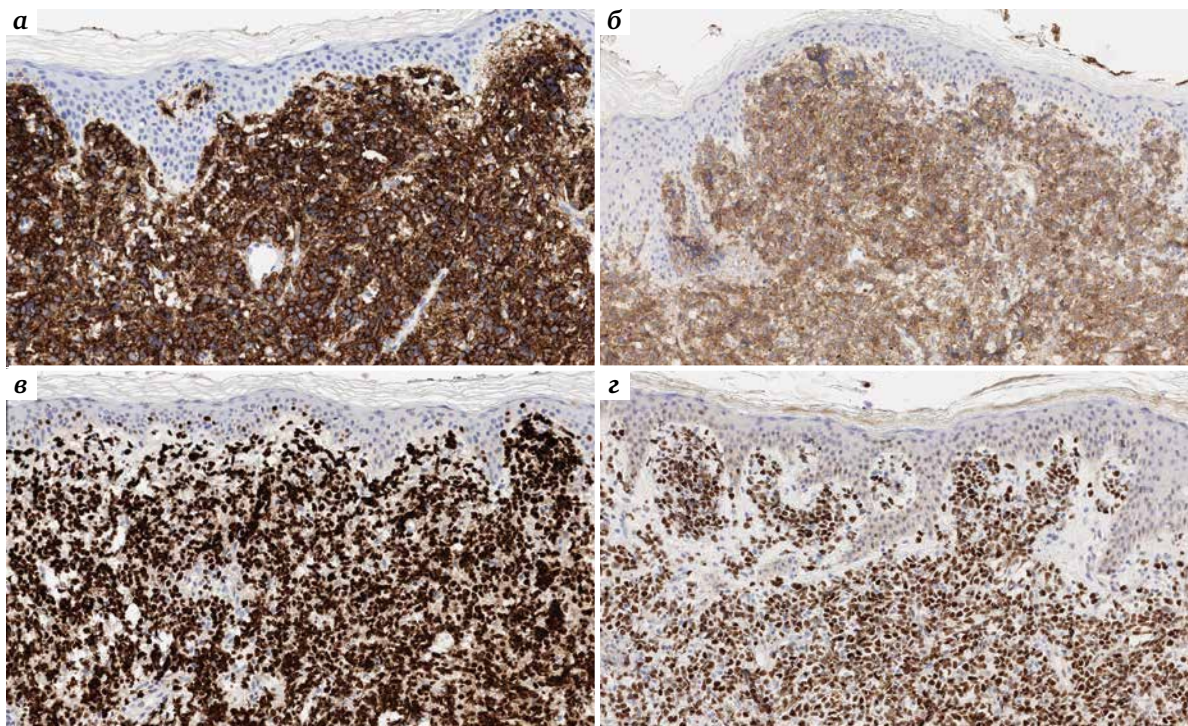


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование ( $\times 200$ ): а – диффузная выраженная мембранная экспрессия CD20; б – диффузная выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия BCL-2; в – индекс пролиферативной активности (Ki-67) 100 %; г – экспрессия c-Myc

Fig. 4. Immunohistochemical examination ( $\times 200$ ): а – significant diffuse membrane CD20 expression (200); б – significant diffuse membrane and cytoplasmic Bcl-2 expression; в – proliferative activity index (Ki-67) 100 %; г – c-Myc expression

**Заключение:** гистологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфоме с поражением нижних конечностей (leg type).

Таким образом, на основании проведенного комплексного обследования был установлен диагноз: ПКДВККЛ leg type с вовлечением мягких тканей правого коленного сустава, IA стадия.

Учитывая возраст пациентки, а также наличие сопутствующих заболеваний, применение антрациклинсодержащих программ повышало риск дальнейшего нарушения функций сердечно-сосудистой системы.

Согласно Российским клиническим рекомендациям в отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» с сентября по октябрь 2022 г. было проведено 2 курса противоопухолевой лекарственной терапии в режиме R-CVP (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день, циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно во 2-й день, винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно во 2-й день, преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь со 2-го по 6-й дни). Перерыв между курсами – 21 день.

На фоне проводимой терапии отмечен выраженный положительный противоопухолевый клинический эффект в виде полной регрессии опухолевого образования на медиальной поверхности правого коленного сустава и закрытия язвенного дефекта (рис. 5).



Рис. 5. Вид опухоли после 2 курсов противоопухолевой лекарственной терапии в режиме R-CVP. Полная регрессия опухоли. Стадия эпителизации раны

Fig. 5. Tumor after 2 courses of R-CVP regimen antitumor drug therapy. Complete regression of the tumor. Wound epithelialization stage

Значимых побочных эффектов зафиксировано не было. Единственным осложнением явилась периферическая полинейропатия I степени. Индуцированная миелосупрессия отсутствовала.



*В настоящее время лечение продолжено. После окончания 6-го курса в режиме R-CVP планируется выполнение контрольного обследования, включая магнитно-резонансную томографию правого коленного сустава и позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией.*

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Первичные кожные В-клеточные лимфомы по сравнению с нодальными В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями имеют различные биологические и клинические признаки. Среди ПКВКЛ выделяют иммуноморфологические варианты как с индолентным течением, так и агрессивные с плохим прогнозом.

В ряде исследований показано сходство в фенотипах между ПКДВККЛ leg type и диффузной В-крупноклеточной лимфомой, ABC-тип (ДВККЛ, ABC-тип) [13]. Рearранжировки гена *c-myc*, а также особенности микроокружения опухоли обуславливают плохой прогноз [14–16].

Вероятно, ввиду небольшой частоты выявления ПКДВККЛ leg type и отсутствия рандомизированных проспективных исследований единый алгоритм терапии отсутствует. В лечении пациентов с впервые выявленной ПКДВККЛ leg type применяют те же режимы противоопухолевого лекарственного воздействия, которые используются для терапии больных с ДВККЛ: R-СНОР и СНОР-подобные программы (включающие антибиотики антрациклинового ряда: доксорубин или адриабластин). При наличии у больных патологии сердечно-сосудистой системы использование этих режимов вызывает сомнения в связи с повышенным риском развития кардиотоксичности. Кумулятивная дозозависимая сердечная токсичность наряду с миелосупрессией и желудочно-кишечной токсичностью является важным побочным эффектом и может приводить к появлению тяжелой кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности. Риск развития хронической сердечной недостаточности повышается с увеличением возраста пациентов, количества выполненных циклов химиотерапии, а также зависит от уже имеющихся кардиальных и других сопутствующих заболеваний (например, таких, как сахарный диабет и гипертоническая болезнь) [17]. В связи с этим выбор программы противоопухолевой лекарственной терапии у пожилых пациентов с впервые выявленной ПКДВККЛ leg type нередко является сложным.

В исследовании, проведенном D.L. Hershman и соавт. [18] и включившем 9500 пациентов с впервые выявленной ДВККЛ, риск развития хронической сердечной недостаточности увеличивался на 29 % с каждым последующим введением доксорубина. При этом статистически значимо чаще хроническая

сердечная недостаточность развивалась у пациентов с гипертонической болезнью.

Показано, что не только сердечно-сосудистая патология, но и наличие других сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые выявленной ДВККЛ, получающих СНОР-подобные режимы лекарственной терапии, являются независимыми прогностическими факторами ухудшения общей выживаемости. Во многом это обусловлено интенсивностью проводимого лечения и развитием токсичности III–IV степени (преимущественно фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений). Так, в исследовании, проведенном A. Wieringa и соавт. [19], из 154 пациентов старше 70 лет токсичность III–IV степени была зафиксирована у 53 % больных. При этом фебрильная нейтропения отмечалась в 27 % случаев, а инфекционные осложнения – в 23 % случаев.

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям, одним из используемых режимов лекарственной противоопухолевой терапии является программа R-CVP (ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, преднизолон), не содержащая антибиотики антрациклинового ряда.

В исследование K. Laribi и соавт. [20] было включено 43 пациента в возрасте 80–93 лет с впервые выявленной ДВККЛ и сопутствующими заболеваниями. У 12 из 43 пациентов на момент начала противоопухолевой терапии наблюдалась низкая фракция выброса левого желудочка, у 23 пациентов – нарушение почечно-выделительной функции (снижение клиренса креатинина), в 7 % случаев – нарушение функции печени. У 30 (70 %) из 43 пациентов было выявлено более чем одно сопутствующее заболевание. У 18 (43 %) из 43 пациентов статус работоспособности составил 3 балла по шкале ECOG. Все пациенты получили от 6 до 8 циклов противоопухолевой лекарственной терапии в режиме R-CVP. Общий ответ был достигнут у 58 % пациентов. Медиана общей выживаемости составила 26,4 мес, а выживаемости без прогрессирования – 11,2 мес.

В представленном нами наблюдении у пациентки 80 лет на момент начала лекарственной противоопухолевой терапии обращало на себя внимание наличие артериальной гипертензии II стадии с риском развития сердечно-сосудистых осложнений 3. В связи с этим, а также на основании результатов ранее проведенных исследований, выбор был сделан в пользу режима R-CVP. На фоне проводимого лечения не зафиксировано развития значимых побочных эффектов, за исключением токсической полинейропатии I степени, обусловленной применением винкристина. Это позволило соблюдать межкурсовый интервал и продолжить терапию, проводимую с выраженным положительным противоопухолевым клиническим эффектом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты пожилого возраста с впервые выявленной ДВККЛ и ПКДВККЛ leg type представляют собой гетерогенную группу. Их биологический возраст может отличаться от хронологического в силу сопутствующих заболеваний, социально-экономических условий, когнитивных и психологических факторов. Это необходимо учитывать при выборе программы противоопухолевой лекарственной терапии.

Проведение проспективных рандомизированных исследований позволит распределить пациентов в группы

риска по развитию того или иного индуцированного химиотерапией осложнения и осуществлять адекватный выбор режима противоопухолевого лекарственного лечения.

Достижение оптимального баланса между эффективностью и токсичностью у больных пожилого возраста может способствовать выполнению всей запланированной программы терапии и повышению общей выживаемости.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W. et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019;133(16):1703–14. DOI: 10.1182/blood-2018-11-881268
2. Al-Obaidi A., Parker N.A., Choucair K. et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: a case report. *Cureus* 2020;12(6):e8651. DOI 10.7759/cureus.8651
3. Lima M. Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment. *An Bras Dermatol* 2015;90(5):687–706. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20153638
4. Sokol L., Naghashpour M., Glass L.F. Primary cutaneous B-cell lymphomas: recent advances in diagnosis and management. *Cancer Control* 2012;19(3):236–44. DOI: 10.1177/107327481201900308
5. Coiffier B. When can R-CHOP not be used in an elderly patient? *Oncology (Williston Park)* 2013;27(2):146–8.
6. Guyot A., Ortonne N., Valeyrie-Allanore L., Bagot M. Combined treatment with rituximab and anthracycline-containing chemotherapy for primary cutaneous large B-cell lymphomas, leg type, in elderly patients. *Arch Dermatol* 2010;146(1):89–91. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.345
7. Pulini S., Rupoli S., Goteri G. et al. Efficacy and safety of pegylated liposomal doxorubicin in primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the commonly used therapies. *Eur J Haematol* 2009;92(3):184–93. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2008.01197.x
8. Grange F., Joly P., Barbe C. et al. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol* 2014;150(5):535–41. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.7452
9. Beylot-Barry M., Mermin D., Maillard A. et al. A single-arm phase II trial of lenalidomide in relapsing or refractory primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol* 2018;138(9):1982–9. DOI: 10.1016/j.jid.2018.03.1516
10. Gupta E., Accurso J., Sluzevich J. et al. Excellent outcome of immunomodulation or Bruton's tyrosine kinase inhibition in highly refractory primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Rare Tumors* 2015;7(4):164–6. DOI: 10.4081/rt.2015.6067
11. Menguy S., Prochazkova-Carlotti M., Beylot-Barry M. et al. PD-L1 and PD-L2 are differentially expressed by macrophages or tumor cells in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Am J Surg Pathol* 2018;42(3):326–34. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000983
12. Di Raimondo C., Abdulla F.R., Zain J. et al. Rituximab, lenalidomide and pembrolizumab in refractory primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Br J Haematol* 2019;187(3):e79–e82. DOI: 10.1111/bjh.16211
13. Tadiotto Cicogna G., Ferranti M., Lazzarotto A., Alaibac M. Biological approaches to aggressive cutaneous B-cell lymphomas. *Front Oncol* 2019;9:1–4. DOI: 10.3389/fonc.2019.01238
14. Mareschal S., Pham-Ledard A., Vially P.J. et al. Identification of somatic mutations in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type by massive parallel sequencing. *J Invest Dermatol* 2017;137(9):1984–94. DOI: 10.1016/j.jid.2017.04.010
15. Pham-Ledard A., Prochazkova-Carlotti M., Andrique L. et al. Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2014;27(3):402–11. DOI: 10.1038/modpathol.2013.156
16. Mitteldorf C., Berisha A., Pfaltz M. et al. Tumor microenvironment and checkpoint molecules in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma – new therapeutic targets. *Am J Surg Pathol* 2017;41(7):998–1004. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000851
17. Schmittlutz K., Marks R. Current treatment options for aggressive non-Hodgkin lymphoma in elderly and frail patients: practical considerations for the hematologist. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:2040620721996484. DOI: 10.1177/2040620721996484
18. Hershman D.L., McBride R.B., Eisenberger A. et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3159–65. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1242
19. Wieringa A., Boslooper K., Hoogendoorn M. et al. Comorbidity is an independent prognostic factor in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2014;165(4):489–96. DOI: 10.1111/bjh.12765
20. Laribi K., Denizon N., Bolle D. et al. R-CVP regimen is active in frail elderly patients aged 80 or over with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2016;95(10):1705–14. DOI: 10.1007/s00277-016-2768-x

**Вклад авторов**

Ю.Е. Рябухина: анализ публикаций по теме статьи, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, наблюдение пациента;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

**Authors' contributions**

Yu.E. Ryabukhina: analysis of publications on the topic of the article, performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, article writing;

F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: performing diagnostic procedures, patient observation;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;

A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>

**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.** Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 03.11.2022. **Принята к публикации:** 28.11.2022.

**Article submitted:** 03.11.2022. **Accepted for publication:** 28.11.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-41-45

# ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСОРАЛЬНОЙ МЕТОДИКИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЯЗЫКА: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

Г.Ф. Аллахвердиева, А.М. Мудунов, А.Ф. Бацев

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Гонча Фаридовна Аллахвердиева [goncha06@rambler.ru](mailto:goncha06@rambler.ru)

**Цель исследования** – оценить преимущества и недостатки трансоральной методики ультразвукового исследования (УЗИ) при раке языка.

**Материалы и методы.** УЗИ проведено 165 пациентам в возрасте от 15 до 85 лет со злокачественными образованиями подвижной части языка (74 (44,9 %) женщины, 91 (55,1%) мужчина).

Из 165 пациентов у 144 опухоль языка была первичной. Также в исследование был включен 21 (12,7 %) больной с рецидивной опухолью, которая клинически могла быть представлена как истинным рецидивом (возникновение опухоли через 6 мес и более после окончания лечения), так и продолженным ростом (возникновение опухоли менее чем через 6 мес после окончания лечения). В исследование вошли пациенты с категорией опухоли языка T1 – 50 (30,3 %) пациентов, T2 – 78 (47,3 %), T3 – 16,4 %, T4 – 6,1 %.

Использовались 3 вида доступа для визуализации опухоли языка: подчелюстной, трансоральный и трансбуккальный с применением стандартного линейного датчика (4–9 МГц) и интраоперационного линейного датчика (5–14 МГц).

Всего у 165 больных с опухолями языка было выполнено 147 (89,1 %) трансоральных УЗИ, 86 (52,1 %) УЗИ из подчелюстного доступа и 25 (15,2 %) – из трансбуккального доступа.

**Результаты.** Из 165 пациентов совпадение измерений протяженности по данным УЗИ и гистологического исследования, с учетом 15 % ошибки, выявлено у 142 (86,1 %) больных.

С увеличением толщины опухоли и, соответственно, критерия T отмечалось увеличение частоты совпадений измерений по данным УЗИ с данными гистологического исследования. Так, при категории T1 совпадение результатов измерений отмечено в 61,8 % случаев, при T2 – в 81,1 %, при T3 – в 93,8 %, а при T4 совпадения составили 100 %.

Частота совпадений в определении толщины опухоли языка при трансоральном доступе с данными гистологического исследования была достоверно выше, чем при подчелюстном доступе ( $p = 0,014$ ). Трансоральная методика исследования была точнее в измерении толщины первичных опухолей – 80,3 % совпадений, а при рецидивах совпадения составили лишь 33,3 %. Подчелюстной доступ при первичных опухолях показал точность измерений лишь в 67,6 %, а при рецидивах – в 58,3 %. Трансбуккальный доступ также показал более высокий результат в точности измерений толщины опухоли у первичных больных (70,0 %), чем при рецидивных опухолях (40,0 %).

**Заключение.** Применение трансоральной методики УЗИ достоверно улучшает клиническое стадирование опухоли языка на дооперационном этапе.

**Ключевые слова:** рак языка, трансоральное ультразвуковое исследование, толщина опухоли языка, глубина инвазии

**Для цитирования:** Аллахвердиева Г.Ф., Мудунов А.М., Бацев А.Ф. Применение трансоральной методики ультразвукового исследования при раке языка: преимущества и недостатки. MD-Оnco 2022;2(4):41–5. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-41-45

## USE OF TRANSORAL ULTRASONOGRAPHY TECHNIQUE IN TONGUE CANCER: ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

G.F. Allakhverdieva, A.M. Mudunov, A.F. Batsev

Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Goncha Faridovna Allakhverdieva [goncha06@rambler.ru](mailto:goncha06@rambler.ru)

**Aim.** To evaluate advantages and disadvantages of transoral ultrasonography (US) in tongue cancer.

**Materials and methods.** US was performed in 165 patients between the ages of 15 and 85 years with malignant tumors of the mobile tongue (74 (44.9 %) women, 91 (55.1 %) men).

Among 165 patients, 144 had primary tongue tumor. The study also included 21 (12.7 %) patients with recurrent tumor which clinically could be represented by a true recurrence (tumor development 6 months after the end of treatment) or by continued growth



(tumor development less than 6 months after the end of treatment). The study included patients with tongue tumors T1 – 50 (30.3 %) patients, T2 – 78 (47.3 %) patients, T3 – 16.4 % of patients, T4 – 6.1 % of patients.

Three types of approach to tongue tumor visualization were used: submandibular, transoral, and transbuccal with a standard linear transducer (4–9 MHz) and intraoperative linear transducer (5–14 MHz). In total in 165 patients with tongue tumors, 147 (89.1 %) transoral US, 86 (52.1 %) submandibular US and 25 (15.2 %) transbuccal US examinations were performed.

**Results.** Among 165 patients, agreement between the sizes measured using US and histological examination was observed in 142 (86.1 %) patients taking into account 15 % error.

With increasing tumor thickness and, correspondingly, T criterion, increased frequency of agreement between US data and histological data was observed. Thus, for T1 stage frequency of agreement with US data was observed in 61.8 % of cases, for T2 stage in 81.1 % of cases, for T3 stage in 93.8 %, and for T4 stage agreement was observed in 100 % of cases.

Frequency of agreement with histological data in evaluation of tongue tumor thickness for transoral approach was significantly higher than for submandibular approach ( $p = 0.014$ ). Transoral technique was more accurate for measurement of thickness of primary tumors – 80.3 % of results agreed with histological examination, and for recurrences frequency of agreement was only 33.3 %. Submandibular approach for primary tumors showed accurate measurements only in 67.6 % of cases, in recurrent tumors in 58.3 % of cases. Transbuccal approach also showed higher measurement accuracy for tumor thickness in primary patients (70.0 %) compared to recurrent tumors (40.0 %).

**Conclusion.** Use of transoral ultrasonography significantly improves clinical staging of tongue tumors at the preoperative stage.

**Keywords:** tongue cancer, transoral ultrasonography, tongue tumor thickness, invasion depth

**For citation:** G.F. Allakhverdieva, A.M. Mudunov, A.F. Batsev. Use of transoral ultrasonography technique in tongue cancer: Advantages and disadvantages. MD-Onco 2022;2(4):41–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-41-45

## ВВЕДЕНИЕ

Точная диагностика и выбор лечения больных с опухолями языка остаются актуальной проблемой для специалистов-онкологов во всем мире. С одной стороны, опухоль доступна для визуализации при обычном осмотре, установление диагноза не вызывает сложностей, с другой – выбор объема хирургического вмешательства и тактики лечения в целом вызывают много споров. Наиболее частым по локализации опухоли в пределах полости рта и ротоглотки является рак языка (частота – от 20 до 55 %) [1, 2].

Полость рта, язык являются функционально, социально и эстетически важной областью человеческого организма. Рак языка – агрессивная опухоль, быстро растущая и часто распространяющаяся на смежные анатомические области, склонная к массивному метастазированию в регионарные лимфатические узлы, при распространенных формах вызывающая тризм и выраженный болевой синдром. Однако сохранение качества жизни у таких пациентов является не менее важной задачей для онколога, чем сохранение принципов радикальности лечения. Это касается как объема хирургического вмешательства, так и доз, и режимов лучевой терапии.

В последние годы проведены многочисленные исследования, в которых доказана прямая зависимость метастатического поражения лимфатических узлов и выживаемости больных раком языка от глубины инвазии первичной опухоли. С увеличением толщины опухоли снижается общая выживаемость и увеличивается смертность. Таким образом, по данным литературы, принципиальное значение для прогноза заболевания имеет толщина опухоли [3–5].

Результатом многочисленных исследований, посвященных зависимости частоты возникновения регионарных метастазов, увеличения риска появления местных рецидивов и снижения выживаемости от толщины опухоли, явилась новая TNM-классификация 2017 г., в которой впервые при определении категории Т опухолей полости рта была учтена глубина инвазии. Так, опухоли с глубиной инвазии более 5 и 10 мм относят к категории Т2 и Т3 соответственно независимо от диаметра [6].

Поскольку наиболее частой формой роста рака языка является язвенно-инфильтративная, то термины «глубина инвазии» и «толщина опухоли» приобрели тождественное значение. Однако при опухолях языка с экзофитным типом роста, что характерно для более высокодифференцированных форм, толщина опухоли гораздо больше истинной инвазии ее в толщу мышцы языка и не ухудшает в целом прогноз. Таким образом, поиск диагностического метода, обладающего наиболее точной дооперационной оценкой толщины опухоли языка и глубины инвазии, приобрел значимость и актуальность.

Публикация S. Shintani и соавт. (1997) считается первым исследованием, где были проанализированы результаты трансорального ультразвукового исследования (УЗИ) рака языка [7]. После исследований S. Shintani и соавт. было проведено множество других, а K. Nulent и соавт. выполнили систематический обзор данных трансоральных УЗИ по измерению толщины опухоли полости рта за период 1997–2016 гг., который выявил значимую корреляцию между значениями толщины опухолей языка, полученными при трансоральном ультразвуковом и гистологи-

ческом исследовании (коэффициент корреляции Пирсона – 0,88 при  $p < 0,001$ ) [8].

При распространении опухоли за среднюю линию и поражении язычной артерии противоположной стороны исключается возможность проведения половинной глоссэктомии и возрастает риск нерадикальной операции. Таким образом, точное измерение глубины инвазии и толщины опухоли языка и, соответственно, определение четких границ и краев резекции при хирургическом лечении являются важным диагностическим этапом у больных раком языка. Наряду с диагностикой метастатического поражения лимфатических коллекторов шеи ультразвуковая томография с применением трансоральной методики в определении толщины опухоли приобрела актуальное значение при выборе объема хирургического лечения, режима адъювантной химиотерапии, при применении послеоперационной лучевой терапии, а также определении прогноза выживаемости [9–12].

В последние годы УЗИ превратилось в очень мощный диагностический инструмент, особенно при сканировании областей головы и шеи. Применение трансорального, трансщечного доступов осмотра полости рта и языка обеспечивает более высокое качество изображения с дифференциацией тканей, являясь неинвазивным и неионизирующим методом, с возможностью многократного применения.

**Цель исследования** – оценить преимущества и недостатки трансоральной методики УЗИ при раке языка.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено УЗИ 165 пациентам со злокачественными образованиями подвижной части языка в возрасте от 15 до 85 лет (женщины – 74 (44,9 %), мужчины – 91 (55,1 %)). Во всех случаях была выполнена гистологическая верификация диагноза. Опухоли языка были представлены плоскоклеточным орого-

вевающим и неороговевающим раком различной степени дифференцировки.

Наибольшую группу составили пациенты с опухолями, соответствующими категориям T2 (78 (47,3 %) больных) и T1 (50 (30,3 %) больных). Соответственно, на больных с категорией T3 и T4 пришлось 16,4 и 6,1 % случаев.

Также в исследование был включен 21 (12,7 %) больной с рецидивной опухолью, которая клинически могла быть представлена как истинным рецидивом (возникновение опухоли через 6 мес и более после окончания лечения), так и продолженным ростом (возникновение опухоли менее чем через 6 мес после окончания лечения).

Использовались 3 вида доступа для визуализации опухоли языка и полости рта – подчелюстной, трансоральный и трансбуккальный – с чередованием различных датчиков при разных доступах (рис. 1). Интраоперационный линейный датчик 14L5SP (5–14 МГц) применялся только при трансоральном доступе осмотра языка. Примеры ультразвуковых томограмм при трансоральном исследовании с применением стандартного линейного датчика (4–9 МГц) представлены на рис. 2, 3.

Всего у 165 больных с опухолями языка было выполнено 147 (89,1 %) трансоральных УЗИ, 86 (52,1 %) УЗИ из подчелюстного доступа и 25 (15,2 %) – из трансбуккального доступа.

Толщину опухоли по данным УЗИ сравнивали с данными гистологического исследования.

Из 165 больных лишь у 14 (8,5 %) пациентов опухоль имела экзофитную форму роста. Большинство случаев было представлено инфильтративно-язвенным и язвенным типами роста, что позволило считать толщину опухоли равной глубине инвазии в мышцу языка.

Определенная в качестве приемлемой погрешность измерения, при которой совпадение данных гистологического исследования и УЗИ считалось корректным,



**Рис. 1.** Ультразвуковые доступы: а – трансоральный доступ, интраоперационный линейный датчик (5–14 МГц); б – трансоральный доступ, стандартный линейный датчик (4–9 МГц); в – трансбуккальный доступ, стандартный линейный датчик (4–9 МГц); г – подчелюстной доступ, стандартный линейный датчик (4–9 МГц)

**Fig. 1.** Ultrasound approaches: а – transoral approach, intraoperative linear transducer (5–14 MHz); б – transoral approach, standard linear transducer (4–9 MHz); в – transbuccal approach, standard linear transducer (4–9 MHz); г – submandibular approach, standard linear transducer (4–9 MHz)

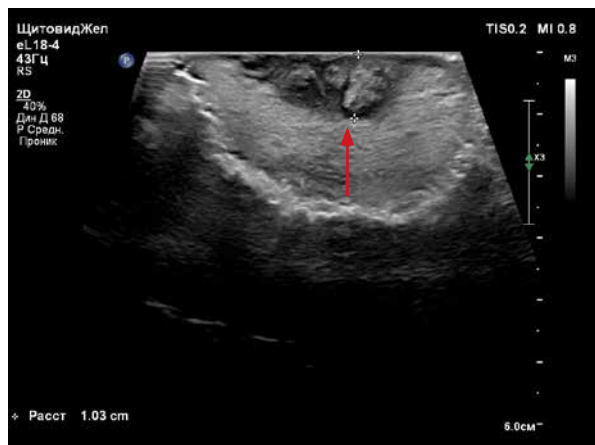


Рис. 2. Ультразвуковая томограмма, трансоральное исследование. Рак языка (T2), толщина опухоли – 1,0 см

Fig. 2. Ultrasound tomography, transoral examination. Tongue cancer (T2), tumor thickness is 1.0 cm

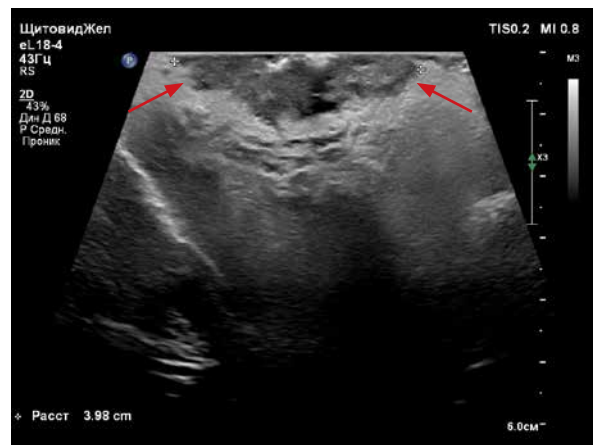


Рис. 3. Ультразвуковая томограмма, трансоральное исследование. Рак языка, протяженность опухоли – 3,9 см

Fig. 3. Ultrasound tomography, transoral examination. Tongue cancer, tumor length is 3.9 cm

составила 15 %. Процент ошибки рассчитывали как процент разности между результатом гистологического и ультразвукового измерений (всегда за 100 % принимали гистологическое значение; в анализе использовали модуль ошибки, выраженной в процентах).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено сравнение различных доступов и методик ультразвуковой томографии в определении точности измерений протяженности и толщины опухоли языка с данными гистологического исследования. Из 165 пациентов совпадение измерений протяженности по УЗИ и гистологии (с учетом 15 % ошибки) выявлено у 142 (86,1 %) больных.

Подчелюстной доступ УЗИ в измерении протяженности опухоли языка имел наибольшее число совпадений с гистологическим исследованием (77,9 %) при максимальном размере опухоли  $2,84 \pm 1,27$  см. Трансоральное исследование практически не уступало подчелюстному доступу (76,9 %) при максимальном размере опухоли  $2,22 \pm 1,06$  см.

Толщина опухоли языка при трансоральном УЗИ составила  $1,13 \pm 0,62$  см, при подчелюстном доступе осмотра –  $1,56 \pm 0,86$  см и при трансбуккальном доступе –  $0,88 \pm 0,40$  см.

Частота совпадений в определении толщины опухоли языка при трансоральном доступе в сравнении с гистологическим исследованием была достоверно выше, чем при подчелюстном доступе ( $p = 0,014$ ) [13].

При использовании всех методик и доступов УЗИ отмечалась тенденция к гипердиагностике в измерении толщины опухоли языка. Это было связано с наличием перифокальной инфильтрации вокруг опухоли, которая часто сопровождает опухолевые процессы

в ротовой полости. Наличие воспалительной инфильтрации вокруг опухоли констатируется в патоморфологических заключениях. С увеличением толщины опухоли и, соответственно, категории Т отмечалось увеличение частоты совпадений измерений по данным УЗИ с данными гистологического исследования. Так, при T1 частота совпадений данных УЗИ с результатами гистологического исследования составила 61,8 %, при T2 – 81,1 %, при T3 – 93,8 %, а при T4 совпадения составили 100 % [13].

Для «маленьких» опухолей (толщина 0–5 мм) погрешность измерения в 1 мм уже превышала допустимую ошибку в 15 %, которую мы выбрали одинаковой для всех групп. Таким образом, у 21 из 34 больных данные УЗИ совпадали полностью с результатами гистологического исследования в миллиметрах.

Трансоральная методика исследования была точнее в измерении толщины первичных опухолей – 80,3 % совпадений, а подчелюстной доступ при первичных опухолях показал точность лишь в 67,6 % случаев.

Точность трансоральной методики при рецидивах составила лишь 33,3 %, а при подчелюстном доступе была выше – 58,3 %. Вероятно, это было связано с тем, что у пациентов в группе с рецидивной опухолью языка чаще отмечался массивный опухолевый процесс с распространением на соседние анатомические структуры. Тризм и выраженный болевой синдром у таких пациентов затрудняют трансоральный доступ осмотра, а нередко делают его полностью невозможным. Трансбуккальный доступ также показал более высокий результат в точности измерений толщины опухоли у первичных больных (70,0 %), чем при рецидивных опухолях (40,0 %).

Таким образом, точность в определении толщины опухоли была достоверно выше у больных с первичным раком языка при трансоральной методике, а также в целом в общей группе, чем у пациентов с рецидивными опухолями.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение трансоральной методики УЗИ достоверно улучшает клиническое стадирование опухоли языка на дооперационном этапе.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siriwardena B.S., Tilakaratne A., Amaratunga E.A., Tilakaratne W.M. Demographic, etiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. *Oral Oncol* 2006;42(8):831–6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.12.001
2. 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
3. Pinto F.R., de Matos L.L., Palermo F.C. et al. Tumor thickness as an independent risk factor of early recurrence in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(6):1747–54. DOI: 10.1007/s00405-013-2704-9
4. Jatin Shah's head and neck, surgery and oncology. Ed. by J.P. Shah, S.G. Patel, B. Singh. Edinburgh: Mosby, 2007. 731 p.
5. Shiga K., Ogawa T., Sagai S. Management of the patients with early stage oral tongue cancers. *Tohoku J Exp Med* 2007;212(4):389–96. DOI: 10.1620/tjem.212.389
6. AJCC cancer staging manual. Ed. by M.B. Amin, S. Edge, F. Greene et al. Chicago: Springer, 2017.
7. Shintani S., Nakayama B., Matsuura H., Hasegawa Y. Intraoral ultrasonography is useful to evaluate tumor thickness in tongue carcinoma. *Am J Surg* 1997;173(4):345–7. DOI: 10.1016/S0002-9610(96)00395-9
8. Klein Nulent T.J.W., Noorlag R., Van Cann E.M. et al. Intraoral ultrasonography to measure tumor thickness of oral cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2018;77:29–36. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.12.007
9. Lodder W.L., Teertstra H.J., Tan I.B. et al. Tumor thickness in oral cancer using an intra-oral ultrasound probe. *Eur Radiol* 2011;21(1):98–106. DOI: 10.1007/s00330-010-1891-7
10. Mark Taylor S., Drover C., Maceachern R. et al. Is preoperative ultrasonography accurate in measuring tumor thickness and predicting the incidence of cervical metastasis in oral cancer? *Oral Oncol* 2009;46(1):38–41. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.10.005
11. Аллахвердиева Г.Ф., Синюкова Г.Т., Шолохов В.Н. и др. Сравнение различных методик ультразвукового исследования в определении толщины опухоли языка. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2018;2:75–86. Allahverdieva G.F., Sinyukova G.T., Sholokhov V.N. et al. Comparison of different ultrasound approaches in tongue tumor thickness determination. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics* 2018;2:75–86.
12. Yesuratnam A., Wiesenfeld D., Tsui A. et al. Preoperative evaluation of oral tongue squamous cell carcinoma with intraoral ultrasound and magnetic resonance imaging-comparison with histopathological tumor thickness and accuracy in guiding patient management. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43(7):787–94.
13. Аллахвердиева Г.Ф. Стратегия ультразвуковой диагностики при плоскоклеточном раке орофарингеальной области и гортани. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2020. Allahverdieva G.F. Strategy of ultrasound diagnostics in squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region and larynx. Abstract of a dissertation of doctor of medical sciences. Moscow, 2020. (In Russ.).

### Вклад авторов

Г.Ф. Аллахвердиева, А.М. Мудунов, А.Ф. Бацев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи.

### Authors' contributions

G.F. Allahverdieva, A.M. Mudunov, A.F. Batsev: development of research design, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing of the manuscript, final approval of the article.

### ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Ф. Аллахвердиева / G.F. Allahverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

А.Ф. Бацев / A.F. Batsev: <https://orcid.org/0000-0002-1794-7247>

### 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. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patients' rights. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 02.11.2022. Принята к публикации: 29.11.2022.

Article submitted: 02.11.2022. Accepted for publication: 29.11.2022.



DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-46-55

# МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

А.А. Королёва<sup>1</sup>, С.С. Герасимов<sup>1</sup>, Л.Н. Любченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

**Контакты:** Анна Анатольевна Королёва [anna.korolyova@hotmail.com](mailto:anna.korolyova@hotmail.com)

**Введение.** Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу и инфаркт миокарда занимают одно из первых мест среди причин послеоперационной летальности у больных злокачественными опухолями торакোабдоминальной локализации. В настоящее время не решен вопрос о роли молекулярно-генетических факторов сердечно-сосудистого риска в развитии данных осложнений.

**Цель исследования** – проанализировать влияние полиморфизмов генов системы гемостаза на развитие тромбоза коронарных артерий и артерий головного мозга у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 163 пациента, прооперированных в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2018–2019 гг. Две исследуемые группы составили пациенты с перенесенным инфарктом миокарда ( $n = 62$ ) и ишемическим инсультом ( $n = 24$ ) в периоперационном периоде или в анамнезе. Данные больных, в анамнезе которых были зафиксированы и инфаркт миокарда, и острое нарушение мозгового кровообращения ( $n = 4$ ), учтены в обеих группах. В контрольную группу ( $n = 81$ ) включены больные, у которых отсутствовала тяжелая сопутствующая сердечно-сосудистая патология, в том числе в семейном анамнезе. Молекулярно-генетическое исследование в целях определения полиморфизмов генов системы гемостаза выполнено в лаборатории клинической онкогенетики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с использованием реагентов «КардиоГенетика Тромбофилия» (НПО ДНК-Технология, Россия; РУ № ФСР 2010/08414 от 22.11.2016).

**Результаты.** У пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших инфаркт миокарда, в сравнении с больными без сердечно-сосудистой патологии определена статистически достоверная разница в частоте носительства гомозиготных вариантов генов FGB ( $\chi^2 = 8,18$ ,  $p = 0,005$ ), ITGA2 ( $\chi^2 = 9,48$ ,  $p = 0,003$ ), PAI-1 ( $\chi^2 = 4,45$ ,  $p = 0,035$ ), гетерозиготных форм генов F5 ( $\chi^2 = 4,0$ ,  $p = 0,046$ ), ITGA2 ( $\chi^2 = 14,72$ ,  $p < 0,001$ ), ITGB3 ( $\chi^2 = 4,28$ ,  $p = 0,039$ ), а также в общей частоте носительства генетических аберраций в указанных генах. В группе пациентов, перенесших ишемический инсульт, относительно контрольной группы определена статистически достоверная разница в частоте носительства гетерозиготного варианта мутации в гене F2 ( $\chi^2 = 6,881$ ,  $p = 0,009$ ), гомозиготной формы мутации гена ITGA2 ( $\chi^2 = 15,724$ ,  $p < 0,001$ ), гетерозиготного варианта мутации в гене ITGB3 ( $\chi^2 = 3,861$ ,  $p = 0,05$ ), а также в общей частоте носительства мутаций в указанных генах. Не получена достоверная разница в исследуемых и контрольной группах в отношении частоты носительства полиморфизмов G/A гена F7 (коагуляционный фактор VII) и G/T гена F13 (коагуляционный фактор XIII), ассоциированных с пониженным риском развития тромботических состояний. У всех пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и в 91,7 % случаев в генотипе пациентов, перенесших ишемический инсульт, отмечено несколько прокоагулянтных полиморфизмов, в контрольной группе данный показатель составил 53 %; разница в группах статистически достоверна ( $\chi^2 = 39,61$ ,  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 11,685$ ,  $p < 0,001$  соответственно).

**Заключение.** На основании полученных результатов молекулярно-генетического исследования факторов, ассоциированных с повышенным тромбогенным риском, выявлена статистически достоверная разница в частоте встречаемости полиморфных маркеров F5 G1691A, FGB G(-455)A, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C, PAI-1 4G(-675)5G у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших инфаркт миокарда, и F2 G20210A, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C у пациентов, перенесших ишемический инсульт, по сравнению с онкологическими больными без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Результаты проведенного исследования позволяют выделить группы онкологических пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде и предпринять дополнительные меры профилактики данных состояний.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов системы гемостаза, тромбофилия, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, молекулярно-генетический маркер

**Для цитирования:** Королёва А.А., Герасимов С.С., Любченко Л.Н. Молекулярно-генетические детерминанты артериального тромбоза у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. MD-Onco 2022;2(4):46–55. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-46-55

## MOLECULAR GENETIC DETERMINANTS OF ARTERIAL THROMBOSIS IN PATIENTS WITH THORACOABDOMINAL MALIGNANT TUMORS

A.A. Korolyova<sup>1</sup>, S.S. Gerasimov<sup>1</sup>, L.N. Lyubchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

**Contacts:** Anna Anatol'evna Korolyova [anna.korolyova@hotmail.com](mailto:anna.korolyova@hotmail.com)

**Background.** Acute ischemic cerebral circulation disorder and myocardial infarction occupy one of the first places among the causes of postoperative mortality in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization. The issue of the role of molecular genetic factors of cardiovascular risk in the development of these complications has not been resolved at present.

**Objective.** To analyze the effect of polymorphisms of hemostasis system genes on the development of coronary artery and cerebral artery thrombosis in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization.

**Materials and methods.** The study included 163 patients operated in the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment No. 11 (Thoracic Oncology) of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in 2018–2019. Two study groups consisted of patients with myocardial infarction ( $n = 62$ ) and ischemic stroke ( $n = 24$ ) in the perioperative period or in the anamnesis. The data of patients with a history of both myocardial infarction and ischemic stroke ( $n = 4$ ) were taken into account in both groups. The control group ( $n = 81$ ) included patients who had no severe concomitant cardiovascular pathology, including a family history. A molecular genetic study to determine polymorphisms of the genes of the hemostasis system was performed in the Laboratory of Clinical Oncogenetics of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology using the reagents “Cardiogenetics of Thrombophilia” (DNA Technology LLC, Russia; RU No. FSR 2010/08414 dated 11/22/2016).

**Results.** In patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization who have suffered a myocardial infarction, in comparison with patients without cardiovascular pathology, a statistically significant difference in the frequency of carriage of homozygous variants of the genes *FGB* ( $\chi^2 = 8.18$ ,  $p = 0.005$ ), *ITGA2* ( $\chi^2 = 9.48$ ,  $p = 0.003$ ), *PAI-1* ( $\chi^2 = 4.45$ ,  $p = 0.035$ ), heterozygous forms of genes *F5* ( $\chi^2 = 4.0$ ,  $p = 0.046$ ), *ITGA2* ( $\chi^2 = 14.72$ ,  $p < 0.001$ ), *ITGB3* ( $\chi^2 = 4.28$ ,  $p = 0.039$ ), as well as the total frequency of genetic aberrations in these genes. In the group of patients who suffered an ischemic stroke, a statistically significant difference was determined relative to the control group in the frequency of carriage of the heterozygous variant of the mutation in the *F2* gene ( $\chi^2 = 6.881$ ,  $p = 0.009$ ), the homozygous form of the mutation of the *ITGA2* gene ( $\chi^2 = 15.724$ ,  $p < 0.001$ ), the heterozygous variant of the mutation in the *ITGB3* gene ( $\chi^2 = 3.861$ ,  $p = 0.05$ ), as well as the total frequency of carrying mutations in these genes. The study did not obtain a significant difference in the studied and control groups with respect to the frequency of polymorphism carriers G/A of the *F7* gene (coagulation factor VII) and G/T of the *F13* gene (coagulation factor XIII) associated with a reduced risk of thrombotic conditions. In all patients who had a myocardial infarction, and in 91.7 % of cases, several procoagulant polymorphisms were noted in the genotype of patients who had an ischemic stroke; in the group of patients without cardiovascular diseases, this indicator was 53 %, the difference in the groups was statistically significant ( $\chi^2 = 39.61$ ,  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 11.685$ ,  $p < 0.001$ , respectively).

**Conclusion.** Based on the results of a molecular genetic study of factors associated with a high thrombogenic risk, a statistically significant difference in the frequency of occurrence of polymorphic markers *F5* G1691A, *FGB* G(-455)A, *ITGA2* C807T, *ITGB3* T1565C, *PAI-1* 4G(-675)5G was revealed in patients with thoracoabdominal localization tumors who had suffered a myocardial infarction, and *F2* G20210A, *ITGA2* C807T, *ITGB3* T1565C who had suffered an ischemic stroke, compared with cancer patients without concomitant cardiovascular pathology. The data of the conducted study make it possible to identify groups of oncological patients with increased risk of developing cardiovascular complications in the perioperative period and take additional measures to prevent thrombotic complications.

**Keywords:** polymorphism of genes of the hemostasis system, thrombophilia, myocardial infarction, ischemic stroke, molecular genetic marker

**For citation:** Korolyova A.A., Gerasimov S.S., Lyubchenko L.N. Molecular genetic determinants of arterial thrombosis in patients with thoracoabdominal malignant tumors. MD-Onco 2022;2(4):46–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-46-55

### ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу являются лидерами среди причин послеоперационной летальности у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. Взвешенная оценка функциональных резервов организма играет ведущую роль в вопросе операбельности, операционных рисков, выборе метода лечения, профилактике послеоперационных осложнений у данной

категории больных. Особую группу представляют онкологические пациенты, уже перенесшие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания. Далеко не в каждом случае можно достоверно прогнозировать развитие в периоперационном периоде жизнеугрожающих рецидивов сердечно-сосудистой патологии с помощью клинических показателей (постинфарктная дисфункция левого желудочка, нарушения ритма, коронарная недостаточность и др.), а информативность иммуно-биохимических показателей вариативна из-за их

структурной и функциональной динамичности. Кроме этого, в настоящее время перечень факторов сердечно-сосудистого риска не учитывает роль молекулярно-генетических детерминант сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [1–4].

Наряду с этим в течение последних лет мировая медицинская общественность все чаще обращает свое внимание на такую многообещающую тенденцию, как персонафицированное лечение самой разнообразной патологии, в основе которого лежит, в первую очередь, оценка генетических показателей потенциального пациента. Данные современной зарубежной и российской литературы явились причиной, убеждающей нас в необходимости изучения вопроса мутаций в генах системы гемостаза у пациентов с онкологическим диагнозом, которые значительно чаще других групп больных страдают тромботическими осложнениями [5–11]. Не исключая факторы тромбогенного риска, обусловленные онкологическим процессом, мы попытались оценить роль генотипа в развитии артериального тромбоза у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, многим из которых проводится многоэтапное специализированное лечение, сопряженное с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений, нередко фатальных.

**Цель исследования** – проанализировать влияние полиморфизмов генов системы гемостаза на развитие тромбоза коронарных артерий и артерий головного мозга у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 163 пациента, прооперированных в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 11 (торакальной

онкологии) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2018–2019 гг.

Исследуемую группу составили 82 пациента. Она была разделена на 2 подгруппы: в 1-ю включены 62 больных, перенесших ИМ, во 2-ю – 24 пациента, перенесших ОНМК по ишемическому типу. Данные больных, в анамнезе которых были зафиксированы и ИМ, и ОНМК ( $n = 4$ ), учтены в обеих подгруппах.

Среди больных с ИМ мужчин было 92 % ( $n = 57$ ), женщин – 8 % ( $n = 5$ ). В этой подгруппе 45,2 % ( $n = 28$ ) пациентов имели диагноз рака легкого, 37,1 % ( $n = 23$ ) – заболевание желудка, 17,7 % ( $n = 11$ ) – рак пищевода. Средний возраст в данной подгруппе составил 67,7 года. У 60 (96,8 %) пациентов ИМ зафиксирован в анамнезе, у 2 (3,2 %) – в раннем послеоперационном периоде.

Среди пациентов с ОНМК мужчин было 75 % ( $n = 18$ ), женщин – 25 % ( $n = 6$ ). В данной подгруппе 62,5 % ( $n = 15$ ) пациентов имели диагноз рака легкого, 37,5 % ( $n = 9$ ) – заболевание желудка. Средний возраст составил 68,3 года. В послеоперационном периоде ишемический инсульт диагностирован в 1 (4,2 %) случае, у 23 (95,8 %) пациентов – отмечен в анамнезе.

Контрольную группу составил 81 пациент (64 (79 %) мужчины, 17 (21 %) женщин) без тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в том числе в семейном анамнезе: 35 (43,2 %) пациентов с раком желудка, 34 (42,0 %) – раком легкого, 12 (14,8 %) – раком пищевода. Средний возраст в контрольной группе составил 67,5 года.

Молекулярно-генетическое исследование проведено в лаборатории клинической онкогенетики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Для определения генетических полиморфизмов генов системы гемостаза (табл. 1) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени применены реагенты «КардиоГенетика

**Таблица 1.** Полиморфизмы генов системы гемостаза

Table 1. Polymorphisms of hemostasis system genes

| Ген<br>Gene                                                                            | Полиморфный маркер<br>Polymorphism marker | Нейтральный генотип<br>Neutral genotype | Генотип тромбогенного риска<br>Thrombogenic risk genotype | Биологические проявления при наличии мутации<br>Biological manifestations of the mutation                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F2, коагуляционный фактор II, протромбин<br>F2, coagulation factor II, prothrombin     | G20210A                                   | GG                                      | GA, AA                                                    | Увеличение протромбина в плазме крови<br>Increased prothrombin in blood                                                            |
| F5, коагуляционный фактор V, фактор Лейдена<br>F5, coagulation factor V, Leiden factor | G1691A                                    | GG                                      | GA, AA                                                    | Резистентность к активированному протеину C<br>Resistance to activated protein C                                                   |
| F7, коагуляционный фактор VII<br>F7, coagulation factor VII                            | G10976A                                   | GG                                      | GA, AA                                                    | Снижение концентрации F7 в крови, повышение риска гипокоагуляции<br>Decreased F7 level in blood, increased risk of hypocoagulation |

Окончание табл. 1

End of table 1

| Ген<br>Gene                                                                                           | Полиморф-<br>ный маркер<br>Polymorphism<br>marker | Нейтраль-<br>ный генотип<br>Neutral<br>genotype | Генотип<br>тромбоген-<br>ного риска<br>Thrombogenic<br>risk genotype | Биологические проявления<br>при наличии мутации<br>Biological manifestations<br>of the mutation                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>F13</i> , коагуляционный фактор XIII<br><i>F13</i> , coagulation factor XIII                       | <i>G103T</i>                                      | <i>GG</i>                                       | <i>GT, TT</i>                                                        | Нарушение структуры и свойств<br>фибринового сгустка, повыше-<br>ние риска гипокоагуляции<br>Abnormal structure and characteristics<br>of the fibrin clot, increased risk of<br>hypocoagulation                        |
| <i>FGB</i> , фибриноген<br><i>FGB</i> , fibrinogen                                                    | <i>G(-455)A</i>                                   | <i>GG</i>                                       | <i>GA, AA</i>                                                        | Повышение уровня фибриноге-<br>на в крови<br>Increased level of fibrinogen in blood                                                                                                                                    |
| <i>ITGA2</i> , интегрин альфа-2<br><i>ITGA2</i> , integrin alfa 2                                     | <i>C807T</i>                                      | <i>CC</i>                                       | <i>CT, TT</i>                                                        | Увеличение адгезии<br>тромбоцитов<br>Increased platelet adhesion                                                                                                                                                       |
| <i>ITGB3</i> , тромбоцитарный рецептор<br>фибриногена<br><i>ITGB3</i> , platelet fibrinogen receptor  | <i>T1565C</i>                                     | <i>TT</i>                                       | <i>TC, CC</i>                                                        | Повышенная адгезия клеток,<br>высокое сродство к фибриноге-<br>ну, интенсивная ретракция<br>фибринового сгустка<br>Increased cell adhesion, high affinity<br>to fibrinogen, intensive retraction<br>of the fibrin clot |
| <i>PAI-1</i> , ингибитор активатора<br>плазминогена<br><i>PAI-1</i> , plasminogen activator inhibitor | <i>4G(-675)5G</i>                                 | <i>5G/5G</i>                                    | <i>5G/4G, 4G/4G</i>                                                  | Снижение фибринолитической<br>активности<br>Decreased fibrinolytic activity                                                                                                                                            |

Тромбофилия» (НПО ДНК-Технология, Россия; РУ № ФСР 2010/08414 от 22.11.2016).

В исследовании использована цельная периферическая венозная кровь. Анализ кривых плавления выполняли на платформе детектирующего амплификатора (DTPPrime, НПО ДНК-Технология, Россия) с помощью программного обеспечения. Оценку статистической достоверности различий полученных результатов проводили по  $\chi^2$ -критерию Пирсона. Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного генотипирования, среди больных злокачественными опухолями торакo-абдоминальной локализации наиболее часто отмечался полиморфизм 4G/5G в гене *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена), ответственном за снижение активности фибринолитической системы: у 90,3 % (56/62) пациентов с сопутствующим ИМ, у 70,8 % (17/24) пациентов, перенесших ОНМК, и в 67,9 % (55/81) случаев в контрольной группе (табл. 2). Однако разница данного показателя в сравнении с контрольной группой статистически достоверна только в отношении пациентов с коронарной патологией ( $\chi^2 = 10,16$ ,  $p = 0,002$ ). Генотип 4G/4G определен в 35,5 % (22/62) случаев в данной группе,

в контрольной – только в 19,8 % (16/81) ( $\chi^2 = 4,45$ ,  $p = 0,035$ ). Гомозиготное носительство аллеля 4G среди больных с ОНМК диагностировано в 20,8 % (5/24) случаев, разница статистически недостоверна относительно контрольной группы ( $\chi^2 = 0,014$ ,  $p = 0,908$ ).

Полиморфный маркер *C807T* гена *ITGA2* выявлен в 66,1 % случаев (41/62) в подгруппе ИМ, что значительно превышает этот показатель в контрольной группе – 19,8 % (16/81) ( $\chi^2 = 31,51$ ,  $p < 0,001$ ). Гомозиготная по прокоагулянтному аллелю форма мутации встречалась среди пациентов с ИМ почти в 4 раза чаще, чем в контрольной группе: 24,2 % (15/62) и 6,2 % (5/81) соответственно ( $\chi^2 = 9,48$ ,  $p = 0,003$ ). Гетерозиготами являлись 41,9 % (26/62), в контрольной группе – только 13,6 % (11/81) ( $\chi^2 = 14,72$ ,  $p < 0,001$ ). В подгруппе ОНМК данная мутация отмечена более чем у половины пациентов – у 62,5 % (15/24) ( $\chi^2 = 16,259$ ,  $p < 0,001$ ). Обладатели гомозиготного по неблагоприятному аллелю генотипа встречались в 6 раз чаще, чем в контрольной группе ( $\chi^2 = 15,724$ ,  $p < 0,001$ ).

Полиморфизм Т/С в гене *ITGB3*, кодирующем тромбоцитарный рецептор фибриногена, зарегистрирован у 16 (25,8 %) пациентов подгруппы ИМ и в 12,4 % (10/81) случаев в контрольной группе ( $\chi^2 = 4,28$ ,  $p = 0,039$ ). У пациентов подгруппы ОНМК данный полиморфизм определялся более чем в 2 раза чаще



по сравнению с контрольной группой – в 29,2 % (7/24) и в 12,4 % (10/81) случаев соответственно ( $\chi^2 = 3,861$ ,  $p = 0,05$ ). В гомозиготной форме носительство данной мутации не выявлено ни в одной из групп.

У 48,4 % (30/62) пациентов подгруппы ИМ выявлен полиморфизм G/A фибриногена *FGB*. У этих пациентов имелась склонность к гиперфибриногенемии. Почти в 2 раза реже (в 25,9 % (21/81) случаев) полиморфный маркер G(-455)A отмечался среди пациентов контрольной группы ( $\chi^2 = 7,72$ ,  $p = 0,006$ ). Вместе с этим, в нашем исследовании показано 10-кратное увеличение риска развития тромботических осложнений при гомозиготном носительстве mt *FGB*, ассоциированном с более частым тромботическим поражением артерий: 9,7 % (6/62) среди пациентов, перенесших ИМ, в контрольной группе гомозиготная форма мутации не встречалась ( $\chi^2 = 8,18$ ,  $p = 0,005$ ). У пациентов подгруппы ОНМК полиморфизм G/A отмечался в 1,6 раза чаще (10/24; 41,7 %), чем у больных контрольной группы (21/81; 25,9 %) ( $\chi^2 = 2,205$ ,  $p = 0,138$ ). Гомозиготное носительство мутантного аллеля A, связанное с высоким риском поражения крупных сосудов и развитием обширных инфарктов головного мозга, отмечено у 1 (4,2 %) пациента исследуемой группы, в контрольной группе гомозиготы не выявлены ( $\chi^2 = 3,407$ ,  $p = 0,065$ ).

Фактор Лейдена, *F5 G1691A*, является одним из наиболее значимых факторов риска повышенной тромбогенности. Он обнаружен в 4,8 % (3/62) наблюдений в подгруппе ИМ и только в гетерозиготной форме. В контрольной группе данная мутация не встречалась ( $\chi^2 = 4,0$ ,  $p = 0,046$ ). Мутация Лейдена,

наиболее часто ассоциирующаяся с инсультами коагулопатия, в нашем исследовании отмечена в 4,2 % (1/24) случаев ( $\chi^2 = 3,407$ ,  $p = 0,065$ ).

Среди пациентов подгруппы ИМ полиморфный маркер *G20210A* в гене *F2* (коагуляционный фактор II, протромбин), являющийся ключевым белком каскада коагуляции и ассоциированный с повышенным уровнем протромбина в крови, отмечен в 3,2 % (2/62) случаев; в контрольной группе носительство данной мутации не выявлено ни в одном случае ( $\chi^2 = 2,65$ ,  $p = 0,104$ ). В подгруппе ОНМК частота встречаемости гетерозиготной мутации в гене *F2* достигла 8,3 % (2/24) ( $\chi^2 = 6,881$ ,  $p = 0,009$ ). Гомозиготы не встречались ни в одной из групп.

При оценке частоты полиморфных вариантов генов *F7*, *F13*, ассоциированных с протективным эффектом в отношении тромбообразования, достоверная разница в группе больных с коронарной патологией и контрольной группе не получена ( $\chi^2 = 0,014$ ,  $p = 0,906$ ;  $\chi^2 = 0,2$ ,  $p = 0,655$  соответственно). Полиморфизм G/T гена *F13* в подгруппе ОНМК встречался в 29,2 % (7/24) случаев, что в 1,5 раза реже, чем в контрольной группе (37/81; 45,7 %) ( $\chi^2 = 2,074$ ,  $p = 0,150$ ). Гомозиготы в данной группе составили 4,2 % (1/24), в контрольной – 3,7 % (3/81) ( $\chi^2 = 0,011$ ,  $p = 0,918$ ). Наряду с этим мы также не отметили различий в частоте встречаемости в подгруппе ОНМК и контрольной группе полиморфизма G/A гена *F7* ( $\chi^2 = 0,043$ ,  $p = 0,837$ ).

У всех пациентов подгруппы ИМ и у 91,7 % (22/24) пациентов подгруппы ОНМК отмечено несколько прокоагулянтных полиморфизмов, в контрольной группе

**Таблица 2.** Частота полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации в исследуемых и контрольной группах

**Table 2.** Frequency of polymorphisms of genes of the hemostasis system in patients with thoracoabdominal tumors in the study and control groups

| Ген<br>Gene                                                                            | ИМ, n (%)<br>MI, n (%) | ОНМК, n (%)<br>ACVE, n (%) | Контрольная<br>группа, n (%)<br>Control group, n (%) | p, ИМ<br>p, MI | p, ОНМК<br>p, ACVE |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------|----------------|--------------------|
| <b>Частота гомозиготного носительства мутации</b><br>Frequency of homozygous mutations |                        |                            |                                                      |                |                    |
| <i>F2</i>                                                                              | –                      | –                          | –                                                    | –              | –                  |
| <i>F5</i>                                                                              | –                      | –                          | –                                                    | –              | –                  |
| <i>F7</i>                                                                              | 1 (1,6)                | –                          | 1 (1,2)                                              | 0,849          | 0,585              |
| <i>F13</i>                                                                             | 3 (4,8)                | 1 (4,2)                    | 3 (3,7)                                              | 0,738          | 0,918              |
| <i>FGB</i>                                                                             | 6 (9,7)                | 1 (4,2)                    | –                                                    | 0,005          | 0,065              |
| <i>ITGA2</i>                                                                           | 15 (24,2)              | 9 (37,5)                   | 5 (6,2)                                              | 0,003          | <0,001             |
| <i>ITGB3</i>                                                                           | –                      | –                          | –                                                    | –              | –                  |
| <i>PAI-1</i>                                                                           | 22 (35,5)              | 5 (20,8)                   | 16 (19,8)                                            | 0,035          | 0,908              |

Окончание табл. 2

End of table 2

| Ген<br>Gene                                                                                 | ИМ, n (%)<br>MI, n (%) | ОНМК, n (%)<br>ACVE, n (%) | Контрольная<br>группа, n (%)<br>Control group, n (%) | p, ИМ<br>p, MI | p, ОНМК<br>p, ACVE |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------|----------------|--------------------|
| <b>Частота гетерозиготного носительства мутации</b><br>Frequency of heterozygous mutations  |                        |                            |                                                      |                |                    |
| F2                                                                                          | 2 (3,2)                | 2 (8,3)                    | –                                                    | 0,104          | 0,009              |
| F5                                                                                          | 3 (4,8)                | 1 (4,2)                    | –                                                    | 0,046          | 0,065              |
| F7                                                                                          | 10 (16,1)              | 4 (16,7)                   | 14 (17,3)                                            | 0,855          | 0,944              |
| F13                                                                                         | 23 (37,1)              | 6 (25)                     | 34 (42,0)                                            | 0,555          | 0,133              |
| FGB                                                                                         | 24 (38,7)              | 9 (37,5)                   | 21 (25,9)                                            | 0,103          | 0,271              |
| ITGA2                                                                                       | 26 (41,9)              | 6 (25)                     | 11 (13,6)                                            | <0,001         | 0,183              |
| ITGB3                                                                                       | 16 (25,8)              | 7 (29,2)                   | 10 (12,4)                                            | 0,039          | 0,05               |
| PAI-1                                                                                       | 34 (54,8)              | 12 (50)                    | 39 (48,2)                                            | 0,428          | 0,874              |
| <b>Общая частота носительства полиморфизмов</b><br>Total frequency of genetic polymorphisms |                        |                            |                                                      |                |                    |
| F2                                                                                          | 2 (3,2)                | 2 (8,3)                    | –                                                    | 0,104          | 0,009              |
| F5                                                                                          | 3 (4,8)                | 1 (4,2)                    | –                                                    | 0,046          | 0,065              |
| F7                                                                                          | 11 (17,7)              | 4 (16,7)                   | 15 (18,5)                                            | 0,906          | 0,837              |
| F13                                                                                         | 26 (41,9)              | 7 (29,2)                   | 37 (45,7)                                            | 0,655          | 0,150              |
| FGB                                                                                         | 30 (48,4)              | 10 (41,7)                  | 21 (25,9)                                            | 0,006          | 0,138              |
| ITGA2                                                                                       | 41 (66,1)              | 15 (62,5)                  | 16 (19,8)                                            | <0,001         | <0,001             |
| ITGB3                                                                                       | 16 (25,8)              | 7 (29,2)                   | 10 (12,4)                                            | 0,039          | 0,05               |
| PAI-1                                                                                       | 56 (90,3)              | 17 (70,8)                  | 55 (67,9)                                            | 0,002          | 0,786              |

**Примечание.** ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Note. MI – myocardial infarction; ACVE – acute cerebrovascular accident.

данный показатель составил 53 %; разница в группах статистически достоверна ( $\chi^2 = 39,61$ ,  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 11,685$ ,  $p < 0,001$  соответственно).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, в основе патогенеза артериального тромбоза могут лежать полиморфизмы генов, кодирующих тромбоцитарные белки, а также мутации, приводящие к структурным изменениям прокоагулянтных белков и ферментов обмена серосодержащих аминокислот [12].

В проведенном исследовании у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших ИМ, наиболее часто определялся полиморфизм 4G/5G гена PAI-1 (в 90,3 % наблюдений), что соответствует данным литературы [13]. В контрольной группе данный полиморфизм отмечен в 67,9 % случаев; разница в группах статистически достоверна ( $\chi^2 = 10,16$ ,  $p = 0,002$ ). Следствием данной мутации является повышение уровня

ингибитора активатора плазминогена, что, в свою очередь, приводит к снижению активности фибринолитической системы, а риск тромбообразования увеличивается в 2 раза [14]. Кроме этого, полиморфизм 4G/5G считается основным фактором, определяющим устойчивость к тромбозу, а генотип 4G/4G – независимым фактором риска развития ИМ [15]. Гомозиготы по аллелю 4G отмечены в подгруппе ИМ и контрольной группе в 35,5 и 19,8 % случаев соответственно ( $\chi^2 = 4,45$ ,  $p = 0,035$ ). Наряду с этим P.G. Wiklund и соавт. показали на примере 2 популяций, что у гомозигот по аллелю 4G вероятность развития ишемического инсульта выше в 1,87 раза в одной из них и в 1,56 раза в другой по сравнению с общей популяцией [16]. В китайской популяции с гомозиготным носительством аллеля 4G связывают повышение риска ишемического инсульта в 1,79 раза [17]. У пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1 встречался наиболее часто как

среди пациентов с перенесенным ОНМК, так и в контрольной группе (70,8 и 67,9 % соответственно). Вместе с этим ассоциация полиморфного маркера 4G(-675)5G с развитием ишемического инсульта в нашем исследовании не достигла статистической значимости ( $\chi^2 = 0,074$ ,  $p = 0,786$ ).

В исследованиях PROCAM и PRIME показано многократное увеличение риска развития ИМ и инфаркта головного мозга в зависимости от плазматического уровня фибриногена [18, 19]. По данным литературы, повышение уровня фибриногена в плазме на 1 г/л способствует более чем двукратному увеличению риска ишемической болезни сердца и ишемического инсульта [20]. В проведенном исследовании среди пациентов с коронарной патологией полиморфизм G/A гена *FGB* выявлен в 48,4 % случаев. Почти в 2 раза реже (в 25,9 %) данный полиморфизм отмечался среди пациентов контрольной группы ( $\chi^2 = 7,72$ ,  $p = 0,006$ ). Аллель A гена *FGB* действует как независимый фактор риска острого коронарного синдрома и ИМ [21], причем у гомозигот по аллелю A поражение крупных сосудов наблюдается чаще, чем у гетерозигот [19]. В нашем исследовании в когорте больных, перенесших ИМ, отмечено 10-кратное увеличение риска развития тромботических осложнений у гомозиготных носителей *mt FGB* ( $\chi^2 = 8,18$ ,  $p = 0,005$ ). Также есть данные о повышении в 2,5 раза риска развития множественных лакунарных инфарктов головного мозга при наличии в генотипе аллеля A. Наряду с этим установлена связь данного аллеля с артериальной гипертензией и хронической сосудистой мозговой недостаточностью. По данным литературы, у носителей мутации в гене *FGB* риск развития инсульта в 2,6 раза выше, чем в общей популяции, и возрастает более чем в 4 раза при артериальной гипертензии [22–24]. Среди больных с опухолями торакоабдоминальной локализации полиморфизм G/A гена *FGB* отмечен в 1,6 раза чаще в случае перенесенного ОНМК относительно пациентов без сердечно-сосудистой патологии, но статистически достоверной разницы в группах не выявлено ( $\chi^2 = 2,205$ ,  $p = 0,138$ ).

Данные о влиянии мутаций, кодирующих тромбоцитарные белки, на артериальный тромбоз неоднозначны. Ген *ITGA2* кодирует интегрин альфа-2, известный также как GPIa – мембранный гликопротеин, экспрессирующийся на мембранах различных клеток, включая мегакариоциты, фибробласты и тромбоциты, и образующий комплексы с тканевыми белками. Одновременно с этим комплекс GPIa и GPIIb служит одним из главных рецепторов коллагена, расположенных на клеточной мембране тромбоцитов и являющихся активатором агрегации тромбоцитов. При этом повышенная экспрессия рецепторов GPIa/IIb обнаружена на поверхности тромбоцитов у гомозигот по аллелю T, в то время как у гомозигот по аллелю C

наблюдается снижение экспрессии рецепторов [25–28]. По результатам проведенного исследования, частота носительства мутации в гомозиготной форме TT и общая суммарная частота встречаемости структурных нарушений в гене *ITGA2* достоверно выше у онкологических больных, перенесших ОНМК, чем у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний ( $\chi^2 = 15,724$ ,  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 16,259$ ,  $p < 0,001$  соответственно).

Ген *ITGB3* (*GPIIIa*, тромбоцитарный рецептор фибриногена) кодирует  $\beta 3$ -субъединицу рецептора GPIIb/IIIa тромбоцитарного рецептора фибриногена. Данный рецептор обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови. В результате замены цитозина на тимидин в позиции 1565 гена *ITGB3* тромбоциты приобретают повышенную склонность к агрегации. Считается, что носители данного полиморфизма склонны к повышенному риску тромбоза сосудов головного мозга [29–31]. В проведенном исследовании среди пациентов, перенесших ишемический инсульт, достоверно чаще, чем в контрольной группе, выявлены лица с мутантным гетерозиготным генотипом TC ( $\chi^2 = 3,861$ ,  $p = 0,05$ ). Кроме этого, по данным литературы, полиморфный маркер T1565C гена *ITGB3* ассоциирован со структурными изменениями в атеросклеротических бляшках и высоким потенциальным риском патологии перфузии миокарда, тромбозом коронарных артерий и окклюзии коронарных стентов, а также ИМ со стойким подъемом сегмента ST у пациентов молодого возраста [32]. В нашем исследовании среди пациентов, перенесших ИМ, полиморфизмы в генах *ITGA2* и *ITGB3* отмечены в 66,1 и 25,8 % случаев соответственно. В контрольной группе нарушения в указанных генах выявлялись значительно реже – в 19,8 % (ген *ITGA2*;  $\chi^2 = 31,51$ ,  $p < 0,001$ ) и в 12,4 % (ген *ITGB3*;  $\chi^2 = 4,28$ ,  $p = 0,039$ ).

Z. Ye и соавт. представили результаты метаанализа 66 155 случаев ИМ и стеноза коронарных артерий и показали значимый рост риска ишемии миокарда при наличии полиморфизмов в генах *F5* или *F2* [33]. Данные выводы в отношении коагуляционного фактора V нашли подтверждение и в ряде других исследований [34–36]. В европейской популяции мутация Лейдена (*F5 G1691A*) свертывания крови встречается в 4–6 % случаев [37]. В нашем исследовании полиморфизм G/A гена *F5* среди пациентов, перенесших ИМ, выявлен в 4,8 % случаев; разница с контрольной группой статистически достоверна ( $\chi^2 = 4,0$ ,  $p = 0,046$ ). При анализе литературы, посвященной влиянию фактора Лейдена на развитие ОНМК, отмечается зависимость частоты этой мутации от возраста больных, перенесших ишемический инсульт: от 4,1 % среди пациентов со средним возрастом 74 года до 20,2 % в исследовании, в котором средний возраст больных составил 5 лет [38–42]. Встречаются данные

об увеличении риска возникновения инсульта у лиц с этой мутацией в 1,33–3 раза, при этом отмечен более высокий риск у женщин [43]. В нашем исследовании разница в частоте носительства мутации Лейдена у пациентов, перенесших ишемический инсульт, в сравнении с контрольной группой статистически недостоверна ( $\chi^2 = 3,407$ ,  $p = 0,065$ ).

Считается, что протромбиновая тромбофилия встречается в 6 % случаев среди европеоидов и крайне редко у лиц азиатского или африканского происхождения. По данным литературы, носители полиморфного маркера *G20210A* гена *F2* протромбина склонны к высокому риску венозных и артериальных тромбозов с развитием ишемических инсультов и ишемической болезни сердца [44]. L. Rallidis и соавт. по результатам своего исследования считают полиморфный маркер *G20210A* гена *F2* единственным генетическим предиктором ИМ у лиц до 36 лет [45]. Среди пациентов, перенесших ИМ, в нашем исследовании данная генетическая абберация отмечена у 2 (3,2 %) пациентов; разница относительно контрольной группы статистически недостоверна ( $\chi^2 = 2,65$ ,  $p = 0,104$ ). V. De Stefano и соавт. уже в конце 1990-х годов показали, что носительство генотипа *GA* гена *F2* протромбина увеличивает риск развития инсульта в 5 раз. Выявляется данная мутация у перенесших ишемический инсульт в 1–7,6 % случаев в зависимости от возраста [46]. В нашем исследовании среди пациентов с перенесенным инсультом каждый 12-й (8,3 %) являлся носителем полиморфизма *G/A* гена *F2* ( $\chi^2 = 6,881$ ,  $p = 0,009$ ).

Полиморфные маркеры *G10976A* гена *F7* и *G103T* гена *F13* ассоциированы с пониженным риском развития тромботических состояний. В нашем исследовании разница в частоте встречаемости данных мутаций среди пациентов, перенесших ИМ и ишемический инсульт, по сравнению с контрольной группой статистически недостоверна.

В настоящее время ведущей концепцией в отношении генетической предрасположенности к тром-

бозу является теория полигенной этиологии наследственной тромбофилии. По данным мировой литературы, риск тромботического осложнения значительно возрастает при наличии в генотипе нескольких однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбообразованием [33, 47–49]. В проведенном исследовании у всех пациентов, перенесших ИМ, и в 91,7 % случаев в генотипе пациентов, перенесших ишемический инсульт, отмечено несколько прокоагулянтных полиморфизмов, в группе пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний данный показатель составил 53 %, разница в группах статистически достоверна ( $\chi^2 = 39,61$ ,  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 11,685$ ,  $p < 0,001$  соответственно).

В литературе указывается на перспективность методики анализа межгенных взаимосвязей и определения прогностически неблагоприятных комбинаций аллельных полиморфизмов в генах, кодирующих различные составляющие метаболических систем, плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза [5, 8].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных результатов генотипирования факторов, ассоциированных с повышенным тромботическим риском, выявлена статистически достоверная разница в частоте встречаемости полиморфных маркеров *F5 G1691A*, *FGB G(-455)A*, *ITGA2 C807T*, *ITGB3 T1565C*, *PAI-1 4G(-675)5G* у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших ИМ, и *F2 G20210A*, *ITGA2 C807T*, *ITGB3 T1565C* у пациентов, перенесших ОНМК по ишемическому типу, по сравнению с онкологическими больными без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Результаты проведенного исследования позволяют выделить группы онкологических пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде и предпринять дополнительные меры профилактики данных состояний.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aboyans V., Desormais I., Lacroix P. et al. The general prognosis of patient with peripheral artery disease differs according to the disease localization. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(9):898–903. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.055
2. Falanga A. Mechanism of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. *Haemostasis* 1998;28(suppl. 3):50–60. DOI: 10.1159/000022405
3. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta Haematol* 2001;106(1–2):33–42. DOI: 10.1159/000046587
4. Jayagopal A., Linton M.R.F., Fazio S., Haselton F.R. Insights into atherosclerosis using nanotechnology. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12(3):209–15. DOI: 10.1007/s11883-010-0106-7
5. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе. Консилиум 2000;(6):61–5. Barkagan Z.S. Knowledge on thrombophilias at the current stage. *Konsilium = Concilium* 2000;(6):61–5. (In Russ.).
6. Ровенских Д.Н., Максимов Н.М., Татарникова Н.П. и др. Роль молекулярно-генетических факторов в риске развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Бюллетень СО РАМН 2012;32(4):90–4. Доступно по: <http://cyberleninka.ru/article/n/rol-molekulyarno-geneticheskikh-faktorov-v-riske-razvitiya-ostrogotromboza-glubokih-ven-nizhnikh-konechnostey>. Rovenskih D.N., Maksimov N.M., Tatarnikova N.P. et al. The role of molecular-genetic factors in the risk of development of acute thrombosis of deep veins of lower extremities. *Bulleten SO RAMN = Bulletin of Sibe-*



- rian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences 2012;32(4):90–4. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/rol-molekulyarno-geneticheskikh-faktorov-v-riske-razvitiya-ostrogo-tromboza-glubokikh-ven-nizhnih-konechnostey>. (In Russ.).
7. Цыб А.Ф., Сушкевич Г.Н., Балуда М.В. и др. Принципы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных (солидные образования): пособие для врачей. Обнинск, 2008. 42 с. Tsyb A.F., Sushkevich G.N., Baluda M.V. et al. Principles of thrombotic complication prevention in oncological patients (solid tumors): Guidelines for doctors. Obninsk, 2008. 42 p. (In Russ.).
  8. Селиванов Е.А., Бессмельцев С.С., Капустин С.И. Молекулярная диагностика наследственных тромбофилий как основа персонализированной терапии тромбозомболических заболеваний. Современные медицинские технологии 2011;(6):25–7. Selivanov E.A., Bessmeltsev S.S., Kapustin S.I. Molecular diagnosis of congenital thrombophilias as a basis of personalized therapy for thromboembolic disorders. Sovremennye meditsinskie tekhnologii = Modern Medical Technologies 2011;(6):25–7. (In Russ.).
  9. Dostalova G., Belohlavek J., Hlubochka Z. et al. Multiple thrombophilia mutations as a possible cause of premature myocardial infarction. Wien Klin Wochenschr 2017;129 (13–14):503–8. DOI: 10.1007/s00508-017-1193-z
  10. Kim K., Cox N., Witt D.M. Stroke diagnosis associated with thrombophilia testing overutilization. Thromb Res 2017;157:139–41 DOI: 10.1016/j.thromres.2017.07.017
  11. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Stroke 2018;49(3):e46–110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158
  12. Kottke-Marchant K. Genetic polymorphisms associated with venous and arterial thrombosis. Arch Pathol Lab Med 2002;126(3):295–304. DOI: 10.5858/2002-126-0295-GPAWVA
  13. Parpugga T.K. et al. The effect of *PAI-1* 4G/5G polymorphism and clinical factors on coronary artery occlusion in myocardial infarction. Dis Markers 2015;2015:260101. DOI: 10.1155/2015/260101
  14. Balta G., Altay C., Gurgey A. *PAI-1* gene 4G/5G genotype: a risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. Am J Hematol 2002;71(2):89–93. DOI: 10.1002/ajh.10192
  15. Onalan O., Balta G., Oto A. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/4G genotype is associated with myocardial infarction but not with stable coronary artery disease. J Thromb Thrombolysis 2008;26(3):211–7. DOI: 10.1007/s11239-007-0083-z
  16. Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts. Stroke 2005;36(8):1661–5. DOI: 10.1161/01.STR.0000174485.10277.24
  17. Xu X., Li J., Sheng W. et al. Meta-analysis of genetic studies from journals published in China of ischemic stroke in the Han Chinese population. Cerebrovasc Dis 2008;26(1):48–62. DOI: 10.1159/000135653
  18. Heinrich J., Balleisen L., Schulte H. et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. Arterioscler Thromb 1994;14(1):54–9. DOI: 10.1161/01.atv.14.1.54
  19. Scarabin P.Y., Arveiler D., Amouyel P. et al. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. Atherosclerosis 2003;166(1):103–9. DOI: 10.1016/s0021-9150(02)00309-x
  20. Danesh J., Lewington S., Thompson S.G. et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA 2005;294(14):1799–809. DOI: 10.1001/jama.294.14.1799
  21. Martiskainen M., Oksala N., Pohjasvaara T. et al. Beta-fibrinogen gene promoter A-455 allele associated with poor longterm survival among 55–71 years old Caucasian women in Finnish stroke cohort. 2014;14:137. DOI: 10.1186/1471-2377-14-137
  22. Сердюк И.Е. Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. Serduk I.E. Polymorphism of fibrinogen genes in patients with ischemic stroke. Abstract of a dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2008. (In Russ.).
  23. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J. et al. Fibrinogen gene promoter 455 A allele as a risk factor for lacunar stroke. Stroke 2003;34(4):886–91. DOI: 10.1161/01.STR.0000060029.23872.55
  24. Fu Y., Wei X., Ni P.H. et al. The relationship between the five beta-fibrinogen gene polymorphisms and cerebral infarction. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2005;44(12):914–7.
  25. Furihata K., Nugent D.J., Kunicki T.J. Influence of platelet collagen receptor polymorphisms on risk for arterial thrombosis. Arch Pathol Lab Med 2002;126(3):305–9. DOI: 10.5858/2002-126-0305-IOPCRP
  26. Kunicki T.J. The influence of platelet collagen receptor polymorphisms in hemostasis and thrombotic disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22(1):14–20. DOI: 10.1161/hq102.100458
  27. Lu J.X., Lu Z.Q. Zhang S.L. et al. Polymorphism in integrin *ITGA2* is associated with ischemic stroke and altered serum cholesterol in Chinese individuals. Balkan Med J 2014;31(1):55–9. DOI: 10.5152/balkanmedj.2013.7993
  28. Rivera J., Lozano M.L., Navarro-Núñez L., Vicente V. Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation. Haematologica 2009;94(5):700–11. DOI: 10.3324/haematol.2008.003178
  29. Bennett J.S., Catella-Lawson F., Rut A.R. et al. Effect of the *PIA2* alloantigen on the function of  $\beta 3$ -integrins in platelets. Blood 2001;97(10):3093–9. DOI: 10.1182/blood.v97.10.3093
  30. Carter A.M., Catto A.J., Bamford J.M., Grant P.J. Association of the platelet glycoprotein IIb HPA-3 polymorphism with survival after ischemic stroke. Stroke 1999;30(12):2606–11. DOI: 10.1161/01.str.30.12.2606
  31. Slowik A., Dziedzic T., Turaj W. et al. A2 allele of *GpIIa* gene is a risk factor for stroke caused by large-vessel disease in males. Stroke 2004;35(7):1589–93. DOI: 10.1161/01.STR.0000132194.24663.3d
  32. Kucharska-Newton A.M., Monda K.L., Campbell S. et al. Association of the platelet *GPIIb/IIIa* polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Atherosclerosis 2011;216(1):151–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.038
  33. Ye Z., Liu E.H.C., Higgins J.P.T. et al. Seven hemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. Lancet 2006;367(9511):651–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68263-9
  34. Mannucci P.M., Asselta R., Duga S. et al. The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature disease. J Thromb Haem 2010;8(10):2116–21. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03982.x
  35. Zdravkovic S., Wienke A., Pedersen N.L. et al. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. J Intern Med 2002;252(3):247–54. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2002.01029.x
  36. Kathiresan S., Voight B.F., Purcell S. et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. Nat Genet 2009;41(3):334–41. DOI: 10.1038/ng.327
  37. Strandberg K., Stenflo J., Nilsson C., Svensson P.J. APC-PCI complex concentration is higher in patients with previous venous thromboembolism with Factor V Leiden. J Thromb Haemost 2005;3(11):2578–80. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01617.x
  38. Aznar J., Mira Y., Vayá A. et al. Factor V Leiden and prothrombin *G20210A* mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. Thromb Haemost 2004;91(5):1031–4. DOI: 10.1160/TH03-11-0690
  39. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18 000 cases and 58 000 controls. Arch Neurol 2004;61(11):1652–61. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1652
  40. Catto A., Carter A., Ireland H. et al. Factor V Leiden gene mutation and thrombin generation in relation to the development of acute stroke. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15(6):783–5. DOI: 10.1161/01.atv.15.6.783

41. Lalouschek W., Aull S., Series W. et al. The prothrombin *G20210A* mutation and factor V Leiden mutation in patients with cerebrovascular disease. *Blood* 1998;92(2):704–5.
42. Nowak-Göttl U., Sträter R., Heinecke A. et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999;94(11):3678–82.
43. Margaglione M., D'Andrea G., Giuliani N. et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(7):1751–6. DOI: 10.1161/01.atv.19.7.1751
44. Wintzer-Wehekind J., Alperi A., Houde C. et al. Long-term follow-up after closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(3):278–87. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.061
45. Rallidis L.S., Gialeraki A., Tsirebolos G. et al. Prothrombotic genetic risk factors in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2017;44(2):267–73. DOI 10.1007/s11239-017-1520-2
46. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K. et al. Prothrombin *G20210A* mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91(10):3562–5.
47. Agirbasli M., Guney A.I., Ozturhan H.S. et al. Multifactor dimensionality reduction analysis of *MTHFR*, *PAI-1*, *ACE*, *PON1*, and *eNOS* gene polymorphisms in patients with early onset coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18(6):803–9. DOI: 10.1177/1741826711398806
48. Martinelli N., Trabetti E., Pinotti M. et al. Combined effect of hemostatic gene polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients with advanced coronary atherosclerosis. *PLoS One* 2008;3(2):e1523. DOI: 10.1371/journal.pone.0001523
49. Mosley J.D., van Driest S.L., Larkin E.K. et al. Mechanistic phenotypes: an aggregative phenotyping strategy to identify disease mechanisms using GWAS Data. *PLoS One* 2013;8(12):e81503. DOI: 10.1371/journal.pone.0081503

#### Вклад авторов

А.А. Королёва: выполнение молекулярно-генетического исследования, анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста статьи;

С.С. Герасимов, Л.Н. Любченко: разработка концепции исследования, анализ данных исследования, научное редактирование статьи. Authors' contributions

A.A. Korolyova: molecular and genetic study, analysis and statistical processing of the data, article writing;

S.S. Gerasimov, L.N. Lyubchenko: study concept design, data analysis, scientific editing of the article

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Королёва / A.A. Korolyova: <https://orcid.org/0000-0001-8501-7917>

С.С. Герасимов / S.S. Gerasimov: <https://orcid.org/0000-0002-0833-6452>

Л.Н. Любченко / L.N. Lyubchenko: <https://orcid.org/0000-0002-1711-8334>

**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

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» 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 biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 09.10.2022. **Принята к публикации:** 28.11.2022.

**Article submitted:** 09.10.2022. **Accepted for publication:** 28.11.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-56-62

## СЛУЧАЙ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОСАРКОМЫ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

А.А. Филимонов, Н.М. Кутаков, Д.А. Чекини, Э.М. Мусаев, А.О. Ахов, А.Г. Жуков, О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, А.А. Феденко, Э.К. Ибрагимов

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и Дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Алексей Алексеевич Филимонов [aleksii.f.cz@gmail.com](mailto:aleksii.f.cz@gmail.com)

Остеосаркомы представляют собой редкие опухоли с агрессивной биологией, при подозрении на которые важно направить пациента в референсный центр, где постановка точного диагноза и выработка оптимальной тактики лечения наиболее вероятны. В отличие от саркомы Юинга остеосаркома традиционно считается резистентной к лучевой терапии, и основными компонентами полноценного лечения являются радикальное хирургическое вмешательство и химиотерапия. В представленном клиническом случае продемонстрирована эффективность комбинированного лечения остеосаркомы бедренной кости. Проведение предоперационной химиотерапии позволило оценить чувствительность опухоли к системному лечению *in vivo* и оптимизировать адъювантную терапию после выполнения R0-резекции, что способствовало достижению полного клинического ответа на лечение.

**Ключевые слова:** остеосаркома, саркома кости, комбинированное лечение, резекция кости, химиотерапия, порт-системы, инфузионные помпы

**Для цитирования:** Филимонов А.А., Кутаков Н.М., Чекини Д.А. и др. Случай комбинированного лечения остеосаркомы бедренной кости. MD-Onco 2022;2(4):56–62. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-56-62

### A CASE OF COMBINATION TREATMENT OF FEMORAL OSTEOSARCOMA

A.A. Filimonov, N.M. Kutakov, D.A. Chekini, E.M. Musaev, A.O. Akhov, A.G. Zhukov, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, A.A. Fedenko, E.K. Ibragimov

Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

Contacts: Aleksey Alekseevich Filimonov [aleksii.f.cz@gmail.com](mailto:aleksii.f.cz@gmail.com)

Osteosarcomas are rare tumors with aggressive biology. It is important to refer such patients to a high-volume center, where an accurate diagnosis and optimal treatment are more likely to be performed. In contrast to Ewing's sarcoma, conventional osteosarcomas are believed to be generally resistant to radiation therapy, and the main treatment modalities are surgery and chemotherapy. In this clinical case, we demonstrate the efficacy of combined treatment of osteosarcoma of the femur.

Preoperative chemotherapy allowed to evaluate tumor sensitivity to systemic treatment *in vivo* and optimize adjuvant treatment after R0 resection which allowed to achieve complete clinical response to treatment.

**Keywords:** osteosarcoma, bone sarcoma, combined treatment, bone resection, chemotherapy, port systems, infusion pumps

**For citation:** Filimonov A.A., Kutakov N.M., Chekini D.A. et al. A case of combination treatment of femoral osteosarcoma. MD-Onco 2022;2(4):56–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-56-62

#### ВВЕДЕНИЕ

##### Эпидемиология и этиология заболевания

Первичные злокачественные опухоли костей – крайне редкие новообразования, составляющие менее 1 % всех случаев злокачественных новообразований [1]. Остеосаркома (ОС) – первичная злокачественная опухоль кости, развивающаяся из мезенхимальных клеток, которые формируют характерный остеонид [2].

Известно бимодальное возрастное распределение заболеваемости ОС: первый пик приходится на возраст от 13 до 16 лет, второй – на возраст старше 65 лет. ОС встречается у мужчин чаще, чем у женщин, – в соотношении 1,4:1 [3].

Основные факторы риска ОС – ранее проведенные лучевая и химиотерапия (ХТ), а также наследственные мутации [4]. ОС является самым распространенным

вторичным злокачественным новообразованием, возникающим в течение первых 20 лет после лучевой терапии по поводу солидных опухолей детского возраста. Интервал между лучевой терапией и появлением вторичной ОС составляет в среднем 12–16 лет. ХТ, особенно алкилирующими агентами, также может повышать риск развития первичной ОС. ОС у пациентов старше 40 лет может развиваться на фоне болезни Педжета – очагового заболевания, для которого характерен гиперметаболизм костной ткани [5]. Специфические молекулярные события, которые являются драйверами канцерогенеза, до сих пор не определены. ОС характеризуются сложным кариотипом, который, вероятно, возникает в результате феномена хромотрипсиса. Хромотрипсис – одномоментный клеточный кризис, вызывающий хромосомную перестройку [6, 7]. Наиболее часто хромосомные делеции при ОС лоцируются в областях 3q и 13q (ген *RB*), 17p (ген *TP53*) и 18q (локус, связанный с ОС на фоне болезни Педжета). По данным обсервационных исследований, частота герминальных патогенных вариантов среди детей, больных ОС, составляет от 18 до 28 % [8, 9]. Большинство отмечено в генах *RB1* (мутации которого связаны с наследственной ретинобластомой) и *TP53* (мутации которого связаны с синдромом Ли–Фраумени). Таким образом, у пациента с диагнозом ОС важно тщательно собрать семейный анамнез для оценки факторов, предрасполагающих к опухолевым синдромам, и при необходимости направить на консультацию генетика. Развитие ОС у детей может быть связано с быстрым ростом костей, поскольку пик заболеваемости приходится на подростковый период «вытяжения» [10]. ОС чаще всего возникает в зонах, где происходит наибольшее увеличение длины и размера кости, например в метафизе дистального отдела бедренной кости, проксимальном отделе большеберцовой и плечевой костей. Считается, что этот процесс происходит из-за нарушения нормального процесса роста и ремоделирования костей, поскольку в это время пролиферирующие клетки особенно восприимчивы к онкогенным факторам, ошибкам митоза или другим событиям, ведущим к неопластической трансформации [11]. Тем не менее точная этиология развития ОС остается неясной, а исследования, изучающие взаимосвязь между факторами, связанными с ростом организма, такими как длина тела или скорость роста, не выявили закономерного повышения риска развития ОС в зависимости от этих факторов [12–14].

### Гистологическая диагностика

Обязательной является морфологическая верификация диагноза путем выполнения биопсии и дальнейшего гистологического исследования. В классификации опухолей костей Всемирной организации здравоохранения (2020) выделяют несколько видов

ОС, наиболее распространенный вид – ОС БДУ (без дополнительного уточнения), которая включает классическую, телеангиэктатическую и мелкоклеточную ОС. Стоит отметить классическую ОС, на долю которой приходится примерно 90 % всех ОС [15]. Эти опухоли возникают в интрамедуллярной области и обычно поражают метафизы длинных костей. В зависимости от преобладающего клеточного компонента классические ОС подразделяются на остеобластные (от 76 до 80 %), хондробластные (от 10 до 13 %) и фибробластные (10 %). Несмотря на гистологические различия, клиническая картина этих опухолей, возрастное распределение и тактика их лечения схожи.

### Принципы комбинированного лечения

Органосохраняющие операции – современный стандарт лечения пациентов с ОС. В случае невозможности выполнения радикальной органосохраняющей операции рекомендовано выполнение калечащей операции в объеме ампутации или экзартикуляции конечности. Возможность изучить эффективность ХТ *in vivo* для определения лекарственной чувствительности опухоли и индивидуализации послеоперационной терапии – один из наиболее сильных доводов в пользу предоперационной ХТ, и в данный момент проведение системной терапии как до, так и после операции является общепринятым подходом.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Пациент, 23 лет, в середине декабря 2020 г. стал отмечать дискомфорт и боль в правом коленном суставе при ходьбе с иррадиацией в правое бедро. Выполнена компьютерная томография правого коленного сустава (рис. 1): признаки остеолитического очага в дистальном метафизе правой бедренной кости с мягкотканым компонентом. По данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой в дистальном метафизе правой бедренной кости по задней поверхности определяется субкортикально расположенное гетерогенное образование с гиперфиксацией радиофармпрепарата, отдаленных метастазов не обнаружено. 25.01.2021 проведена открытая биопсия правой бедренной кости. По результатам гистологического исследования установлен диагноз классической ОС бедренной кости Grade 3.*

Клинический случай обсужден на мультидисциплинарном консилиуме с участием химиотерапевтов, хирургов-онкоортопедов, лучевых терапевтов и радиологов. Принято решение провести комбинированное лечение: на 1-м этапе – 4 цикла предоперационной ХТ по схеме AP: доксорубицин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни (по 25 мг/м<sup>2</sup> в сутки) + цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 4-й день на фоне гипергидратации + эмпагфилграстим 7,5 мг подкожно в 5-й день, цикл – каждые 3 нед.





Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография нижней трети правого бедра с 3D-моделью до начала предоперационной химиотерапии

Fig. 1. Multispiral computed tomography of the lower third of the right thigh with 3D model prior to the start of preoperative chemotherapy

Пациенту имплантирована центральная венозная порт-система для выполнения длительных 72-часовых инфузий доксорубицина с помощью инфузионной помпы, что также обеспечивало более комфортные и безопасные инфузии цисплатина. Известно, что доксорубицин является везикантом, а цисплатин – ирритантом в концентрациях менее 0,5 мг/мл и везикантом в концентрациях  $\geq 0,5$  мг/мл. Экстравазация любого из данных цитотоксических препаратов может привести к нежелательным осложнениям противоопухолевой лекарственной терапии, снижению дозоинтенсивности ХТ и значительному снижению

качества жизни пациентов, поэтому для инфузий необходим центральный венозный доступ [16]. С 09.02.2021 через установленную порт-систему пациенту проведено 4 курса предоперационной ХТ по схеме AP.

По данным компьютерной томографии после 2 курсов ХТ: признаки уплотнения очага поражения в структуре кости и мягких тканях, возможно, за счет лечебного патоморфоза (рис. 2). По данным магнитно-резонансной томографии после 4-го курса ХТ, по сравнению с предыдущим исследованием размеры образования без динамики, отмечается менее интенсивное накопление контрастного препарата,



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография правого бедра с 3D-моделью после 2 курсов предоперационной химиотерапии. Признаки уплотнения очага поражения в структуре кости и мягких тканях (возможно, за счет лечебного патоморфоза на фоне курса полихимиотерапии)

Fig. 2. Multispiral computed tomography of the right thigh with 3D model after 2 courses of preoperative chemotherapy. Signs of compaction of the lesion in bone structure and soft tissues (possibly due to therapeutic pathomorphosis caused by polychemotherapy treatment)

уменьшение явлений отека прилежащего костного мозга, периартикулярной жировой клетчатки.

17.06.2021 выполнена резекция правой бедренной кости с эндопротезированием.

Послеоперационное гистологическое исследование: резецированная кость с ростом центрально расположенной опухоли, прорастающей в слой с инвазией мягких тканей. Опухоль представлена патологическим остеомой кружевного вида и немногочисленными патологическими балками, среди которых определяются дискретно расположенные группы жизнеспособных опухолевых клеток с выраженным ядерным полиморфизмом в количестве около 20 %. Также выявляются мелкие хондронидные зоны. Край отпила без признаков опухолевого роста. В краях мягких тканей также без опухолевого роста. Заключение: классическая остеобластическая ОС дистального отдела правой бедренной кости со слабо выраженным неполным морфологическим регрессом ( $>10$  % жизнеспособных опухолевых клеток, или Grade 2 по P. Picci P, A.K. Raymond). Хирургические края отрицательные.

Учитывая неполный лечебный патоморфоз (некроз менее 90 % опухоли), пациенту рекомендовано проведение 4 курсов послеоперационной ХТ по схеме HD I: ифосфамид  $2000 \text{ мг/м}^2$  – инфузия 24 ч в 1–7-й дни (суммарная курсовая доза –  $14\,000 \text{ мг/м}^2$ ) + месна

120 % дозы ифосфамида – инфузия 24 ч в 1–7-й дни + эмпагфилграстин  $7,5 \text{ мг}$  подкожно в 8-й день, цикл – каждые 3 нед. Послеоперационная ХТ по схеме HD I проводилась с использованием имплантированной порт-системы и была завершена 05.10.2021 без каких-либо значимых осложнений.

По данным ПЭТ-КТ после завершения первичного комбинированного лечения – без признаков прогрессирования процесса. Пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение: ПЭТ-КТ 1 раз в 3 мес в течение первых 2 лет после завершения комбинированной терапии. По состоянию на октябрь 2022 г. продолжается динамическое наблюдение, у пациента не отмечается признаков прогрессирования процесса (рис. 3).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально в качестве системного лечения ОС использовалась адъювантная ХТ, которая позволила добиться увеличения 5-летней выживаемости с менее чем 20 % до 40–60 % в 1970-х годах [17]. Последующие рандомизированные исследования, проведенные в 1980-х годах, продемонстрировали улучшение безрецидивной и общей выживаемости при проведении адъювантной ХТ, которое сохранялось с течением времени [18–21], хотя эти исследования имели ограниченные выборки, а преимущества в общей выживаемости были скромными. Схемы ХТ, используемые в этих исследованиях, включали высокодозный метотрексат (HDMTX) + доксорубин, блеомицин, циклофосфамид и дактиномицин, а также либо винкристин [18], либо цисплатин [19, 20]. Концепция индукционной или предоперационной ХТ возникла в связи с развитием хирургии и появлением первых органосохраняющих операций. Из-за времени, необходимого для изготовления индивидуальных металлических эндопротезов, ХТ часто назначали в ожидании радикальной операции [22]. По данным литературы, чувствительность ОС к предоперационной ХТ является основным фактором, определяющим клинический исход для большинства гистологических подтипов [23–25]. Пятилетняя выживаемость у пациентов с саркомой конечности и «хорошим» ответом на ХТ (90 % и более некроз опухоли в операционном образце) значительно выше, чем у пациентов с меньшим ответом (от 71 до 80 % или от 45 до 60 %) [26–28]. Также важно отметить улучшение условий для радикального локального лечения на фоне ХТ и раннее системное воздействие на микрометастазы опухоли.

Положительные результаты неадъювантной ХТ привели к рандомизированному клиническому исследованию, проведенному в период с 1986 по 1993 г. (исследование Pediatric Oncology Group (POG) 8651), в котором сравнивали операцию + адъювантную ХТ с 10 нед того же режима ХТ и последующей операцией у 100 пациентов в возрасте до 30 лет с локализованной



Рис. 3. Рентгенография правого коленного сустава. Состояние после сегментарной резекции дистального отдела бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава (22.06.2021)

Fig. 3. X-ray of the right knee joint. Condition after segmental resection of the distal part of the femur with knee joint endoprosthesis (22.06.2021)

ОС высокой степени злокачественности [29]. ХТ состояла из чередующихся курсов высокодозного метотрексата, цисплатина и доксорубина; блеомицина, циклофосфида и дактиномицина (BCD). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в 2 группах была схожей (65 и 61 % для адъювантной и неoadъювантной терапии соответственно), как и показатель частоты сохранения конечностей (55 и 50 % для немедленной и отсроченной хирургии соответственно). Исследование подверглось критике за относительно низкую частоту органосохраняющих операций в обеих группах (по современным меркам) и включение BCD в схему ХТ. Вклад BCD в терапевтическую эффективность этой схемы неясен, в то время как он явно может способствовать отсроченной легочной токсичности, связанной с блеомицином. Тем не менее в этом исследовании установлено, что на выживаемость может повлиять как дооперационная, так и послеоперационная ХТ, кроме того, была определена контрольная точка для будущих исследований (5-летняя бессобытийная выживаемость 65 %). Благодаря успешному уничтожению раковых клеток (хотя фактическое уменьшение размеров опухоли во время лечения не является обычным явлением, особенно при хондробластных ОС) неoadъювантная ХТ обусловила увеличение доли пациентов, которые могут стать кандидатами на операцию с сохранением конечности. Большинство органосохраняющих хирургических вмешательств при ОС конечностей в настоящее время выполняются в учреждениях, использующих предоперационную ХТ, и частота органосохраняющих операций при ОС конечностей увеличилась. Однако это наблюдение может отражать совершенствование методов реконструктивной хирургии и наработку опыта хирургами-онкологами, а не преимущество, связанное с использованием индукционной ХТ. При этом не следует забывать, что неoadъювантная ХТ никогда не заменяет радикальное хирургическое лечение, и в некоторых случаях калечащие операции необходимы.

В представленном клиническом случае продемонстрирована важная роль неoadъювантной ХТ для оценки чувствительности ОС к системному лечению *in vivo*, это позволило подобрать наиболее эффективную

схему послеоперационной ХТ и добиться полного клинического ответа на комбинированное лечение. Все этапы диагностики и терапии выполнялись в центре, имеющем опыт лечения сарком костей скелета. ХТ до и после оперативного вмешательства проводилась с использованием всех возможностей поддерживающей терапии, что позволило соблюдать оптимальную дозоинтенсивность лечения и управляемую токсичность ХТ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на агрессивную биологию данных опухолей, их быстрый рост и метастазирование, пациенты, получившие комбинированное лечение ОС костей скелета, имеют шанс на полное излечение. Важнейшим условием в достижении этой цели является строгое соблюдение всех современных стандартов диагностики и терапии. Необходимо как можно раньше направлять таких пациентов в референсные центры, в которых проводится полноценная диагностика с последующей разработкой плана лечения мультидисциплинарной командой экспертов. В референсных центрах значительно снижается число диагностических и терапевтических ошибок, что напрямую влияет на выживаемость пациентов. ХТ является неотъемлемым компонентом лечения таких пациентов. Использование схем ХТ, содержащих высокие дозы везикулянтов и ирритантов, а также длительные инфузии цитотоксических препаратов требуют обязательного наличия центрального венозного доступа. Для обеспечения комфорта и безопасности пациентов за счет снижения частоты экстравазаций и химических флебитов оптимальным решением является использование венозных порт-систем. Важно отметить, что длительные введения цитотоксических препаратов, например в описанном клиническом случае доксорубина, требуют использования инфузионных помп, от качества которых зависят скорость введения препарата и эффективность проводимого лечения. В представленном клиническом случае соблюдение всех вышеуказанных условий привело к достижению полного клинического ответа и удовлетворительной переносимости лечения у молодого пациента с ОС бедренной кости.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gatta G., Capocaccia R., Botta L. et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1022–39. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30445-X. Erratum in: *Lancet Oncol* 2017;18(8):e433.
- Baumhoer D., Böhlting T.O., Cates J.M.M. et al. Osteosarcoma. WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours, 5<sup>th</sup> edn. The WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), IARC Press, 2020. 403 p.
- Mirabello L., Troisi R.J., Savage S.A. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009;115(7):1531–43. DOI: 10.1002/cncr.24121
- Fuchs B., Pritchard D.J. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(397):40–52. DOI: 10.1097/00003086-200204000-00007
- Grimer R.J., Cannon S.R., Taminiau A.M. et al. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer* 2003;39(2):157–63. DOI: 10.1016/s0959-8049(02)00478-1
- Cortés-Ciriano I., Lee J.J., Xi R. et al. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. *Nat Genet* 2020;52(3):331–41. DOI: 10.1038/s41588-019-0576-7
- Meltzer P.S., Helman L.J. New horizons in the treatment of osteosarcoma. *N Engl J Med* 2021;385(22):2066–76. DOI: 10.1056/NEJMra2103423
- Zhang J., Walsh M.F., Wu G. et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 2015;373(24):2336–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1508054
- Mirabello L., Zhu B., Koster R. et al. Frequency of pathogenic germline variants in cancer-susceptibility genes in patients with osteosarcoma. *JAMA Oncol* 2020;6(5):724–34. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0197
- Ottaviani G., Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:3–13. DOI: 10.1007/978-1-4419-0284-9\_1
- Gorlick R., Janeway K., Marina N. Osteosarcoma. In: Principles and practice of pediatric oncology. 7<sup>th</sup> edn. Ed. by P.A. Pizzo, D.G. Poplack. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2016. 882 p.
- Buckley J.D., Pendergrass T.W., Buckley C.M. et al. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood: a study of 305 cases by the Children's Cancer Group. *Cancer* 1998;83(7):1440–8. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19981001)83:7<1440::aid-cncr23>3.0.co;2-3
- Troisi R., Masters M.N., Josphipura K. et al. Perinatal factors, growth and development, and osteosarcoma risk. *Br J Cancer* 2006;95(11):1603–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603474
- Zhang C., Morimoto L.M., de Smith A.J. et al. Genetic determinants of childhood and adult height associated with osteosarcoma risk. *Cancer* 2018;124(18):3742–52. DOI: 10.1002/cncr.31645
- Inwards C.Y., Unni K.K. Classification and grading of bone sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9(3):545–69. PMID: 7649942.
- Kreidieh F.Y., Moukadem H.A., El Saghir N.S. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol* 2016;7(1):87–97. DOI: 10.5306/wjco.v7.i1.87
- Rosen G., Marcove R.C., Huvos A.G. et al. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106(Suppl):55–67. DOI: 10.1007/BF00625054
- Eilber F., Giuliano A., Eckardt J. et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5(1):21–6. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.1.21
- Link M.P., Goorin A.M., Miser A.W. et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314(25):1600–6. DOI: 10.1056/NEJM198606193142502
- Link M.P., Goorin A.M., Horowitz M. et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop Relat Res* 1991;(270):8–14. PMID: 1884563.
- Bernthal N.M., Federman N., Eilber F.R. et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer* 2012;118(23):5888–93. DOI: 10.1002/cncr.27651
- Rosen G. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience. *Orthopedics* 1985;8(5):659–64. DOI: 10.3928/0147-7447-19850501-19
- Picci P., Sangiorgi L., Rougraff B.T. et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994;12(12):2699–705. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.12.2699
- Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Winkler K. Osteosarcoma: relationship of response to preoperative chemotherapy and type of surgery to local recurrence. *J Clin Oncol* 1996;14(2):683–4. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.2.683
- Kawai A., Healey J.H., Boland P.J. et al. Prognostic factors for patients with sarcomas of the pelvic bones. *Cancer* 1998;82(5):851–9. PMID: 9486573.
- Bacci G., Bertoni F., Longhi A. et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer* 2003;97(12):3068–75. DOI: 10.1002/cncr.11456
- Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Delling G. et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20(3):776–90. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.776
- Hauben E.I., Weeden S., Pringle J. et al. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer* 2002;38(9):1218–25. DOI: 10.1016/s0959-8049(02)00037-0
- Goorin A.M., Schwartzentruber D.J., Devidas M. et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1574–80. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.165

## Вклад авторов

А.А. Филимонов, Н.М. Кутаков: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Д.А. Чекини, Э.К. Ибрагимов, Ю.Е. Рябухина: обобщение результатов противоопухолевой терапии;

Э.М. Мусаев, А.О. Ахов: участие в операции, наблюдение больного;

А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;

О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбеيلي: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациентов, непосредственная работа с пациентом;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

А.А. Феденко: назначение лекарственной терапии, определение концепции, планирование, редактирование текста статьи.



#### Authors' contributions

A.A. Filimonov, N.M. Kutakov: performing diagnostic procedures, data analysis and interpretation, analyzing publications on the topic of the article, article writing;  
D.A. Chekini, E.K. Ibragimov, Yu.E. Ryabukhina: generalization of the results of antitumor therapy;  
E.M. Musaev, A.O. Akhov: participation in the operation, observation of the patient;  
A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting;  
O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analyzing the data obtained, observing patients, working directly with the patient;  
P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing, scientific consulting;  
A.A. Fedenko: appointment drug therapy, defining the concept, planning, editing of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Филимонов / A.A. Filimonov: <https://orcid.org/0000-0001-5842-244X>  
Н.М. Кутаков / N.M. Kutakov: <https://orcid.org/0000-0002-0103-446X>  
А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>  
О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>  
Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>  
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>  
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>  
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>  
Э.К. Ибрагимов / E.K. Ibragimov: <https://orcid.org/0000-0002-8361-6200>

**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.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.  
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-63-70

# РЕДКАЯ ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**И.Н. Юричев, В.В. Верещак, И.В. Платицын***Клинический госпиталь «Лепино» группы компаний «Мать и Дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лепино, 1-е Успенское шоссе, 111***Контакты:** Илья Николаевич Юричев [ilia-yurichev@yandex.ru](mailto:ilia-yurichev@yandex.ru)

Причины механической желтухи крайне разнообразны и могут быть как злокачественного, так и доброкачественного характера. К основным причинам злокачественной природы относят холангиокарциному и протоковую аденокарциному поджелудочной железы, в то время как часто встречающимися доброкачественными причинами развития обструктивной механической желтухи являются холедохолитиаз и хронический панкреатит. Более редкие причины развития такого тяжелого осложнения мало освещены в литературе.

**Ключевые слова:** обструктивная механическая желтуха, эндоскопическое стентирование желчных протоков

**Для цитирования:** Юричев И.Н., Верещак В.В., Платицын И.В. Редкая причина развития механической желтухи. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2022;2(4):63–70. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-63-70

## A RARE CAUSE OF MECHANICAL JAUNDICE. CLINICAL CASE

**I.N. Iurichev, V.V. Vereshchak, I.V. Platitsyn***Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia***Contacts:** Ilia Nikolaevich Iurichev [ilia-yurichev@yandex.ru](mailto:ilia-yurichev@yandex.ru)

Causes of mechanical jaundice are extremely varied and can be either malignant or benign. The main causes of malignant nature are cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma, while common benign causes of obstructive mechanical jaundice are choledocholithiasis and chronic pancreatitis. Rarer causes of this severe complication are not extensively described in literature.

**Keywords:** obstructive mechanical jaundice, endoscopic biliary stent

**For citation:** Iurichev I.N., Vereshchak V.V., Platitsyn I.V. A rare cause of mechanical jaundice. Clinical case. MD-Onco 2022;2(4):63–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-63-70

### ВВЕДЕНИЕ

Желтуха механическая (синонимы: подпеченочная, обтурационная, обструктивная) – синдром, возникающий при нарушении оттока желчи в двенадцатиперстную кишку, обусловленный возникновением осложнений группы болезней печени, билиарной системы и поджелудочной железы [1].

Доля больных с механической желтухой (МЖ) составляет 18 % и более от общего количества хирургических пациентов с патологией желчевыводящих путей [2].

В настоящее время причины МЖ изучены достаточно хорошо. По этиологическому принципу они могут быть объединены в несколько основных групп:

- пороки развития;
- доброкачественные заболевания желчных путей;

- воспалительные заболевания;
- опухоли;
- паразитарные заболевания печени и желчных протоков [3].

К порокам развития относят атрезии желчевыводящих путей, кисты желчных протоков и парапапиллярные дивертикулы.

Доброкачественные заболевания желчевыводящих путей включают в себя холедохолитиаз, различные стриктуры желчных протоков и папиллостеноз.

К воспалительным заболеваниям, вызывающим МЖ, относят острый холецистит, холангит, панкреатит, а также кисты поджелудочной железы [4].

У онкологических пациентов причинами МЖ могут быть первичное злокачественное поражение печени и желчевыводящих протоков (гепатоцеллюлярный

и холангиоцеллюлярный рак), аденокарцинома терминального отдела холедоха или большого дуоденального сосочка, рак желчного пузыря, злокачественные опухоли поджелудочной железы. Также в эту группу входят вторичное метастатическое поражение печени и лимфатических узлов гепатодуоденальной связки, что сопровождается компрессией желчевыводящих путей и развитием МЖ. Доброкачественные опухоли большого дуоденального сосочка или головки поджелудочной железы также могут стать причиной обструкции желчных протоков.

К паразитарным заболеваниям, приводящим к развитию МЖ, относят описторхоз, аскаридоз, эхинококкоз, альвеококкоз.

Однако встречаются и редкие причины возникновения МЖ.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Пациентка С.**, 66 лет, обратилась в клинику в октябре 2022 г. с жалобами на желтушность кожных покровов, иктеричность склер, кожный зуд, потемнение мочи. Из анамнеза известно, что в июне 2021 г. по поводу острой толстокишечной непроходимости, вызванной стенозирующей опухолью сигмовидной кишки, пациентке в экстренном порядке были выполнены лапаротомия, обструктивная резекция сигмовидной кишки, формирование трансверзостомы. Интраоперационно было обнаружено множественное вторичное метастатическое поражение печени. При гистологическом исследовании удаленного операционного материала выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки, прорастающая все слои стенки, поражение регионарных лимфатических узлов (IV стадия заболевания, T3N1aM1a (her)). В послеоперационном периоде, с августа по декабрь 2021 г.,

проведено 9 курсов полихимиотерапии по схеме FOLFOX + cet (лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> – внутривенная инфузия в течение 2 ч перед болюсным введением фторурацила в 1-й день; оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 2 ч в 1-й день; фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 3–5 мин в 1-й день; фторурацил 2400 мг/м<sup>2</sup> – непрерывная внутривенная инфузия в течение 44–46 ч, начиная с 1-го дня и заканчивая 2-м днем; цетуксимаб 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 2 ч в 1-й день 1-го цикла, затем цетуксимаб по 250 мг/м<sup>2</sup> в течение 1 ч каждую неделю). Далее с февраля 2022 г. проводилась поддерживающая химиотерапия по схеме DeGramont + cet (лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 2 ч с последующим болюсным введением 5-фторурацила 400 мг/м<sup>2</sup> и последующей 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400–3000 мг/м<sup>2</sup>, интервал – 14 дней, в сочетании с цетуксимабом 400 мг/м<sup>2</sup> – внутривенная 1-часовая инфузия в 1-й день, далее по 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно).

В июле 2022 г. по каналу скорой медицинской помощи пациентка госпитализирована в областную больницу по месту жительства с жалобами на неоднократную рвоту кровью. Во время выполнения экстренной эзофагогастродуоденоскопии было выявлено продолжающееся кровотечение из варикозно измененных вен нижней трети пищевода. Были проведены эндоскопическое лигирование вен пищевода, гемотрансфузия 600 мл эритроцитарной взвеси.

В конце сентября 2022 г. пациентка отметила желтушность кожных покровов, обратилась в Клинический госпиталь «Лапино» для дообследования и купирования МЖ. Лабораторные показатели биохимического и общего анализов крови, а также коагулограммы представлены в табл. 1–3.

В срочном порядке пациентке выполнены магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная

**Таблица 1.** Результаты биохимического анализа крови в день госпитализации

**Table 1.** Results of biochemical blood test at hospitalization

| Показатель<br>Parameter                                | Результат<br>Result | Единица измерения<br>Units | Норма<br>Reference values |
|--------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|
| Белок общий<br>Total protein                           | 61,40               | г/л<br>g/L                 | 60,00–80,00               |
| Альбумин<br>Albumin                                    | 31,00               | г/л<br>g/L                 | 35,00–52,00               |
| Аланинаминотрансфераза<br>Alanine aminotransferase     | 84,80               | Е/л<br>U/L                 | 0,00–34,00                |
| Аспартатаминотрансфераза<br>Aspartate aminotransferase | 113,60              | Е/л<br>U/L                 | 0,00–35,00                |
| Билирубин общий<br>Total bilirubin                     | 582,40              | мкмоль/л<br>μmol/L         | 5,00–21,00                |
| Билирубин прямой<br>Direct bilirubin                   | 243,60              | мкмоль/л<br>μmol/L         | 0,00–4,60                 |
| Мочевина<br>Urea                                       | 7,80                | ммоль/л<br>mmol / L        | 1,70–8,30                 |
| Креатинин<br>Creatinine                                | 121                 | мкмоль/л<br>μmol/L         | 58–96                     |

Окончание табл. 1

End of table 1

| Показатель<br>Parameter                                 | Результат<br>Result | Единица измерения<br>Units | Норма<br>Reference values |
|---------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|
| Глюкоза<br>Glucose                                      | 5,54                | ммоль/л<br>mmol / L        | 3,50–5,90                 |
| Фосфатаза щелочная<br>Alkaline phosphatase              | 570                 | Е/л<br>U/L                 | 30–120                    |
| Гамма-глутамилтрансфераза<br>Gamma-glutamyl transferase | 174,10              | Е/л<br>U/L                 | 0,00–38,00                |
| С-реактивный белок<br>C-reactive protein                | 67,65               | мг/л<br>mg/L               | 0,00–5,00                 |

Таблица 2. Результаты общего анализа крови в день поступления

Table 2. Results of complete blood count at hospitalization

| Показатель<br>Parameter                                                                                  | Результат<br>Result | Единица измерения<br>Units   | Норма<br>Reference values |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------------|
| Гемоглобин (HGB)<br>Hemoglobin, (HGB)                                                                    | 85                  | г/л<br>g / L                 | 120–150                   |
| Эритроциты (RBC)<br>Erythrocytes (RBC)                                                                   | 3,28                | $10^{12}$ /л<br>$10^{12}$ /L | 3,70–4,70                 |
| Цветовой показатель<br>Color index                                                                       | 0,78                | –                            | 0,86–1,05                 |
| Средний объем эритроцита (MCV)<br>Mean corpuscular volume (MCV)                                          | 83,50               | фл<br>fL                     | 80,00–100,00              |
| Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)<br>Mean corpuscular hemoglobin (MCH)                   | 25,90               | пг<br>pg                     | 26,00–34,00               |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)<br>Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) | 31,00               | г/дл<br>g/dL                 | 30,00–38,00               |
| Гематокрит (HCT)<br>Hematocrit (HCT)                                                                     | 27,40               | %                            | 36,00–42,00               |
| Тромбоциты (PLT)<br>Platelets (PLT)                                                                      | 287                 | $10^9$ /л<br>$10^9$ /L       | 180–320                   |
| Средний объем тромбоцита (MPV)<br>Mean platelet volume (MPV)                                             | 10,90               | фл<br>fL                     | 7,00–11,00                |
| Кривая распределения тромбоцитов (PDW)<br>Platelet distribution width (PDW)                              | 13,70               | %                            | 9,00–17,00                |
| Лейкоциты (WBC)<br>White blood count (WBC)                                                               | 6,90                | $10^9$ /л<br>$10^9$ /L       | 4,00–8,80                 |
| Палочкоядерные<br>Bands                                                                                  | 1                   | %                            | 1–6                       |
| Сегментоядерные<br>Segs                                                                                  | 76                  | %                            | 47–72                     |
| Эозинофилы<br>Eosinophils                                                                                | 1                   | %                            | 0,5–5                     |
| Лимфоциты<br>Lymphocytes                                                                                 | 15                  | %                            | 19–37                     |
| Моноциты<br>Monocytes                                                                                    | 7                   | %                            | 3 – 11                    |
| Незрелые гранулоциты<br>Immature granulocytes                                                            | 0,40                | %                            | 0–1                       |
| Скорость оседания эритроцитов по Вестергрену<br>Erythrocyte sedimentation rate Westergren                | 109                 | мм/ч<br>mm/h                 | 2–30                      |



Таблица 3. Коагулограмма в день поступления

Table 3. Coagulation blood test at hospitalization

| Показатель<br>Parameter                                                                   | Результат<br>Result | Единица измерения<br>Units | Норма<br>Reference values                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Протромбин по Квику<br>Quick prothrombin time                                             | 75                  | %                          | Н/б – 70–120; I триместр беременности – 85–100;<br>II триместр – 90–115; III триместр – 105–125<br>N/p – 70–120; I trimester of pregnancy – 85–100;<br>II trimester – 90–115; III trimester – 105–125                       |
| Международное нормализованное отношение<br>International normalized ratio                 | 1,18                | –                          | Н/б – 0,8–1,2; I триместр беременности – 0,8–1,15;<br>II триместр – 0,8–1,10; III триместр – 0,8–1,10<br>N/p – 0,8–1,2; I trimester of pregnancy – 0,8–1,15;<br>II trimester – 0,8–1,10; III trimester – 0,8–1,10           |
| Фибриноген<br>Fibrinogen                                                                  | 7,82                | г/л<br>g/L                 | Н/б – 2,00–4,00; I триместр беременности – 3,50–4,80;<br>II триместр – 4,00–5,80; III триместр – 4,50–6,50<br>N/p – 2,00–4,00; I trimester of pregnancy – 3,50–4,80;<br>II trimester – 4,00–5,80; III trimester – 4,50–6,50 |
| Тромбиновое время<br>Thrombin time                                                        | 14,90               | с<br>s                     | Н/б – <21; I триместр беременности – 15,5–17,0;<br>II триместр – 15,0–16,5; III триместр – 14,5–16,0<br>N/p – <21; I trimester of pregnancy – 15,5–17,0;<br>II trimester – 15,0–16,5; III trimester – 14,5–16,0             |
| Активированное частичное тромбопластиновое время<br>Activated partial thromboplastin time | 34,00               | с<br>s                     | Н/б – 26,0–38,3; I триместр беременности – 26,0–34,0;<br>II триместр – 25,0–35,0; III триместр – 24,0–26,0<br>N/p – 26,0–38,3; I trimester of pregnancy – 26,0–34,0;<br>II trimester – 25,0–35,0; III trimester – 24,0–26,0 |
| Антитромбин III<br>Antithrombin III                                                       | 123,00              | %                          | Н/б – 80–120; I триместр беременности – 74–115;<br>II триместр – 76–112; III триместр – 70–115<br>N/p – 80–120; I trimester of pregnancy – 74–115;<br>II trimester – 76–112; III trimester – 70–115                         |
| D-димеры<br>D-dimer                                                                       | 0,54                | мкг/мл<br>μg/mL            | Н/б – 0,00–0,50; I триместр беременности – <0,60;<br>II триместр – <1,20; III триместр – <1,90<br>N/p – 0,00–0,50; I trimester of pregnancy – <0,60;<br>II trimester – <1,20; III trimester – <1,90                         |

Примечание. Н/б – не беременные.

Note. N/p – non-pregnant.

холангиография. При исследовании выявлено массивное опухолевое поражение воротной вены и ее коллатералей за счет внутрипросветного опухолевого тромба (рис. 1).

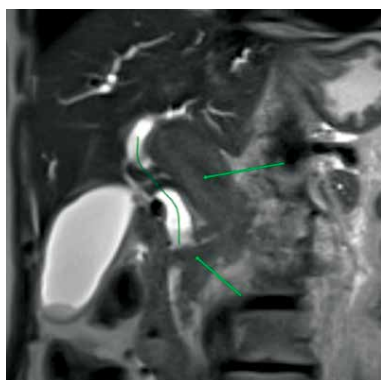


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография, T2-взвешенное фронтальное изображение. Стрелками указаны резко расширенные воротная вена и ее коллатерали со сдавлением общего желчного протока

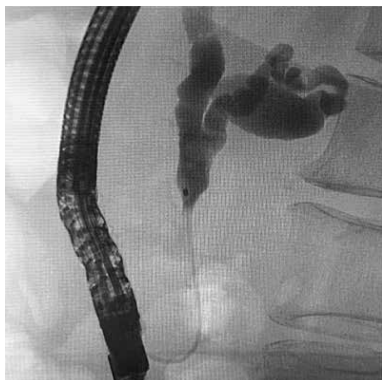
Fig. 1. Magnetic resonance imaging, T2-weighted frontal image. Arrows show significantly dilated portal vein and its collaterals with compression of the common bile duct

При магнитно-резонансной холангиографии выявлена билиарная гипертензия, вызванная сдавлением общего желчного протока резко расширенной воротной веной (рис. 2).



Рис. 2. Магнитно-резонансная холангиография. Выраженная билиарная гипертензия с блоком на уровне общего желчного протока

Fig. 2. Magnetic resonance cholangiography. Pronounced portal hypertension with a blockage at the level of the common bile duct



**Рис. 3.** Ретроградная холангиография. Билиарная гипертензия, сужение просвета общего желчного протока

**Fig. 3.** Retrograde cholangiography. Portal hypertension, constriction of the common bile duct lumen

В срочном порядке принято решение о выполнении дуоденоскопии, эндоскопической ретроградной холангиографии, стентировании желчных протоков. Было использовано эндоскопическое оборудование: видеодуоденоскоп OLYMPUS TJF-180VR, пластиковый стент COOK 8,5 Fr, 7 см.

**Диагностический этап:** эндоскоп проведен в желудок. Пищевод не деформирован, при инсуффляции легко расправляется. В пищеводе измененные извитые расширенные вены синюшного цвета, кровотечения нет. Слизистая иктеричная, гладкая, рельеф сохранен. Зубчатая линия расположена на уровне диафрагмы. Розетка кардии смыкается полностью. Желудок в размерах не увеличен: при инсуффляции легко расправляется, содержит умеренное количество слизистого содержимого. Просвет желудка не деформирован. Складки сглажены, извиты, направлены продольно. Перистальтика ритмичная по всем кривизнам и стенкам, направлена к привратнику. Привратник не деформирован, открывается до 16 мм, зияет. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована: при инсуффляции легко расправляется, слизистая отечная, очагово-гиперемизованная. В вертикальном отделе двенадцатиперстной кишки визуализирована папиллярная область: большой дуоденальный сосочек несколько деформирован. Устье большого дуоденального сосочка точечное, поступления желчи нет. Выполнена селективная канюляция общего желчного протока, введено 15 мл контрастного вещества (омнипак).



**Рис. 4.** Эндоскопическое изображение. Установленный пластиковый билиодуоденальный стент, поступление застойной желчи

**Fig. 4.** Endoscopic image. Installed plastic biliary and duodenal stent, flow of bile

**Рентгенологическое исследование:** внепеченочные желчные протоки расширены до 15 мм (верхняя и средняя треть холедоха), внутрипросветных теней нет. Левый и правый долевые протоки расширены до 10 мм. На уровне нижней трети общего желчного протока определяются сужение и деформация просвета, неровность контуров протяженностью 40 мм (рис. 3).

**Операционный диагноз:** компрессия на уровне нижней трети холедоха – причина нарастающей МЖ, билиарной гипертензии, гнойного холангита.

**План операции:** билиодуоденальное стентирование.

**Ход эндоскопической операции:** из-за риска кровотечения от выполнения папиллосфинктеротомии решено воздержаться. По струне-проводнику установлен пластиковый билиодуоденальный стент (фирма COOK, 7 см, 8,5 Fr). Отмечено обильное поступление темной желчи с примесью фибрина по стенту. Стент выступает на 1 см в просвет кишки и на 1 см выше уровня обструкции (рис. 4).

Время эндоскопического вмешательства составило 35 мин, интраоперационных осложнений не отмечено.

Пациентка выписана из госпиталя в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки после выполнения эндоскопической операции с рекомендациями о продолжении консервативной терапии. Лабораторные показатели биохимического и общего анализов крови в день выписки представлены в табл. 4, 5.

Спустя 2 нед после выполнения стентирования желчных протоков пациентка продолжила прерванное лечение основного заболевания.

Таблица 4. Результаты биохимического анализа крови при выписке

Table 4. Results of biochemical blood test at release

| Показатель<br>Parameter                                 | Результат<br>Result | Единица измерения<br>Units | Норма<br>Reference values |
|---------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|
| Белок общий<br>Total protein                            | 51,60               | г/л<br>g/L                 | 60,00–80,00               |
| Альбумин<br>Albumin                                     | 33,40               | г/л<br>g/L                 | 35,00–52,00               |
| Аланинаминотрансфераза<br>Alanine aminotransferase      | 24,30               | Е/л<br>U/L                 | 0,00–34,00                |
| Аспартатаминотрансфераза<br>Aspartate aminotransferase  | 32,80               | Е/л<br>U/L                 | 0,00–35,00                |
| Билирубин общий<br>Total bilirubin                      | 148,00              | мкмоль/л<br>μmol/L         | 5,00–21,00                |
| Билирубин прямой<br>Direct bilirubin                    | 60,00               | мкмоль/л<br>μmol/L         | 0,00–4,60                 |
| Мочевина<br>Urea                                        | 7,20                | ммоль/л<br>mmol / L        | 1,70–8,30                 |
| Креатинин<br>Creatinine                                 | 90                  | мкмоль/л<br>μmol/L         | 58–96                     |
| Глюкоза<br>Glucose                                      | 5,46                | ммоль/л<br>mmol / L        | 3,50–5,90                 |
| Фосфатаза щелочная<br>Alkaline phosphatase              | 244                 | Е/л<br>U/L                 | 30–120                    |
| Гамма-глутамилтрансфераза<br>Gamma-glutamyl transferase | 61,50               | Е/л<br>U/L                 | 0,00–38,00                |

Таблица 5. Результаты общего анализа крови при выписке

Table 5. Results of complete blood count at release

| Показатель<br>Parameter                                                                                  | Результат<br>Result          | Единица измерения<br>Units | Норма<br>Reference values |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Гемоглобин (HGB)<br>Hemoglobin, (HGB)                                                                    | 95                           | г/л<br>g / L               | 120–150                   |
| Эритроциты (RBC)<br>Erythrocytes (RBC)                                                                   | 3,56                         | $10^{12}/л$<br>$10^{12}/L$ | 3,70–4,70                 |
| Цветовой показатель<br>Color index                                                                       | 0,80                         | –                          | 0,86–1,05                 |
| Средний объем эритроцита (MCV)<br>Mean corpuscular volume (MCV)                                          | 87,60                        | фл<br>fL                   | 80,00–100,00              |
| Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)<br>Mean corpuscular hemoglobin (MCH)                   | 26,70                        | пг<br>pg                   | 26,00–34,00               |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)<br>Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) | 30,40                        | г/дл<br>g/dL               | 30,00–38,00               |
| Гематокрит (HCT)<br>Hematocrit (HCT)                                                                     | 31,20                        | %                          | 36,00–42,00               |
| Тромбоциты (PLT)<br>Platelets (PLT)                                                                      | 153 по Фонио<br>153 by Fonio | $10^9/л$<br>$10^9/L$       | 180–320                   |
| Средний объем тромбоцита (MPV)<br>Mean platelet volume (MPV)                                             | 10,70                        | фл<br>fL                   | 7,00–11,00                |
| Кривая распределения тромбоцитов (PDW)<br>Platelet distribution width (PDW)                              | 14,50                        | %                          | 9,00–17,00                |
| Лейкоциты (WBC)<br>White blood count (WBC)                                                               | 8,50                         | $10^9/л$<br>$10^9/L$       | 4,00–8,80                 |

Окончание табл. 5

End of table 5

| Показатель<br>Parameter                                                                   | Результат<br>Result | Единица измерения<br>Units | Норма<br>Reference values |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|
| Палочкоядерные<br>Bands                                                                   | 1                   | %                          | 1–6                       |
| Сегментоядерные<br>Segs                                                                   | 79                  | %                          | 47–72                     |
| Эозинофилы<br>Eosinophils                                                                 | 1                   | %                          | 0,5–5                     |
| Лимфоциты<br>Lymphocytes                                                                  | 12                  | %                          | 19–37                     |
| Моноциты<br>Monocytes                                                                     | 7                   | %                          | 3–11                      |
| Незрелые гранулоциты<br>Immature granulocytes                                             | 0,80                | %                          | 0–1                       |
| Скорость оседания эритроцитов по Вестергрену<br>Erythrocyte sedimentation rate Westergren | 69                  | мм/ч<br>mm/h               | 2–30                      |

**Выводы**

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует редкую причину возникновения МЖ, ранее не описанную в литературе. Массивный опухолевый тромб, берущий начало в малом тазу, вызвал выра-

женную портальную гипертензию с компрессией общего желчного протока. Успешно выполненная в срочном порядке малоинвазивная эндоскопическая операция позволила возобновить прерванную полихимиотерапию.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Altman A., Zangan S.M. Benign biliary strictures. Semin Intervent Radiol 2016;33(4):297–306. DOI: 10.1055/s-0036-1592325
- Руководство по хирургии желчных путей. 2-е изд. Под ред. Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева. М.: Видар, 2009. 568 с. Manual of biliary tract surgery. 2<sup>nd</sup> edn. Ed. by E.I. Galperin, P.S. Vetshev. Moscow: Vidar, 2009. 568 p.
- Williams E., Beckingham I., Sayed G. et al. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDs). Gut 2017;66(5):765–82. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312317
- Bismuth H., Majno P.E. Biliary strictures: classification based on the principles of surgical treatment. World J Surg 2001;25(10):1241–4. DOI: 10.1007/s00268-001-0102-8

**Вклад авторов**

И.Н. Юричев: выполнение эндоскопического вмешательства, обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстрационного материала статьи, написание статьи;

В.В. Верещак: перевод англоязычных источников литературы по теме статьи;

И.В. Платицын: подготовка иллюстративного материала статьи.

**Authors' contributions**

I.N. Iurichev: perform endoscopic procedure, review of publications on the topic of the article, preparation of the illustrative material of the article, article writing;

V.V. Vereshchak: translation of English-language literature sources on the topic of the article;

I.V. Platitsyn: preparation of the illustrative material of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.Н. Юричев / I.N. Iurichev: <https://orcid.org/0000-0002-1345-041X>

В.В. Верещак / V.V. Vereshchak: <https://orcid.org/0000-0002-6850-6919>

**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 study 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 his data.

**Статья поступила:** 27.10.2022. **Принята к публикации:** 29.11.2022.

**Article received:** 27.10.2022. **Accepted for publication:** 29.11.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-71-77

## ПРОФИЛАКТИКА ИНДУЦИРОВАННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВИ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НЕТУПИТАНТ/ПАЛОНОСЕТРОН (АКИНЗЕО)

Ю.Е. Рябухина<sup>1</sup>, П.А. Зейналова<sup>1, 2</sup>, О.Л. Тимофеева<sup>1</sup>, Ф.М. Аббасбейли<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

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

**Контакты:** Юлия Евгеньевна Рябухина [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

Поддерживающая терапия является необходимым компонентом успешного противоопухолевого лечения пациентов как с солидными новообразованиями, так и со злокачественными заболеваниями крови. Соблюдение алгоритма применения антиэметических препаратов, направленных на профилактику индуцированных гастроинтестинальных осложнений (тошноты и рвоты), позволяет улучшить качество жизни пациентов и их приверженность лечению. Появление комбинированного противорвотного средства (нетупитанта/палонсетрона), оказывающего одновременное влияние на 2 основных механизма возникновения тошноты и рвоты и удобного в применении, позволило значительно улучшить контроль над этими осложнениями у больных с солидными опухолями, а также у пациентов со злокачественными заболеваниями крови.

В статье представлен обзор данных литературы по эффективности нетупитанта/палонсетрона и приведен собственный опыт использования данного антиэметика в профилактике индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты.

**Ключевые слова:** индуцированная острая и отсроченная тошнота и рвота, антиэметическая терапия, нетупитант/палонсетрон

**Для цитирования:** Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л., Аббасбейли Ф.М. Профилактика индуцированной тошноты и рвоты у пациентов со злокачественными заболеваниями крови. Собственный опыт применения лекарственного препарата нетупитант/палонсетрон (Акинзео). MD-Онко 2022;2(4):71–7. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-71-77

## PREVENTION OF INDUCED NAUSEA AND VOMITING IN PATIENTS WITH MALIGNANT BLOOD DISORDERS. EXPERIENCE OF USING NETUPITANT/PALONOSETRON (AKYNZEO)

Yu.E. Ryabukhina<sup>1</sup>, P.A. Zeynalova<sup>1, 2</sup>, O.L. Timofeeva<sup>1</sup>, F.M. Abbasbeyli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

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

**Contacts:** Yulia Evgenyevna Ryabukhina [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

Supporting therapy is a necessary component of successful antitumor treatment in patients with both solid tumors and malignant blood disorders. Adherence to administration protocol for antiemetic drugs aimed at prevention of induced gastrointestinal complications (nausea and vomiting), allows to improve patients' quality of life and treatment compliance. Development of a combination antiemetic drug (netupitant/palonosetron) simultaneously affecting 2 main mechanisms of nausea and vomiting as well as its easy administration allowed to significantly improve control of these complications in patients with solid tumors and patients with malignant blood disorders.

We present a literature review on the effectiveness of netupitant/palonosetron and describe our own experience of using this antiemetic drug for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting.

**Keywords:** induced acute and delayed nausea and vomiting, antiemetic therapy, netupitant/palonosetron

**For citation:** Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L., Abbasbeyli F.M. Prevention of induced nausea and vomiting in patients with malignant blood disorders. Experience of using netupitant/palonosetron (Akynzeo). MD-Onco 2022;2(4):71–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-71-77

## ВВЕДЕНИЕ

Поддерживающая терапия в настоящее время является необходимым компонентом успешного противоопухолевого лечения пациентов как с солидными новообразованиями, так и со злокачественными заболеваниями крови. К одному из основных аспектов поддерживающей терапии относится применение лекарственных препаратов, действие которых направлено на профилактику развития острой (возникающей в течение 24 ч от начала химиотерапии), а также отсроченной (появляющейся в течение 2–5 сут) тошноты и рвоты.

Выбор правильного алгоритма использования противорвотных препаратов и их комбинаций, обусловленного степенью эметогенности противоопухолевого агента, режимом и продолжительностью курса химиотерапии, а также оценкой индивидуальных факторов риска, позволяет не только улучшить качество жизни, но и обеспечивает приверженность лечению онкологических пациентов [1].

Большинство проведенных к настоящему времени исследований посвящено профилактике острой и отсроченной тошноты и рвоты, развивающихся у пациентов, получающих терапию солидных опухолей.

Небольшое количество публикаций по алгоритму применения антиэметиков у больных со злокачественными заболеваниями крови обуславливает несомненный интерес к каждому наблюдению.

В настоящее время в клинической практике используется 4-уровневая классификация эметогенности противоопухолевых препаратов, вводимых в монорежиме. Выделяют высоко-, умеренно, низко- и минимально-эметогенные агенты [2, 3].

Применение различных комбинаций противоопухолевых лекарственных препаратов может вызвать затруднения в правильной оценке риска развития тошноты и рвоты. Согласно практическим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по лечению злокачественных опухолей эметогенность комбинированного режима химиотерапии определяется действием препарата, обладающего наибольшим эметогенным потенциалом (для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики). При использовании комбинации, состоящей из умеренно эметогенных противоопухолевых агентов, может наблюдаться повышение эметогенности режима в целом [4].

Так, режим AC, применяемый в терапии пациентов со злокачественными опухолями молочной железы и включающий адриамицин и циклофосфан,

характеризуется высокоэметогенным потенциалом. Мнения исследователей о том, обладают ли эти противоопухолевые агенты в комбинации с другими препаратами такой же высокоэметогенной активностью при использовании у больных с опухолевыми заболеваниями крови, разнятся [5].

Большинство программ противоопухолевой лекарственной терапии пациентов с гемобластозами включают не менее 3 цитостатических агентов, а продолжительность 1 курса составляет более 2 дней. Это создает дополнительные трудности в оценке эметогенного потенциала и соблюдении правильного алгоритма профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты, поскольку больные подвержены большому риску возникновения этих осложнений.

Выбор в пользу того или иного противорвотного средства или комбинации препаратов с различным механизмом действия, направленных на профилактику тошноты и рвоты, осуществляется в зависимости от степени эметогенности используемого противоопухолевого агента.

Известно, что в патогенезе развития индуцированной тошноты и рвоты принимают участие центральный и периферический пути. Цитостатические вещества могут воздействовать либо непосредственно на рецепторы триггерной зоны, расположенные в головном мозге (дофаминовые, эндорфиновые, серотониновые (5-HT<sub>3</sub>) и нейрокининовые (NK<sub>1</sub>)), либо стимулировать высвобождение серотонина энтерохромаффинными клетками желудочно-кишечного тракта, вызывая острую тошноту и рвоту.

В настоящее время в клинической практике широко используются препараты из группы селективных антагонистов 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов серотонина: ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, показавшие в многочисленных исследованиях свою эффективность (как в монорежиме, так и в комбинации с дексаметазоном) в профилактике острой тошноты и рвоты. Их влияние на отсроченное возникновение данных симптомов неоднозначно [6].

Появление палоносетрона, обладающего более высокой аффинностью к 5-HT<sub>3</sub>-рецепторам серотонина и продолжительным периодом полураспада по сравнению с препаратами I поколения, а также ингибирующего связывание субстанции P с рецепторами NK<sub>1</sub>, способствовало более эффективному контролю острой и отсроченной тошноты и рвоты [7–9].

Т.Е. Botrel и соавт. [10] опубликовали результаты метаанализа 5 рандомизированных исследований,

в которые были включены 2057 пациентов, получивших высоко- и умеренно эметогенные режимы химиотерапии по поводу солидных опухолей и злокачественных заболеваний кроветворной ткани. Показано значительное превосходство палоносетрона над другими антагонистами 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов серотонина в профилактике острой и отсроченной тошноты и рвоты.

В исследование N. Di Renzo и соавт. [11] было включено 86 пациентов с неходжкинскими лимфомами, из которых у 67 больных была диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома. Всем пациентам проводилась антрациклинсодержащая химиотерапия по программам СНОР (циклофосфан, адриамицин, винкристин, преднизолон), R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфан, адриамицин, винкристин, преднизолон) и R-COMP (ритуксимаб, циклофосфан, липосомальный адриамицин, винкристин, преднизолон), риск эметогенности которых был расценен как умеренный. Палоносетрон вводился однократно перед началом каждого курса. Полученные результаты анализа показали высокую эффективность антиэметика: отсутствие острой тошноты и рвоты было зафиксировано у 90,7 % пациентов, а отсроченной – у 88,4 % пациентов.

Известно, что на возникновение индуцированной острой тошноты и рвоты преимущественное влияние оказывает серотонин, в то время как появление данных симптомов более чем через сутки от начала химиотерапии обусловлено воздействием вещества Р на NK1-рецепторы, расположенные в нервной системе и периферических тканях [12, 13].

Высокая эффективность антагонистов рецепторов субстанции Р/нейрокинина-1 (NK<sub>1</sub>), таких как апрепитант, фосапрепитант, показана в ряде опубликованных исследований [14–17].

Особый интерес представляет комбинированный препарат нетупитант/палоносетрон (НЕПА), зарегистрированный в России под торговым наименованием Акинзео и представленный в пероральной лекарственной форме, содержащей 300 мг нового высокоселективного антагониста NK<sub>1</sub>-рецептора нетупитанта и 0,5 мг антагониста 5-HT<sub>3</sub>-рецептора II поколения палоносетрона.

Акинзео действует на 2 основных механизма возникновения острой и отсроченной тошноты и рвоты у пациентов, получающих цитостатическую терапию, и применяется путем однократного приема внутрь.

Высокая эффективность и безопасность нетупитанта/палоносетрона подтверждена во многих исследованиях. Так, J. Schilling и соавт. [18] представили результаты проспективного анализа, в котором нетупитант/палоносетрон получили 1200 пациентов со злокачественной опухолью молочной железы. Больным было проведено 3 цикла высокоэметогенной химиотерапии в режиме АС (адриамицин, циклофосфан). На протяжении всего периода противоопухолевого лечения

отсутствие острой и отсроченной рвоты наблюдалось более чем у 90 % больных, при этом частота выявления острой рвоты к 3-му курсу терапии составила 96,2 %, а отсроченной – 96,9 %. Предотвращение выраженной острой тошноты значительно чаще отмечалось к 3-му курсу химиотерапии по сравнению с началом лечения: в 76 и 69,1 % соответственно. Из нежелательных побочных явлений была зафиксирована утомляемость (у 5 % пациентов), в 4 % наблюдений на фоне терапии нетупитантом/палоносетроном у пациентов развились запоры.

В другое исследование, проведенное М. Аарго и соавт. [19], вошли 1286 больных со злокачественными опухолями молочных желез, получивших 4 цикла химиотерапии с включением адриамицина и циклофосфана. Пациенты были рандомизированы на 2 группы, в одной из которых с целью профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты больные получали нетупитант/палоносетрон и дексаметазон, в другой с этой целью применялся палоносетрон и дексаметазон.

Общий ответ, определяемый как полное отсутствие тошноты и рвоты в промежутке от 0 до 120 ч с момента начала химиотерапии, в период проведения 1-го цикла в 1-й группе пациентов был получен в значительно большем числе наблюдений (74,3 %) по сравнению с частотой общего ответа (66,6 %) в группе больных, получавших палоносетрон. Это преимущество стало более выраженным в последующих циклах, достигнув к 4-му циклу значений 83,8 % и 74,6 % соответственно. Отмечена хорошая переносимость терапии нетупитантом/палоносетроном, а также отсутствие значимых побочных эффектов. Наблюдались головные боли и запоры, которые не привели к прекращению лечения.

R.J. Gralla и соавт. [20] сравнили эффективность нетупитанта/палоносетрона и комбинации апрепитанта с палоносетроном в профилактике острой и отсроченной тошноты и рвоты, распределив на 2 группы 413 пациентов с солидными новообразованиями различных локализаций. Все больные получали умеренно и высокоэметогенную противоопухолевую лекарственную терапию. Частота общего ответа (отсутствие тошноты и рвоты) оказалась высокой и сохранялась на протяжении всех циклов химиотерапии в обеих группах пациентов, однако при этом отмечалась тенденция к численному преимуществу в группе больных, получавших нетупитант/палоносетрон, на протяжении всего противоопухолевого лечения по сравнению с группой пациентов, которые получали апрепитант в комбинации с палоносетроном. Показано, что доля пациентов, у которых отсутствовала выраженная острая и отсроченная тошнота, была большей в обеих группах, увеличиваясь к последнему циклу химиотерапии (от 84 до 92 % в группе пациентов, получавших нетупитант/палоносетрон, и от 81 до 87 % –



в группе пациентов, получавших апрепитант в комбинации с палоносетроном). Хотя различия были статистически незначимыми, численное преимущество по предотвращению индуцированной тошноты и рвоты имелось в группе пациентов, получавших нетупитант/палоносетрон.

В клинических рекомендациях Российской ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) нетупитант/палоносетрон рассматривается в качестве средства профилактики индуцированной тошноты и рвоты при использовании высоко- и умеренно

эметогенных режимов противоопухолевой терапии. Препарат принимают внутрь однократно за 1 ч до начала каждого курса химиотерапии (табл. 1, 2).

С учетом результатов крупных исследований, убедительно доказавших высокую эффективность нетупитант/палоносетрона в профилактике индуцированной тошноты и рвоты, в отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» Группы компаний «Мать и дитя» пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями была проведена антиэметическая терапия этим препаратом.

**Таблица 1.** Профилактика тошноты/рвоты при высокоэметогенной химиотерапии, включая режим AC (доксорубицин + циклофосфан) и карбоплатинсодержащие (AUC >4) схемы (вариант 1) [3]

**Table 1.** Prevention of nausea/vomiting during highly emetogenic chemotherapy including AC (doxorubicin + cyclophosphane) regimen and carboplatin-containing (AUC >4) schemes (variant 1) [3]

| 1-й день /<br>1 <sup>st</sup> day                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2–4-й дни /<br>2 <sup>nd</sup> –4 <sup>th</sup> days                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>За 1 ч до химиотерапии:</b><br/>1 hour before chemotherapy:</p> <p>Антагонист NK<sub>1</sub>-рецепторов и 5HT<sub>3</sub>-рецепторов:<br/>NK<sub>1</sub> receptor and 5HT<sub>3</sub> receptor antagonist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>нетупитант/палоносетрон*<br/>netupitant/palonosetron*</li> </ul> <p>300 мг/0,5 мг, 1 капсула, внутрь<br/>300 mg/0.5 mg, 1 capsule, per os</p> <p><b>За 30 мин до химиотерапии:</b><br/>30 minutes before chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>дексаметазон 12 мг внутривенно<br/>dexamethasone 12 mg intravenously</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>дексаметазон 8 мг в день<br/>dexamethasone 8 mg per day</li> </ul> |

\*Акинзео 1 капсула содержит: селективный антагонист рецепторов нейрокинина 1 (NK<sub>1</sub>) / субстанцию P (нетупитант) в сочетании с антагонистом рецептора 5HT<sub>3</sub> (палоносетрон)

\*Akynzeo 1 capsule contains: selective antagonist of neurokinin-1 (NK<sub>1</sub>) receptors substance P (netupitant) in combination with 5HT<sub>3</sub> receptor antagonist (palonosetron).

**Таблица 2.** Профилактика тошноты/рвоты при умеренно эметогенной химиотерапии (вариант 1) [3]

**Table 2.** Prevention of nausea/vomiting during moderately emetogenic chemotherapy (variant 1) [3]

| 1-й день /<br>1 <sup>st</sup> day                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2–4-й дни /<br>2 <sup>nd</sup> –4 <sup>th</sup> days                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>За 1 ч до химиотерапии:</b><br/>1 hour before chemotherapy:</p> <p>Антагонист NK<sub>1</sub>-рецепторов и 5HT<sub>3</sub>-рецепторов:<br/>NK<sub>1</sub> receptor and 5HT<sub>3</sub> receptor antagonist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>нетупитант/палоносетрон<br/>netupitant/palonosetron</li> </ul> <p>300 мг/0,5 мг, 1 капсула, внутрь<br/>300 mg/0.5 mg, 1 capsule, per os</p> <p><b>За 30 мин до химиотерапии:</b><br/>30 minutes before chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>дексаметазон 8–12 мг внутривенно<br/>dexamethasone 8–12 mg intravenously</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>дексаметазон 8 мг 1 раз в день или 4 мг 2 раза в день<br/>dexamethasone 8 mg per day or 4 mg twice a day</li> </ul> |

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с декабря 2021 г. по август 2022 г. антиэметическую терапию нетупитантом/палонсетроном получили 4 пациента, трем из которых была проведена вся запланированная программа противоопухолевой лекарственной терапии, а 1 больная в настоящее время продолжает получать специфическое лечение.

Возраст всех пациентов менее 60 лет. У 2 из 4 больных впервые диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома, у остальных – классическая лимфома Ходжкина (табл. 3). Все пациенты получали лекарственную противоопухолевую терапию в цикловом режиме согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. В 1-й день каждого цикла за 1 ч до введения цитостатических препаратов пациенты принимали однократно 1 капсулу нетупитанта/палонсетрона, а через 30 мин внутривенно струйно вводился дексаметазон в дозе 8 мг. Со 2-го по 4-й дни каждого цикла за 30 мин до начала химиотерапии также вводился дексаметазон в той же дозировке.

Таблица 3. Характеристика группы пациентов (n = 4)

Table 3. Characteristics of the patient group (n = 4)

| Характеристика<br>Characteristic                                     | Значение<br>Value |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Медиана возраста, лет<br>Median of age, year                         | 32,5              |
| Пол, n:<br>Sex, n:                                                   |                   |
| мужской<br>male                                                      | 1                 |
| женский<br>female                                                    | 3                 |
| Диагноз, n:<br>Diagnosis, n:                                         |                   |
| классическая лимфома Ходжкина<br>classical Hodgkin's lymphoma        | 2                 |
| диффузная В-крупноклеточная лимфома<br>diffuse B-large cell lymphoma | 2                 |
| Режим химиотерапии, n:<br>Chemotherapy regimen, n:                   |                   |
| BV-A(адриамицин)BV<br>BV-A(adriamycin)BV                             | 1                 |
| A(адриамицин)BVD<br>A(adriamycin)BVD                                 | 1                 |
| R-CH(адриамицин)OP<br>R-CH(adriamycin)OP                             | 1                 |
| R-DA(адриамицин)-EPOCH<br>R-DA(adriamycin)-EPOCH                     | 1                 |

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Полный ответ (отсутствие острой и отсроченной тошноты и рвоты) на протяжении всего противоопухолевого лечения был зафиксирован у 2 из 4 пациентов. Следует отметить, что острая тошнота и рвота не наблюдалась ни у одного больного. Два пациента

(получавшие режимы BV-AVD и R-DA-EPOCH) в период с 24 до 120 ч от начала каждого цикла химиотерапии отмечали развитие тошноты, которая была купирована дополнительным введением 8 мг дексаметазона.

Антиэметическая терапия нетупитантом/палонсетроном ни у одного из 4 пациентов не вызвала развития значимых побочных эффектов. У 2 больных наблюдались запоры, но определить их связь именно с приемом нетупитанта/палонсетрона не представлялось возможным.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в лечении пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, вопрос сохранения качества жизни на протяжении всего периода противоопухолевой лекарственной терапии и при развитии побочных эффектов остается актуальным. Такие гастроинтестинальные осложнения, как индуцированная острая и отсроченная тошнота и рвота, в ряде случаев приводят к отказу от продолжения химиотерапии и, как следствие, к рецидиву злокачественного заболевания. Разработка алгоритма применения противорвотных препаратов в зависимости от эметогенного потенциала противоопухолевого агента и внесение его в клинические рекомендации позволили улучшить контроль над возникающими осложнениями. Одним из таких противоопухолевых средств является адриамицин, входящий в состав многих режимов терапии и обладающий как умеренно, так и высокоэметогенным потенциалом в зависимости от используемой дозы. В некоторых опубликованных исследованиях по применению антиэметиков в терапии пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, в частности с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), режимы CHOP и R-CHOP с включением адриамицина рассматриваются как умеренно эметогенные [11, 21].

При этом нет убедительных данных об эметогенном потенциале режима R-DA-EPOCH (ритуксимаб, циклофосфан, адриамицин, этопозид, винкристин, преднизолон), используемого также в терапии больных с ДВККЛ и включающего адриамицин. Вероятно, судить об эметогенном потенциале этого режима следует исходя из того, что одним из критериев выбора данной программы является особый молекулярно-генетический вариант ДВККЛ – ДВККЛ высокой степени злокачественности (high grade lymphoma), отличающийся более агрессивным течением.

По сравнению с ДВККЛ классическая лимфома Ходжкина характеризуется, как правило, более благоприятным течением, но во все режимы противоопухолевой лекарственной терапии пациентов с впервые выявленным заболеванием (ABVD: адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; BV-AVD: брентуксимаб ведотин, адриамицин, винбластин, дакарбазин;

BEACOPP: адриамицин, циклофосфан, этопозид, дакарбазин, блеомицин, преднизолон, винкристин) также включен адриамицин, что заставляет отнести эти программы к группам с умеренно или высокоэметогенным потенциалом. Кроме того, следует отметить, что дакарбазин, который применяется в программе ABVD, отнесен к группе препаратов с высоким эметогенным потенциалом. Немногочисленные исследования показали, что индуцированная тошнота и рвота тяжелой степени возникают у 5–26 % пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию в режиме ABVD. Однократное введение палоносетрона в комбинации с дексаметазоном, по данным L. Rigacci и соавт. [22], способствовало улучшению контроля над возникновением рвоты (у 86 % пациентов рвота отсутствовала) и тошноты, наблюдавшейся в 52 % наблюдений.

В другом исследовании, проведенном V.R. Zilioli и соавт. [23], из 30 пациентов с впервые выявленной лимфомой Ходжкина, получивших 1 курс ABVD, у половины пациентов, несмотря на профилактическое введение палоносетрона, отмечалась тошнота, а у 13 % – рвота. В связи с недостаточным контролем над этими осложнениями со 2-го курса больные вместо палоносетрона получали нетупитант/палоносетрон. Пациенты отметили значительное уменьшение частоты возникновения острой тошноты и рвоты и полное отсутствие отсроченной рвоты.

Следует отметить, что некоторые из применяемых в лечении больных с лимфопролиферативными заболеваниями режимов лекарственного противоопухолевого лечения (ABVD, R-CHOP) могут выполняться амбулаторно и не требуют госпитализации пациентов

в стационар. Это создает дополнительные условия для выбора антиэметика, обладающего не только высокой эффективностью, но и исключающего необходимость многократного посещения лечебного учреждения.

Вследствие этого выбор в пользу нетупитант/палоносетрона в профилактике индуцированной тошноты и рвоты, вызванной использованием агентов, входящих в вышеуказанные режимы химиотерапии, не вызывает сомнения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш опыт использования нетупитант/палоносетрона в профилактике острой и отсроченной тошноты и рвоты у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получивших противоопухолевую лекарственную терапию умеренно и высокоэметогенного риска, свидетельствует о высокой эффективности и благоприятном профиле токсичности препарата. Полученные результаты согласуются с данными других авторов. Однако необходимы дальнейшие исследования с включением в них большего количества пациентов разного возраста.

Несомненными преимуществами нетупитант/палоносетрона являются удобство и однократность применения, которые в сочетании с хорошей переносимостью и отсутствием значимых побочных эффектов позволяют, сохраняя качество жизни, соблюдать все рекомендации по профилактике индуцированной тошноты и рвоты. Все пациенты в нашем исследовании отметили возможность улучшения контроля над этими осложнениями, благодаря чему запланированная программа противоопухолевой лекарственной терапии была выполнена в полном объеме.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. и др. Профилактика тошноты и рвоты в онкологии. Клиническая онкогематология 2016;9(1):75–83.  
Snegovoi A.V., Larionova V.B., Kononenko I.B. et al. Prevention of nausea and vomiting in oncology. Klinicheskaya oncogematologiya = Clinical oncohematology 2016;9(1):75–83. (In Russ.).
2. Rolia F., Herrstedt J., Aapro M. et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5):v232–43.  
DOI: 10.1093/annonc/mdq194
3. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии (RASSC). Под ред. акад. РАН М.И. Давыдова. 5-е изд., перераб. и дополн., 2021.  
Protocols of clinical recommendations of supportive therapy in oncology (RASSC). Ed. by acad. RAS M.I. Davydov. 5<sup>th</sup> edn., reprint, and the supplement, 2021.
4. 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: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-37  
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: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-37
5. Fernandez Gonzalez M.P., Gomez Marquez A.M., Sanchez M.P. et al. Aspects of interest related to antiemesis in haematological patients. Hematol Transfus Int J 2019;7(2):46–8.  
DOI: 10.15406/htij.2018.07.00204
6. Geling O., Eichler H.-G. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. J Clin Oncol 2005; 23(6):1289–94.  
DOI: 10.1200/JCO.2005.04.022
7. Eisenberg P., Figueroa-Vadillo J., Zamora R. et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3

- receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98(11):2473–82. DOI: 10.1002/cncr.11817
8. Aapro M.S., Grunberg S.M., Manikhas G.M. et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17(9):1441–9. DOI: 10.1093/annonc/mdl137
  9. Rojas C., Slusher B.S. Pharmacological mechanism of 5-HT<sub>3</sub> and tachykinin NK<sub>1</sub> receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2012;684(1–3):1–7. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.01.046
  10. Botrel T.E., Clark O.A., Clark L. et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2011;19(6):823–32. DOI: 10.1007/s00520-010-0908-8
  11. Di Renzo N., Montanini A., Mannina D. et al. Single-dose palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma receiving moderately emetogenic chemotherapy containing steroids: results of a phase II study from the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi (GISTL). *Support Care Cancer* 2011;19(10):1505–10. DOI: 10.1007/s00520-010-0974-y
  12. Garcia-Recio S., Gascón P. Biological and pharmacological aspects of NK<sub>1</sub>-receptor. *Biomed Res Int* 2015;2015:495704. DOI: 10.1155/2015/495704
  13. Schwartzberg L., Karthaus M., Rossi J. et al. Fixed combination of oral NEPA (netupitant-palonosetron) for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple cycles of chemotherapy: efficacy data from 2 randomized, double-blind phase III studies. *Cancer Medicine*. 2019;8(5):2064–73. DOI: 10.1002/cam4.2091
  14. Bošnjak S.M., Gralla R.J., Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK<sub>1</sub>) receptor antagonists. *Support Care Cancer*, 2017;25(5):1661–71. DOI: 10.1007/s00520-017-3585-z
  15. Navari R.M. Aprepitant: a neurokinin-1 receptor antagonist for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4(5):715–24. DOI: 10.1586/14737140.4.5.715
  16. Murakami C., Kakuta N., Kume K. et al. A Comparison of fosaprepitant and ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting in moderate to high risk patients: a retrospective database analysis. *Biomed Res Int* 2017;2017:5703528. DOI: 10.1155/2017/5703528
  17. Ruhlmann C.H., Christensen T.B., Dohn L.H. et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomized, placebo-controlled, double, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):509–18. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00615-4
  18. Schilling J., Kurbacher C.M., Hanusch C. Quality of life effects of an oral fixed combination of netupitant and palonosetron in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: real-world evidence in patients with breast cancer receiving anthracycline-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Breast Care (Basel)* 2022;17(2):130–6. DOI: 10.1159/000514891
  19. Aapro M., Karthaus M., Schwartzberg L. et al. NEPA, a fixed oral combination of netupitant and palonosetron, improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of chemotherapy: results of a randomized, double-blind, phase 3 trial versus oral palonosetron. *Support Care Cancer* 2017;25(4):1127–35. DOI: 10.1007/s00520-016-3502-x
  20. Gralla R.J., Bosnjak S.M., Hontsa A. et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1333–9. DOI: 10.1093/annonc/mdu096
  21. Choi B.S., Borsaru G.P., Ballinari G. Multicenter phase IV study of palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with non-Hodgkin lymphomas undergoing repeated cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2014;55(3):544–50. DOI: 10.3109/10428194.2013.813498
  22. Rigacci L., Landi C., Caruso J.P. et al. Single dose palonosetron and dexamethasone in preventing nausea and vomiting induced by high emetogenic ABVD regimen in Hodgkin Lymphoma patients. *Leuk Res* 2012;36(2):182–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.06.025
  23. Zilioli V.R., Muzi C., Minga P. et al. Safety and efficacy of netupitant/palonosetron and dexamethasone in classical Hodgkin's lymphoma patients with inadequate chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis with palonosetron and dexamethasone: a single-center real-life experience. *Int J Hematol Oncol* 2020;9(1):IJH23. DOI: 10.2217/ijh-2020-0001

#### Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: анализ публикаций по теме статьи, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, наблюдение пациентов.

#### Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: analysis of publications on the topic of the article, performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, article writing;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;

F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: performing diagnostic procedures, patient observation.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Статья поступила:** 28.10.2022. **Принята к публикации:** 28.11.2022.

**Article submitted:** 28.10.2022. **Accepted for publication:** 28.11.2022.



# 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.

## 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](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 подрисовочными 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 подрисовочной 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 направлять на адрес:** [larionova1951@yandex.ru](mailto:larionova1951@yandex.ru) с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в MD-Онко».

**Полная версия требований представлена на сайте журнала** <https://mdonco.elpub.ru/jour>.

[illegible]

[illegible]





Амбулаторная инфузионная помпа

# Аккумат 1100

*Лучший выбор  
для обеспечения безопасности  
пациента*



*Широкий экран и удобный просмотр  
Повышенная безопасность  
Ввод и вывод данных посредством  
соединения с ПК*

*Система уменьшения числа  
ошибок дозирования (DEPS)  
Оптимизированные этапы программирования  
Большой выбор режимов инфузии  
Библиотека лекарственных средств*

## ПРИНАДЛЕЖНОСТИ



Одноразовая инфузионная линия и резервуар



Болюсный модуль пациента для проведения КПА



Чехол для переноски помпы

**WY WOO YOUNG MEDICAL**

ООО "ВУ ЯНГ МЕДИКАЛ РУС" - Эксклюзивный официальный представитель на территории РФ  
105064, Россия, Москва, Нижний Сусальный переулк 5, стр 16, 3 этаж, №1  
Тел.: +7 (495) 909 24 61, [info@wooyoungmed.ru](mailto:info@wooyoungmed.ru) [www.wooyoungmed.ru](http://www.wooyoungmed.ru)