

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

АВТІ
АХВ. RESURS MARKAZI

INV №

1488

ISSN 2073-4034 (Print)
ISSN 2414-9128 (Online)

43

ЛЕЧЕНИЕ HER2-ПОЗИТИВНОГО
РАННЕГО (МИНИМАЛЬНОГО)
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Treatment of HER2-positive early
(minimal) breast cancer

53

ПРИМЕНЕНИЕ
ПАЗОПАНИБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ДИССЕМИНИРОВАННОЙ
САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ:
СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

The use of pazopanib in the
treatment of disseminated soft
tissue sarcoma: personal
experience

71

ГИПЕРПЛАЗИЯ ТИМУСА ПОСЛЕ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ
ЛИМФОМ: РОЛЬ ПЭТ/КТ

Thymus hyperplasia after
lymphoma drug therapy: the role
of PET/CT



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОНКОЛОГИЯ



07

2022
ТОМ 29

ТЕРАПИЯ + ФАРМАТЕКА

Уважаемые читатели! Предлагаем Вам оформить подписку на комплект журналов «Фарматека» и «Терапия» на специальных условиях, непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная, своевременная доставка на самых выгодных условиях.

www.bionika-media.ru



Стоимость на 2022 год:

14 номеров журнала «Фарматека» +
10 номеров журнала «Терапия»

6 300
рублей за комплект

Стоимость подписки на второе
полугодие 2022 года:

7 номеров журнала «Фарматека» +
5 номеров журнала «Терапия»

3 500
рублей за комплект

Оформить подписку Вы можете обратившись по телефону:
8(495) 786 25 41 и по e-mail: podpiska@bionika.ru.

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 29 №7 2022

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ОБЗОРЫ

14 Волчёнков С.А., Филатова Л.В., Любимов С.В., Зюзгин И.С., Елхова С.С., Зверькова А.А., Ишматова И.В., Семиглазова Т.Ю. Современные аспекты нутритивной поддержки при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: обзор, опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

23 Елхова С.С., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Волчёнков С.А., Ковязин А.К., Моталкина М.С., Чудиновских Ю.А., Семиглазова Т.Ю. Подходы к мобилизации гемопоэтических стволовых клеток: литературный обзор

29 Целуйко А.И., Семиглазов В.Ф., Кудайбергенова А.Г., Артемьева А.С., Палтуев Р.М., Донских Р.В., Песоцкий Р.С., Криворотко П.В. Клиническая иммунология рака молочной железы

37 Абдулаева Ш.Р., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г., Шарашенидзе С.М., Целуйко А.И., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Прогностическая и прогностическая роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs) при раннем трижды негативном раке молочной железы

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

43 Песоцкий Р.С., Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Соколова М.Д., Мортада В.В., Табагуа Т.Т., Криворотко П.В. Лечение HER2-позитивного раннего (минимального) рака молочной железы

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

49 Хэ Минцзэ, Цзен Цзытун. Современные подходы к лечению мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

53 Проценко С.А., Телетаева Г.М., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Новик А.В., Комаров Ю.И., Джалилова Ш.А., Малыгин А.Ю., Дегтярёва Е.А. Применение лазопаниба при лечении диссеминированной саркомы мягких тканей: собственный опыт



Хоан (Жоан) Миро. Монт-роч-дель-Камп, церковь и деревня. 1919. Холст, масло. Частная коллекция

57 Андреева А.В., Анциферов М.Б. Оценка эффективности комбинированной терапии аналогами соматостатина и агонистами D₂-дофаминовых рецепторов в лечении персистирующего или рецидивирующего течения болезни Иценко–Кушинга

66 Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Влияние фармакогенетических параметров на клинические варианты токсичности метотрексата при остром лимфобластном лейкозе у детей

71 Поддубная И.В., Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Гиперплазия тимуса после лекарственной терапии лимфом: роль ПЭТ/КТ

78 Беляк Н.П., Орлова Р.В., Кутукова С.И., Пелипась Ю.В., Андросова А.В., Жукова Н.В. Патоморфологический регресс как показатель эффективности периоперационной FLOT/FOLFOX у пациентов с операбельным раком желудка

83 Андросова А.В., Орлова Р.В., Иванова А.К., Беляк Н.П., Кутукова С.И., Варанкина А.А. Роль некоторых факторов системного воспаления в течении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

90 Журтова И.Б., Эльгарова Л.В., Губачикова А.М. Иммуноопосредованные нежелательные эндокринные явления при лечении ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: клинический случай ниволумаб-индуцированного тиреоидита

95 Хрулева Ю.И., Амергулов И.И., Лиходей Н.В., Дзюба А.С., Сыч Ю.П., Павлова М.Г. Множественная карцинома щитовидной железы и другие отдаленные эндокринные последствия химиолучевой терапии медуллобластомы: клинический случай



FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

CONTENTS

VOL. 29 №7 2022

NEWS OF MEDICINE

REVIEWS

- 14** *Volchenkov S.A., Filatova L.V., Lyubimov S.V., Zyuzgin I.S., Elkhova S.S., Zverkova A.A., Ishmatova I.V., Semiglazova T.Yu.* Modern aspects of nutritional support during hematopoietic stem cell transplantation: review, experience of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
- 23** *Elkhova S.S., Filatova L.V., Zyuzgin I.S., Volchenkov S.A., Kovyazin A.K., Motalkina M.S., Chudinovskikh Yu.A., Semiglazova T.Yu.* Approaches to the mobilization of hematopoietic stem cells: a literature review
- 29** *Tseluiko A.I., Semiglazov V.F., Kudaibergenova A.G., Artemyeva A.S., Paltuev R.M., Donskikh R.V., Pesotsky R.S., Krivorotko P.V.* Clinical immunology of breast cancer
- 37** *Abdulaeva Sh.R., Semiglazova T.Yu., Artemyeva A.S., Kudaibergenova A.G., Sharashenidze S.M., Tseluyko A.I., Paltuev R.M., Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F.* Predictive and prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in early triple-negative breast cancer

CLINICAL EXPERIENCE

- 43** *Pesotsky R.S., Semiglazov V.F., Tseluyko A.I., Sokolova M.D., Mortada V.V., Tabagua T.T., Krivorotko P.V.* Treatment of HER2-positive early (minimal) breast cancer

NEW DRUGS AND TREATMENT APPROACHES

- 49** *He Mingze, Zeng Zitong.* Modern approaches to the treatment of muscle-invasive bladder cancer

ORIGINAL ARTICLES

- 53** *Protsenko S.A., Teletaeva G.M., Latipova D.Kh., Semenova A.I., Novik A.V., Komarov Yu.I., Dzhailova Sh.A., Malygin A.Yu., Degtiareva E.A.* The use of pazopanib in the treatment of disseminated soft tissue sarcoma: personal experience



Joan Miró.
Mont Roig del Camp,
church and village. 1919.
Oil on canvas.
Private collection

- 57** *Andreeva A.V., Antsiferov M.B.* Evaluation of the effectiveness of combination therapy with somatostatin analogues and D₂-dopamine receptor agonists in the treatment of persistent or recurrent course of Cushing's disease
- 66** *Guryeva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T.* Influence of pharmacogenetic parameters on clinical variants of methotrexate toxicity in acute lymphoblastic leukemia in children
- 71** *Poddubnaya I.V., Ognerubov N.A., Antipova T.S.* Thymus hyperplasia after lymphoma drug therapy: the role of PET/CT
- 78** *Belyak N.P., Orlova R.V., Kutukova S.I., Pelipas Yu.V., Androsova A.V., Zhukova N.V.* Pathological regression as an indicator of the effectiveness of perioperative FLOT/FOLFOX in patients with resectable gastric cancer
- 83** *Androsova A.V., Orlova R.V., Ivanova A.K., Belyak N.P., Kutukova S.I., Varankina A.A.* The role of some factors of systemic inflammation in the course of gastrointestinal neuroendocrine tumors

CLINICAL CASE

- 90** *Zhurtova I.B., Elgarova L.V., Gubachikova A.M.* Immune-mediated endocrine adverse events during treatment with immune checkpoint inhibitors: a clinical case of nivolumab-induced thyroiditis
- 95** *Khruleva Yu.I., Amergulov I.I., Likhodey N.V., Dzyuba A.S., Sych Yu.P., Pavlova M.G.* Multiple thyroid carcinoma and other long-term endocrine consequences of chemoradiotherapy for medulloblastoma: a clinical case

Главный редактор — Д.А. Сычев
 Кураторы номера — С.А. Проценко,
 И.В. Поддубная
 Научные редакторы — В.И. Соколенко,
 В.М. Полонский, Е.А. Куликова
 Ответственный секретарь — Е.В. Полякова
 Выпускающий редактор — Н.С. Зайцева
 Заведующая редакцией — Л.В. Линник
 Арт-директор — М.А. Лындина
 Корректор — Л.Ю. Андреева
 Художники-дизайнеры —
 М.И. Полякова, А.И. Ларин
 Оператор верстки — Ю.В. Дорошина

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ООО «Бионика Медиа Инновации»

ИЗДАТЕЛЬ: ООО «Бионика Медиа»

www.bionika-media.ru



Председатель Совета директоров —

И.Г. Красивская

Генеральный директор — О.О. Горяинова

Адрес издателя: 117485, г. Москва,

ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Адрес редакции: 117485, г. Москва,

ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Тел.: +7 (495) 786-25-57,

+7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateca.ru

E-mail: pharmateca@yandex.ru

Подписка и распространение:

Тел.: +7 (495) 786-25-57, доб. 400

E-mail: podписка@bionika.ru

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»

Тел.: +7 (495) 786-25-57

E-mail: reklama@bionika-media.ru

Руководитель Департамента по рекламе

в медицинской прессе — Н.И. Дивалева

Департамент по рекламе в медицинской

прессе — А.А. Пантелеева, А.Д. Луковина,

Е.С. Фомина

Руководитель направления

«Женское здоровье» — О.А. Михно

Свободная цена

Издание зарегистрировано 24.03.93;

перерегистрировано «Федеральной службой

по надзору в сфере связи, информационных

технологий и массовых коммуникаций

(Роскомнадзор)»

ПИ №ФС77-59679 от 23.10.14

Отпечатано в ООО «Борус-Принт»

115201, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ

Москворечье-Сабурово, 1-й Котляковский переулок,

дом 3, этаж 1, помещ./ком. 1/12.

Подписные индексы по каталогу Почта России:

ПР303 – полугодовой.

по Объединенному каталогу «Пресса России»:

40551 – полугодовой.

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2414-9128 (online)

ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АКАРАЧКОВА Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 АЛЯЕВ Ю.Г., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 АНДРЕЕВ Д.Н., к.м.н., МГМСУ им. А.Е. Евдокимова, Москва, Россия
 АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф., Эндокринологический диспансер ДЗ г. Москвы, Москва, Россия
 БАБАК С.Л., д.м.н., МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия
 БЕЛОБОРДОВ В.Б., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 БОРЗОВА Е.Ю., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 ВЕРБОВОЙ А.Ф., д.м.н., проф., Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
 ГЕРАСИМЕНКО М.Ю., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ГОРБУНОВА В.А., д.м.н., проф., НИИЦ онкологии ИМ. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
 ДИККЕ Г.Б., д.м.н., доцент, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия
 ЕРШОВА О.Б., д.м.н., Ярославский областной центр профилактики остеопороза, Ярославль, Россия
 ЗАМЕРГРАД М.В., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 ЗАХАРОВА И.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ЗЫРЯНОВ С.К., д.м.н., проф., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 КОСЯКОВ С.Я., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 КРУТЛОВА Л.С., д.м.н., проф., Центральная государственная медицинская академия, Москва, Россия
 ЛИЛА А.М., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
 ЛОРАНСКАЯ И.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 МАЕВ И.В., д.м.н., проф., академик РАН, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия
 МАЗАНКОВА Л.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 НЕНАШЕВА Н.М., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 НОСУЛЯ Е.В., д.м.н., проф., НИИЦ оториноларингологии, Москва, Россия
 ОБЧИННИКОВ А.Ю., д.м.н., проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 ОРЛОВА Е.А., д.м.н., доцент, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия
 ОСТРОУМОВА О.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ПОТЕКАЕВ Н.Н., д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
 ПРИЛЕПСКАЯ В.Н., д.м.н., проф., НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия
 ПРОЦЕНКО С.А., д.м.н., проф., НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия
 РАДЗИНСКИЙ В.Е., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 РАЧИН А.П., д.м.н., проф., Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва, Россия
 САВЕЛЬЕВА М.И., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., доцент, РМАНПО, Москва, Россия
 СВЕЧНИКОВА Е.В., д.м.н., академик РАЕН, Поликлиника №1 УД Президента РФ, Москва, Россия
 СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю., д.м.н., проф., НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия
 СЕРЕБРОВА С.Ю., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 СИНИЦЫНА И.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СИНЯКОВА Л.А., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 СНАРСКАЯ Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 СТРЕМОУХОВ А.А., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СЫЧЕВ Д.А., д.м.н., проф., академик РАН, РМАНПО, Москва, Россия
 ТАТОЧЕНКО В.К., д.м.н., проф., НИИЦ здоровья детей, Москва, Россия
 ТОРОПЦОВА Н.В., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
 УШКАЛОВА Е.А., д.м.н., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 ФОМИН В.В., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 ХАРИТ С.М., д.м.н., проф., НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия
 ХАСАНОВ Р.Ш., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия
 ЧАЗОВА И.Е., д.м.н., проф., академик РАН, НИИЦ Кардиологии, Москва, Россия
 ЧЕРНЫК Б.А., д.м.н., проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия
 ШАЛАЕВ С.В., д.м.н., проф., Томский государственный медицинский университет, Томь, Россия
 ШАТОХИН М.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., проф., академик РАН, НИИЦ Эндокринологии, Москва, Россия
 ЯРУСТОВСКАЯ О.В., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК).

Индексируется в EBSCO Information Services (EBSCO).



Импакт-фактор РИНЦ - 0,418

Совокупный тираж 25 350 экз.

Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Любая перепечатка статей, опубликованных в журнале, возможна только с письменного разрешения редакции. За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

Editor in Chief: Dmitry A. Sychev

Editors of the issue: Svetlana A. Protsenko,
Irina V. Poddubnaya

Science Editors: Valentina I. Sokolenko,
Vladimir M. Polonsky, Ekaterina A. Kullikova

Executive secretary: Elena V. Polyakova

Publisher editor: Nadezhda S. Zaitseva

Head editor: Lyudmila V. Linnik

Art Director: Marina A. Lyndina

Page-reader: Lidiya Yu. Andreeva

Design: Marina I. Polyakova, Alexander I. Larin

Layout: Yuliya V. Doroshina

THE FOUNDER:

"Bionika Media Innovation"

THE PUBLISHER:

"Bionika Media"

www.bionika-media.ru

**Chairman of Board of Directors:**

Irina G. Krasivskaya

Director General: Olga O. Goryainova

Publisher Office Address: 30/1, Obruchev Str.,
Build. 2, Moscow 117485, Russia

Editorial Office Address: 30/1, Obruchev Str.,
Build. 2, Moscow 117485, Russia

Tel.: +7 (495) 786-25-57, +7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateka.ru

E-mail: pharmateka@yandex.ru

Subscription and distribution:

Tel.: +7 (495) 332-02-63

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Department of Advertising:

Tel.: +7 (495) 786-25-57, ext. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

Head of the Department of Advertising in

Medical Press: Nataliya I. Divlekeeva

Price: free

The journal is registered on 24.03.93; reregistered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (ROSKOMNADZOR) PI №FS 77-59679 on 23.10.14

Printed in LLC «Borus-Print»

Address: room 1/12, floor 1, floor 1, 3, 1st Kotlyakovskiy pereulok, Moscow, 115201, Russia

Subscription index in the catalogue of Post of Russia:

PR303 – 6 months

Subscription index in the United catalogue

"Press of Russia":

40551 – 6 months

ISSN 2414-9128 (online)

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2073-4034



9 772073 403774 >

FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

EDITORIAL BOARD

ELENA S. AKARACHKOVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 YURY G. ALYAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 ALEXANDER S. AMETOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 DMITRY N. ANDREEV, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 MIKHAIL B. ANTSIFEROV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
 SERGEY L. BABAK, Dr. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 VLADIMIR B. BELOBORODOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA Yu. BORZOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ANDREY F. VERBOVOY, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia
 MARINA Yu. GERASIMENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 VERA A. GORBUNOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
 GALINA B. DIKKE, Dr. Sci. (Med.), F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russia
 OLGA B. ERSHOVA, Dr. Sci. (Med.), Yaroslavl Regional Center for Osteoporosis Prevention, Yaroslavl, Russia
 MAXIM V. ZAMEGRAD, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 IRINA N. ZAKHAROVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 SERGEY K. ZYRYANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia
 SERGEY Ya. KOSYAKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LARISA S. KRUGLOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Central State Medical Academy, Moscow, Russia
 ALEXANDER M. LILA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
 IRINA D. LORANSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 IGOR V. MAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 LYUDMILA N. MAZANKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 NATALIA M. NENASHEVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 EVGENY V. NOSULYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia
 ANDREY Yu. OVCHINNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 EKATERINA A. ORLOVA, Dr. Sci. (Med.), Penza Institute for Advanced Medical Studies, Penza, Russia
 OLGA D. OSTROUMOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 NIKOLAY N. POTEKAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
 VERA N. PRILEPSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
 SVETLANA A. PROTSENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
 VIKTOR E. RADZINSKY, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia
 ANDREY P. RACHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia
 MARINA I. SAVELYEVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LYUBOV N. SAMSONOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA V. SVECHNIKOVA, Dr. Sci. (Med.), Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Polyclinic № 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia
 TATYANA Yu. SEMIGLAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
 SVETLANA Yu. SEREBROVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 IRINA I. SINITSYNA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ALEXANDER I. SINOPALNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LYUBOV A. SINYAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA S. SNARSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 ANATOLY A. STREMOUKHOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 DMITRY A. SYCHEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 VLADIMIR K. TATOCHENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia
 NATALIA V. TOROPTSOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
 ELENA A. USHKALOVA, Dr. Sci. (Med.), RUDN University, Moscow, Russia
 VICTOR V. FOMIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 SUSANNA M. KHARIT, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russia
 RUSTEM Sh. KHASANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia
 IRINA E. CHAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia
 BORIS A. CHERNYAK, Dr. Sci. (Med.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia
 SERGEY V. SHALAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
 MAXIM N. SHATOKHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 MARINA V. SHESTAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia
 OLGA V. YARUSTOVSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended by the Higher Certification Committee.

The journal is indexed in EBSCO Information Services.

Russian Science Citation Index (RSCI): 0,418

Cumulative print run 25,350 copies

Print run certified by the National Circulation Service

The editors reserve the right to shorten and edit articles. Any reprint of articles published in the journal is possible only with the written permission of the publisher. For the content of promotional materials edition is not responsible.



**Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н.,
профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ
ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва**

Глубокоуважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию номер журнала «Фарматека», посвященный проблемам онкологии.

В рубрике «Обзоры» читателям будет интересен обзор литературы и анализ данных влияния нутритивной поддержки (НП) на развитие нутритивной недостаточности у онкогематологических больных, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Авторами проанализирован опыт проведения НП в отделении гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с участием 138 пациентов. Особенности НП при проведении ТГСК все еще изучены недостаточно, что подтверждает необходимость дальнейших исследований для оптимизации протоколов НП и ее влияния на выживаемость.

Рак мочевого пузыря (РМП) – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований в урологии. За последние годы подходы к его лечению претерпели значительные изменения: от радикальной цистэктомии до комбинированного лечения с сохранением мочевого пузыря; от открытого хирургического вмешательства до эндоскопического минимально инвазивного вмешательства и робот-ассоциированной хирургии. Новые варианты лечения способны улучшать качество жизни пациентов, при этом обеспечивая выживаемость. Авторами приведен обзор современных методов лечения мышечно-инвазивного РМП.

В рубрике «Оригинальные статьи» хотелось бы отметить сразу несколько исследований.

Например, исследование по оценке эффективности комбинированной терапии аналогами соматостатина и агонистами D₂-дофаминовых рецепторов персистирующего или рецидивирующего течения болезни Иценко-Кушинга, а также исследование влияния фармакогенетических параметров на клинические варианты токсичности метотрексата при остром лимфобластном лейкозе у детей.

Результаты рандомизированного многоцентрового клинического исследования 3-й фазы PALETTE послужили основанием для регистрации пазопаниба в качестве опции лечения химиорезистентных больных саркомой мягких тканей (СМТ). Авторы статьи провели сравнение результатов регистрационного исследования 3-й фазы PALETTE с результатами, полученными в рамках собственной клинической практики на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в период с 2013 по 2021 г. Конечной точкой исследования стала выживаемость без прогрессирования. Полученные данные оказались сопоставимыми с таковыми международного клинического исследования PALETTE, что подтверждает эффективность применения пазопаниба данной когортой больных.

В рубрике «Клинический разбор» представлены клинический случай ниволумаб-индуцированного тиреоидита и множественная карцинома щитовидной железы как следствие химиолучевой терапии медуллобластомы.

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Выявлено истинное значение наследственности в риске развития рака

Канадские ученые из Альбертского университета выявили истинное значение наследственности в риске развития рака. Результаты исследования описаны в *Metabolites*.

Факторы возникновения онкологии специалисты подразделяют на три группы: рак как генетическое заболевание, экспосом (все, чему подвергается тело на протяжении всей жизни), и онкология с точки зрения метаболического заболевания (где акцентируют внимание на метаболоме – всех химических побочных продуктах процесса метаболизма). Последняя причина и стала предметом исследования в новой работе ученых. Оказалось, что наследуемые виды рака составляют всего от 5 до 10% всех видов рака. Остальные 90–95% инициируются факторами в экспосоме, которые и вызывают генетические мутации (oncc.ru).

Рак кожи ожидает каждого пятого

Британские эксперты утверждают, что каждый пятый житель Великобритании в течение жизни столкнется с раком кожи. Это количество может достигать рекордных показателей в связи с постарением населения и улучшением диагностики злокачественных новообразований. Но основной причиной является увеличение воздействия на кожу солнечного света, что связано с большим количеством зарубежных поездок. В 2019 г. на территории Англии было зафиксировано 224 тыс. случаев опухолей кожи, что на 26% больше, чем в 2013 г. С 2013 по 2019 г. общее количество выявленных опухолей кожи составило более 1,4 млн. Постепенно этот показатель приблизился к 1/4 млн случаев в год только на территории Англии без учета Шотландии, Уэльса и Северной Ирландии. В 2019 г. на территории Англии зафиксировано 15 332 случая злокачественной меланомы. Необходимы усилия, для того

чтобы остановить этот рост, и использование солнцезащитных кремов является одной из таких мер (oncc.ru).

В Великобритании пройдут крупнейшие исследования тест-системы для выявления 50 видов рака

Около 140 тыс. добровольцев будут привлечено к масштабным исследованиям тест-системы компании Grail, позволяющей выявлять более 50 типов рака до появления их клинических симптомов. Исследование пройдет в Великобритании при поддержке Национальной службы здравоохранения (NHS). Согласно заявлению разработчика, система Galleri, уже представленная на рынке США, предназначена для выявления злокачественных опухолей, которые не входят в рутинные скрининги. Выявление рака на ранней стадии по анализу крови станет революцией в диагностике злокачественных новообразований. В исследование будут включены лица в возрасте 50–77 лет разной этнической принадлежности и с разными демографическими и медицинскими характеристиками. Образцы крови будут брать в начале исследования, через год и через два года. Тест-система Galleri определяет наличие химических изменений во фрагментах генетического кода, которые могут попадать в кровь из опухолей. Первые результаты исследования будут представлены к 2023 г. В ранних исследованиях было показано, что тест способен выявлять злокачественное новообразование в 51,5% случаев вне зависимости от стадии развития, при этом показатель ложно положительных результатов составил только 0,5% (medlinks.ru).

Физическая активность помогает снизить риск рака молочной железы

Исучив данные более 4 млн женщин, ученые пришли к выводу, согласно которому, если женщина уделяет своей физической активности больше часа в день, она снижает риск развития рака молочной железы. По сравнению с женщинами, уделявшими

мало времени физической активности, у наиболее активных женщин риск рака молочной железы снижался на 12%. Физические упражнения значительно снижали риск рака независимо от индекса массы тела или возраста (oncc.ru).

Рак груди можно обнаружить в грудном молоке

Ранние предупреждающие признаки опухолей молочных желез можно обнаружить в грудном молоке и крови. К такому выводу пришли эксперты из Университета Кларксона.

Врачи надеются, что это открытие приведет к созданию теста для обнаружения рака груди у женщин, которые редко делают маммографию. Эксперты из Нью-Йорка сделали данное заключение на основании анализа образцов грудного молока 6 женщин. У женщин с инвазивной протоковой карциномой обнаружен одинаковый уровень 23 специфических белков в грудном молоке по сравнению с женщинами, у которых не было данной опухоли. Эти белки также определялись в крови. Если эти результаты будут подтверждены в более крупных исследованиях, то к традиционным диагностическим методам рака груди добавят анализы крови и грудного молока. Они наиболее актуальны для женщин моложе 40 лет, которым не рекомендуется частая маммография (med-practic.com).

Онкологи нашли бактерии, связанные с быстрым развитием рака простаты

Специалисты из Университета Западной Англии в Великобритании, проанализировав мочу и ткани простаты у более чем 600 мужчин с раком простаты и без него, выяснили, что присутствие определенных бактерий в моче и тканях простаты повышает риск быстрого прогрессирования рака предстательной железы. Ученые обнаружили пять видов бактерий, которые встречались у мужчин с быстропрогрессирующим раком. Четыре из них оказались ранее не известными науке видами, принадлежащими к классам клостридий, актинобактерий

и бактериоидов. Присутствие одного или нескольких видов в моче и тканях простаты повышало в 2,6 раза вероятность того, что рак простаты на ранней стадии перейдет в быстро прогрессирующее заболевание. «Если точно знать, что какой-то вид бактерий вызывает рак простаты, можно разработать антибиотик для борьбы с этими бактериями и это, возможно, предотвратило бы прогрессирование», – отмечает ведущий автор исследования профессор генетики Колин Купер. Пока же результаты исследования говорят лишь о корреляции между наличием бактерий и агрессивным раком простаты. Есть ли здесь причинно-следственная связь и способны ли бактерии вызывать рак простаты или усугублять его течение, еще предстоит определить (oncc.ru).

В Китае стартовало клиническое исследование российского препарата для лечения немелкоклеточного рака легких (НМРЛ)

Совместное предприятие BIOCAD и Shanghai Pharmaceuticals Holding объявило о включении первого пациента в III фазу клинического исследования пролголимаба в Китае. Завершение КИ планируется на второе полугодие 2025 г., что позволит запустить препарат на рынок республики в 2026 г. Исследование BCD-100-3/DOMAJOR одновременно проходит также в странах Евросоюза и в России и представляет собой международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование для оценки эффективности и безопасности BCD-100 в комбинации с пеметрекседом+цисплатином карбоплатином по сравнению с плацебо в комбинации с пеметрекседом+цисплатином/карбоплатином в качестве первой линии терапии пациентов с НМРЛ. Планируется, что в исследовании примут участие 88 пациентов из Китая с диагнозом НМРЛ. По окончании исследования будет подано досье на получение регистрационного удостоверения препарата прол-

голимаб на территории КНР. В Китае планируется провести еще одно клиническое исследование пролголимаба – у пациентов с раком шейки матки – BCD-100-5/FERMATA.

В оба исследования пролголимаба на территории Китая будет инвестировано более 20 млн долл. Общий объем финансовых вложений совместно с партнерами в международные многоцентровые клинические исследования препарата может превысить 35 млн долл. В России пролголимаб внесен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (remedium.ru).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность метформина для пациентов с раком молочной железы, получающих химио- или эндокринную терапию

Предыдущие исследования показали, что метформин может улучшать результаты выживаемости пациентов с раком молочной железы (РМЖ). Однако данные об эффективности метформина при химиотерапии или эндокринной терапии противоречивы. Согласно результатам систематического обзора, включившего 412 участников из 5 клинических исследований, метформин практически не влиял на показатели общей выживаемости и выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастазами/рецидивами РМЖ. Данные о влиянии метформина на выживаемость пациентов, получавших этот препарат, в сочетании с неoadъювантной или адъювантной терапией оказались крайне неопределенными. Авторы пришли к заключению, что метформин не следует регулярно назначать пациентам с метастатическим/рецидивирующим раком молочной железы, не страдающим сахарным диабетом. Чтобы определить, может ли метформин в сочетании с химиотерапией или эндокринной терапией приводить к значимым клиническим преимуществам при неoadъювантной или адъювантной терапии, необходимо проведение

дальнейших РКИ (Ann Pharmacother 2022;56:245–255).

Влияние тамоксифена на липидный профиль у женщин

Мета-анализ случайных эффектов, основанный на результатах 18 РКИ, показал, что по сравнению с плацебо тамоксифен приводил к значительному снижению у женщин уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Х); но не оказывал значительного влияния на уровень триглицеридов. Значительное снижение ОХС и ЛПНП-Х наблюдалось у пациенток с дислипидемией в случае, если доза тамоксифена составляла ≥20 мг/сут., а продолжительность РКИ ≤52 недель (Exp Gerontol 2022;159:111680).

Влияние ингибиторов протонной помпы и H₂-гистаминоблокаторов на иммунотерапию немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)

Мета-анализ 6 исследований с участием 2267 пациентов показал, что применение ингибиторов протонной помпы и H₂-гистаминоблокаторов отрицательно ассоциируется с выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемостью (ОВ) пациентов, получающих иммунотерапию по поводу метастатического НМРЛ. Отношение рисков составило 1,4 (95% ДИ: 1,25–1,58) и 1,29 (95% ДИ: 1,17–1,43) для ОВ и ВБП соответственно (Cancers (Basel). 2022;14:1404).

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Безопасность системной заместительной гормональной терапии для выживших после рака молочной железы

Мета-анализ четырех РКИ (n=4050) показал, что использование заместительной гормональной терапии было связано с неблагоприятным прогнозом выживших после рака молочной железы, особенно у лиц с положительным статусом гормональных рецепторов. Авторы реко-

мендуют предлагать этим пациентам для смягчения симптомов, связанных с менопаузой, альтернативные вмешательства (Breast Cancer Res Treat. 2021 Online ahead of print).

Риск и частота инфекций при лечении бевацизумабом пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ)

В мета-анализе данных 4545 участников 14 проспективных РКИ лечение бевацизумабом не было связано со значительным повышением риска развития инфекций у пациентов с НМРЛ. Суммарная частота инфекций в целом и инфекций высокой степени тяжести у пациентов, получавших бевацизумаб, составила 16,4 и 4,3% соответственно (Oncol Res Treat. 2022;45:281–290).

Novartis представила информацию о приостановке производства препаратов для радиолигандной терапии

Фармацевтическая компания Novartis объявила о временной добровольной приостановке производства на своих площадках в Израе, Италии и Милберне и Нью-Джерси лекарственных средств для радиолигандной терапии. Решение было принято из соображений предосторожности, т.к. компании необходимо решить потенциальные проблемы с качеством, выявленные в производственных процессах. Novartis проводит тщательный анализ ситуации и в настоящее время рассчитывает завершить работы по устранению проблем и возобновить некоторые поставки в течение следующих 6 недель. Кроме того, фармкомпания временно приостанавливает отбор и регистрацию в клинические испытания 177Lu-PSMA-617 по всему миру и в исследования Lutathera в США и Канаде. Органы здравоохранения были проинформированы и будут получать дополнительные обновленные сведения от Novartis по мере их появления. Служба безопасности пациентов компании готова к приему информации от лечебных учреждений о любых неблагоприятных явлениях среди пациентов, находящихся

под наблюдением и уже получивших инъекцию. В настоящее время нет никаких указаний на какой-либо риск для пациентов от доз, ранее произведенных на этих площадках (remedium.ru).

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

В ЕАЭС зарегистрирован Онкаспар для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей

Минздрав РФ принял решение о регистрации препарата пэгаспаргаза (Онкаспар, Servier). Лекарственное средство используется для лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей и ранее импортировалось в России по специальному распоряжению правительства РФ. Пэгаспаргаза – пэгилированная форма фермента аспарагиназы, расщепляющей аминокислоту аспарагин. Здоровые клетки способны синтезировать аспарагин, в то время как опухолевые клетки пациентов с ОЛЛ утрачивают эту способность и зависят от поступления аспарагина из крови. После введения пэгаспаргазы уровень аспарагина крови снижается, опухолевые клетки не получают его в достаточном количестве и гибнут, жизнедеятельность здоровых клеток при этом страдает в минимальной степени. Онкаспар стал первым препаратом, зарегистрированным по децентрализованной процедуре Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Ожидается, что в России первые серии лекарственного препарата Онкаспар поступят в гражданский оборот в первом полугодии 2023 г. Оформление регистрационных удостоверений в остальных странах ЕАЭС (Армения, Беларусь, Казахстан, Киргизия) ожидается в ближайшее время. (VIDAL.ru).

Дувелисид зарегистрирован в России для лечения фолликулярной лимфомы

Компания Sanofi зарегистрировала в России препарат дувелисид для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной фол-

ликулярной лимфомы (ФЛ) после не менее двух предшествующих режимов системной терапии. Дувелисид – ингибитор фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K) с ингибирующей активностью преимущественно в отношении PI3K- δ и PI3K- γ изоформ, экспрессируемых в нормальных и злокачественных В-клетках. В результате двойного ингибирования дувелисид направленно воздействует на основные сигнальные пути, стимулирующие пролиферацию и выживание опухолевых клеток: ингибирование δ -изоформы PI3K блокирует выживание и пролиферацию опухолевых В-клеток, тогда как ингибирование γ -изоформы PI3K препятствует рекрутингу Т-клеток и макрофагов опухолевого микроокружения, способствующих стабилизации В-клеток. Основанием для регистрации препарата послужили результаты клинического исследования II фазы DYNAMO. В исследовании были включены 129 пациентов (медиана возраста – 65 лет) с рецидивирующими формами заболевания и рефрактерностью к ритуксимабу, Дувелисид продемонстрировал следующие результаты: частота неактивного ответа по оценке независимым наблюдательным комитетом (основной критерий эффективности) в общей группе пациентов ($n=129$) составила 47% (95% ДИ: 38–56), в подгруппе пациентов с ФЛ ($n=83$) – 42%; медиана общей выживаемости в общей группе пациентов – 28,9 месяца (95% ДИ: 21,4–невозможно оценить); медиана выживаемости без прогрессирования в общей группе пациентов – 9,5 месяцев (95% ДИ: 8,1–11,8); медиана времени достижения ответа в общей группе пациентов – 1,87 месяца (диапазон – 1,4–11,7) (remedium.ru).

Олапариб одобрен в США в качестве адьювантной терапии HER2-отрицательного рака молочной железы (РМЖ)

Олапариб, разработанный компаниями AstraZeneca и MSD, получил одобрение регуляторов США на применение при адьювантной терапии

раннего HER2-отрицательного РМЖ высокого риска с герминальными мутациями генов BRCA (gBRCAm) у пациенток, ранее получавших химиотерапию до или после операции. Свое решение FDA вынесло на основе результатов исследования III фазы OlupriA, в ходе которого олапариб продемонстрировал статистически и клинически значимое улучшение выживаемости без признаков инвазивного заболевания. По сравнению с плацебо риск развития рецидивов инвазивного рака молочной железы, второго рака различной локализации или летального исхода уменьшился на 42%. Риск летального исхода уменьшился по сравнению с плацебо на 32%. Профиль безопасности и переносимости олапариба в указанном исследовании соответствовал данным предшествующих испытаний (con-med.ru).

FDA одобрило ивосидениб (Сервье) для лечения пациентов с холангиокарциномой

FDA одобрило применение ивосидениба пациентами с местнораспространенной или метастатической холангиокарциномой с мутацией IDH1, ранее получавших терапию.

На данный момент препарат является единственным лекарством таргетной терапии. Одобрение ивосидениба подтверждено результатами III фазы рандомизированного исследования ClariDHy. Полученные данные демонстрируют значительное улучшение относительно первичной конечной точки выживаемости без прогрессирования. У 32% пациентов в группе ивосидениба не наблюдалось прогрессирования заболевания или летального исхода через 6 месяцев, у 22% – через 12 месяцев. При этом в группе плацебо такие пациенты отсутствовали (oncology-association.ru).

В США одобрена новая противоопухолевая терапия разработки Takeda

Американские регуляторы одобрили препарат мобоцетиниб для лечения взрослых пациентов с мест-

нораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией гена EGFR в 20-м экзоне. Мобоцетиниб – первый в своем классе пероральный ингибитор тирозинкиназы, специфичный именно к гену EGFR с инсерционными мутациями в 20-м экзоне. В поддержку регистрационной заявки были направлены результаты клинических исследований I/II фазы, в которых показано, что применение мобоцетиниба индуцирует быстрый, глубокий и длительный ответ на терапию. Кроме того, препарат хорошо переносился пациентами и имел благоприятный профиль безопасности. Среди 144 участников показатель общего ответа составил 28%, медиана длительности ответа – 17,5 месяцев (med-practic.com).

У пациентов с метастатическим НМРЛ появился новый вариант лечения

Регуляторы США и ЕС одобрили пралсетиниб для лечения взрослых пациентов с RET-положительным метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), подтвержденного при помощи специального теста. В ЕС пралсетиниб стал первым и единственным препаратом прецизионной терапии для данной группы пациентов. Пралсетиниб – это препарат прецизионной терапии, предназначенный для приема внутрь один раз в день, разработанный для селективного воздействия на изменения гена RET, включая слияния и мутации. Одобрение получено на основании результатов исследования I/II фазы ARROW, в котором пралсетиниб продемонстрировал стойкий клинический ответ пациентов с RET-положительным НМРЛ, получавших или не получавших предшествующее лечение, вне зависимости от партнера слияния гена RET или поражения центральной нервной системы. Частота общего ответа (ЧОО) при лечении пралсетинибом составила 57%, при этом частота полного ответа (ПО) у 87

пациентов с НМРЛ, ранее получавших химиотерапию на основе препарата платины, составила 5,7%, а медиана длительности ответа не была достигнута. У 27 пациентов с НМРЛ, ранее не получавших лечение, ЧОО составила 70%, а частота ПО – 11%. Наиболее частыми нежелательными реакциями (>25%) были утомляемость, запор, боль в костях и мышцах и гипертензия (yandex.by).

FDA одобрило комбинацию пембролизумаба и ленватиниба в качестве первой линии терапии почечно-клеточной карциномы (ПКК)

FDA одобрило применение комбинации препаратов пембролизумаб (MSD) и ленватиниб (Eisai) в качестве первой линии лечения взрослых пациентов с прогрессирующей ПКК – самой распространенной формой рака почки. В III фазе исследования CLEAR/KEYNOTE-581 ленватиниб с пембролизумабом продемонстрировали снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 61%. Комбинация уменьшила риск смерти на 34% по сравнению с сунитинибом (Pfizer) (yandex.ru).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Поступление кальция и витамина D с пищей и риск колоректального рака

Результаты мета-анализа 37 исследований случай-контроль показали, что более высокое потребление кальция и витамина D с пищей связано со снижением риска колоректального рака (КРР). В мета-анализ было включено 32 исследования, в которых изучалось потребление кальция (24 353 случая и 30 650 контролей), и 23 исследования, в которых изучалось потребление витамина D (19 076 случаев и 36 746 контролей). Риск КРР снижался на 6% на каждые 300 мг ежедневно принимаемого кальция и на 4% на 100 МЕ/сут витамина D (Cancer Causes Control 2022;33:167–182).

О лимфоме Ходжкина и возможностях иммунотерапии в онкологии

Лимфома Ходжкина – онкологическая патология, которая нередко поражает людей относительно молодого возраста. В настоящее время для лечения этого заболевания используют препараты, оказывающие противоопухолевый эффект за счет активации иммунной системы. Об особенностях течения и терапии лимфомы Ходжкина нам рассказала академик РАН, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, д.м.н., профессор Ирина Владимировна Поддубная.

– Ирина Владимировна, много ли пациентов в России страдают лимфомой Ходжкина?

– Распространенность лимфомы Ходжкина (ЛХ) существенно ниже, чем заболеваемость неходжкинскими лимфомами. В 2020 г. во всем мире было выявлено более 500 тыс. случаев неходжкинских лимфом и в 6 раз меньше новых случаев лимфомы Ходжкина (83 087). В нашей стране заболеваемость ЛХ невысокая: в 2020 г. было выявлено чуть меньше 3000 новых случаев (2878) лимфомы Ходжкина. Это небольшое количество больных. Но важно другое. Это те больные, которым мы в настоящее время можем помочь, назначить высокоэффективную терапию.

– Правда ли, что с лимфомой Ходжкина часто сталкиваются люди молодого возраста?

– В этом особенность данной патологии. Болеют лимфомой Ходжкина люди любого возраста. Мужчины заболевают несколько чаще, чем женщины. Среди заболевших значительная часть – люди относительно молодого трудоспособного возраста. Когда речь идет о злокачественных новообразованиях (в т.ч. неходжкинских лимфомах), заболеваемость растет в разы по мере увеличения возраста. При лимфоме Ходжкина ситуация несколько иная. Первый пик заболеваемости приходится именно на молодой возраст – 25–30 лет. В нашей стране картина примерно такая же, как и во всем мире. Заболевают люди в трудоспособном возрасте. И это вызывает определенные проблемы экономического и социального плана – даже при таком относительно небольшом количестве случаев, которые выявляются. Однако и в решении этих задач мы тоже имеем определенные успехи.

– Как часто лимфомой Ходжкина болеют дети?

– К счастью, заболеваемость злокачественными опухолями среди детей намного ниже, чем среди взрослых. По данным последних лет, вновь выявленные онкологические заболевания среди взрослых составляют более 600 тыс. в год, в то время как среди детей – около 7000 в год. Опухоли лимфоидной ткани у детей встречаются

чаще, чем опухоли другого происхождения, хотя цифры небольшие: число вновь выявленных случаев лимфомы Ходжкина у детей – около 300 в год.

– Каковы клинические проявления болезни?

– Клинически лимфома Ходжкина очень схожа со всеми заболеваниями, которые мы объединяем в большую группу «опухоли лимфоидной и кроветворной ткани». Есть несколько основных симптомов, которые бывают практически у всех больных. Прежде всего это увеличение лимфатических узлов (чаще – периферических) – лимфаденопатия. Как правило, поражаются такие анатомические зоны человека, которые он сам может пропальпировать: шейные, подмышечные лимфатические узлы, реже – паховые.

Лимфатические узлы, расположенные глубоко внутри, тоже могут быть увеличены. Но на первом месте по частоте все же стоят периферические. Причем при лимфоме Ходжкина, увеличиваясь, лимфатические узлы становятся довольно плотными, но остаются безболезненными. В этом их особенность. Это главное отличие данного заболевания от реактивных лимфаденопатий, при которых увеличение лимфатического узла связано с воспалительным процессом, поэтому отмечается болезненность.

Второй распространенный симптом – повышение температуры. Причем на первый взгляд она ничем не обусловлена и возникает без явных проявлений какого-либо воспалительного процесса. То есть выглядит так, будто на фоне полного здоровья повышается температура. Это может происходить однократно или сохраняться в течение двух-трех дней. Потом повышенная температура самостоятельно снижается и на протяжении некоторого времени остается нормальной. Через какой-то период все может повториться. К данному симптому всегда нужно относиться с большим вниманием. Повышение температуры выше 38°C при лимфоме Ходжкина рассматривается как прогностически неблагоприятный признак. Важные клинические проявления – нарастающая слабость и потливость (особенно в ночное время), реже – потеря веса. Этот клинический симптомокомплекс бывает, как правило, выражен при распространенном процессе.

– Вы сказали, что лимфомой Ходжкина нередко болеют люди молодого возраста и даже дети. Есть ли шанс у таких пациентов дожить до старости? Правда ли, что лимфома Ходжкина успешно лечится как во всем мире, так и в России?

– Я сразу сказала и хочу снова подчеркнуть, что лимфома Ходжкина среди патологий, которые мы относим к злокачественным опухолям, вызывает не только надежду, но и уверенность в том, что мы с высокой вероятностью можем подарить пациенту полноценную жизнь. Дело в том, что для оценки результатов лечения в онкологии используется такой показатель, как пятилетняя общая выживаемость. Она очень различна при различных злокачественных опухолях. К примеру, для меланомы (пигментное образование кожи) пятилетняя выживаемость составляет меньше 30%. А когда мы говорим о лимфоме Ходжкина, то этот показатель выше 90% среди всех пациентов (то есть не только тех, у кого болезнь была выявлена на ранних стадиях). И более того, десятилетняя общая выживаемость составляет более 80%. Поэтому можно с уверенностью сказать, что лимфома Ходжкина – то заболевание, которое на сегодняшний день мы способны практически вылечить. Это подтверждается тем, что почти все пациенты возвращаются в строй, не теряют своей работоспособности, живут полноценной жизнью, имеют семью и детей. Конечно, немало и таких, которые доживают до старости. Я хочу подчеркнуть, что наша задача – оказывать полноценную оптимальную помощь.

– Можно ли полностью избавиться от болезни?

– Если нет проявлений болезни, значит, ее нет. Мы называем это ремиссией. Она может длиться год, два, три года. А если она продолжается 20–25–30 лет, то как мы можем это назвать? Онкология – область весьма загадочная. Мы говорим об излечении очень осторожно, потому что поздние, развивающиеся через несколько десятилетий рецидивы болезни, при лимфоме Ходжкина иногда возникают. Это редкие случаи, но они бывают. Поэтому в онкологии мы говорим об излеченности с определенной долей осторожности. Но если пациент может жить без всяких проявлений болезни десятки лет, наверное, уже стоит набраться смелости и сказать, что он избавился от нее.

– Правда ли, что при лимфоме Ходжкина широко используются иммуноонкологические препараты – ингибиторы контрольных точек?

– За последние годы в лекарственной терапии злокачественных опухолей появилось совершенно новое направление, основанное на достижениях фундаментальных исследований. Появляется все больше информации о том, что лежит в основе развития опухоли или канцерогенеза с биологических позиций.

Мы теперь знаем структуру генома, особенности иммунной системы и взаимодействия клеточных элементов нормального иммунитета и опухоли. Эта большая палитра фундаментальных знаний дает нам возможность говорить о том, какие биологические мишени могут быть предметом терапевтического воздействия противоопухолевых препаратов. Сейчас это называется таргетной терапией. Препараты воздействуют на соответствующую биологическую мишень и тем самым оказывают противоопухолевое действие. Это стало возможным и при лимфоме Ходжкина (ЛХ).

Основой иммунотерапии – принципиально нового подхода к лечению ЛХ – стали достижения в изучении механизма уклонения спонтанно возникающих опухолевых клеток от контроля иммунной системы. Наибольшее распространение в настоящее время получила терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета. Ключевыми контрольными точками являются рецептор программируемой смерти лимфоцитов-1 (PD-1) и антиген-цитотоксического лимфоцита-4 (CTLA-4). Физиологическое значение рецептора PD-1 (programmed death receptor 1 – рецептор запрограммированной смерти клеток) заключается в ограничении активности цитотоксических Т-лимфоцитов с целью предотвращения их гиперактивации, которая может приводить к развитию аутоиммунных реакций. Однако этот механизм участвует и в формировании феномена ускользания опухоли от иммунного контроля.

В процессе адаптации к противоопухолевому иммунному ответу опухолевые клетки начинают экспрессировать на своей поверхности лиганды к белку PD-1 (PD-L1, PD-L2), что нарушает реализацию Т-клеточного звена иммунного ответа. Медикаментозная блокада PD-(L)1 дает возможность реактивировать противоопухолевый иммунный ответ и добиваться терапевтического эффекта. Идея блокады взаимодействия PD-1 и PD-L1/2 легла в основу разработки класса препаратов – блокаторов пути PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) и стала широко использоваться в иммунотерапии опухолевых заболеваний, в т.ч. и при классической ЛХ.

– Расскажите подробнее о действии препарата пембролизумаб (ингибитора PD-L1). В чем его особенность?

– Существует несколько препаратов, которые мы относим к группе иммунотерапии в онкологии. Один из них – пембролизумаб – моноклональное антитело подкласса IgG4.

Каковы преимущества иммунотерапии пембролизумабом? Дело в том, что этот препарат показывает хорошие результаты и обладает благоприятной переносимостью.

Особое значение иммунотерапия пембролизумабом имеет при ЛХ. Этот препарат хорошо проявил себя в слож-

ных клинических ситуациях – при возникновении рецидива после высокодозированной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови (аутоТСКК), а также у больных – не кандидатов для ВДХТ с рецидивом после брентуксимаба ведотина. Раньше, до появления иммуноонкологических препаратов, у клинициста не было возможности помочь этой категории пациентов. Сейчас ситуация изменилась. По данным исследования KEYNOTE-087¹, общий ответ констатирован у 69% больных ЛХ, а полные ремиссии – у 22,4%. Обращает на себя внимание и длительность ответа от этой крайне неблагоприятной группы больных – общая выживаемость (ОВ) к 9 месяцам составила 97,5%, а выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 63,4%.

Число больных злокачественными опухолями, получающих лечение ингибиторами иммунных контрольных точек, растет во всем мире. Если еще недавно ингибиторы PD-(L)1 использовались при мультирезистентных

опухолях, то в последнее время отмечается тенденция к смещению иммунотерапии в ранние линии. Так, на конференции ASH 2021 г.² была продемонстрирована возможность последовательного применения пембролизумаба и схемы ABV в первой линии терапии при распространенных стадиях ЛХ и неблагоприятном прогнозе: при медиане наблюдения 16,2 месяца. Общая выживаемость составила 100%, ВБП – 96%. Нельзя не сказать о возможности развития аутоиммунных нежелательных явлений на фоне использования онкоиммунологических препаратов, но мы научились их своевременно выявлять и корректировать.

Хочу подчеркнуть, что, как и многие другие современные препараты, пембролизумаб входит в российские клинические рекомендации и протоколы лечения³. А значит, он оплачивается ОМС. Эта терапия вполне доступна для жителей России.

Беседовала: Светлана Кудинова

1. Chen R., Zinzani P.L., Lee H.J., et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019;134(14):1144–1153. doi: 10.1182/blood.2019000324.
2. Allen P.B., Chen Q.C., Lu X., et al. Frontline treatment with single agent pembrolizumab followed by AVD chemotherapy for classic Hodgkin lymphoma: updated results and correlative analysis [ASH abstract 231]. *Blood*. 2021;138(suppl 1).
3. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. Одобрено на заседании Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от «10» апреля 2020 г. № 17/2-3-4).

5000 +

сотрудников

2001

год основания

70 +

филиалов



Р-ФАРМ

Инновационные
технологии
здоровья

Исследования
и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция

Группа компаний «Р-Фарм» – один из лидеров инновационных технологий здоровья.

Миссия «Р-Фарм» – повышение доступности передовых методов диагностики, профилактики и терапии.

Группа предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве, коммерциализации высокотехнологичных лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

на правах рекламы

www.r-pharm.com

© Коллектив авторов, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.14-22>

Современные аспекты нутритивной поддержки при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: обзор, опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

С.А. Волчѐнков¹, Л.В. Филатова^{1,2}, С.В. Любимов¹, И.С. Зюзгин¹, С.С. Елхова¹,
А.А. Зверькова¹, И.В. Ишматова¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Modern aspects of nutritional support during hematopoietic stem cell transplantation: review, experience of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

S.A. Volchenkov¹, L.V. Filatova^{1,2}, S.V. Lyubimov¹, I.S. Zyuzgin¹, S.S. Elkhova¹,
A.A. Zverkova¹, I.V. Ishmatova¹, T.Yu. Semiglazova^{1,2}

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Представлены обзор литературы и анализ данных влияния нутритивной поддержки (НП) на развитие нутритивной недостаточности у онкогематологических больных, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Трансплантация костного мозга ассоциирована с высоким риском развития нутритивной недостаточности. НП показана больным, перенесшим аллоТГСК и аутоТГСК с целью снижения частоты развития инфекционных осложнений, риска развития нутритивной недостаточности. В настоящее время есть рекомендации по проведению НП при аллоТГСК, в то время как их нет для пациентов при аутоТГСК. Проанализирован опыт проведения НП в отделении гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В исследование были включены 138 пациентов. В группу контроля вошли 68 пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ), которым была проведена высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (аутоТГСК), проводилась НП с использованием дополнительного парентерального питания (ПП) в случае снижения общего белка (ОБ). В экспериментальную группу был включен 71 пациент, которому выполнялась НП с использованием энтерального питания (ЭП) и ПП, согласно внутреннему протоколу НП. После проведения ВДХТ и аутоТГСК в группе контроля у 48 пациентов встречалась гипопроотеинемия (70%), в исследуемой группе – у 21 пациента (30%; $p < 0,001$). Медиана снижения уровня ОБ в группе контроля составила 16%, в исследуемой группе – 10% при $p = 0,005$. При сравнении нутритивного статуса пациента до и после проведения ВДХТ с аутоТГСК оказалось, что статистически достоверно в группе контроля частота развития гипотрофии выше по сравнению с экспериментальной группой: 34 против 15% ($p < 0,01$). Результаты исследования показали, что добавление НП с использованием ЭП и ПП снижает риски развития нутритивной недостаточности у пациентов с ЛХ во время проведения ВДХТ с аутоТГСК.

Особенности НП при проведении ТГСК все еще изучены недостаточно. Обзор исследований НП при проведении ТГСК с 2009 по 2019 г. подтверждает необходимость дальнейших исследований для оптимизации протоколов НП и ее влияние на выживаемость.

Ключевые слова: нутритивная поддержка, нутритивная недостаточность, гипопроотеинемия, гипотрофия, высокодозная химиотерапия (ВДХТ), трансплантация аутологичных стволовых клеток (аутоТГСК)

Для цитирования: Волчѐнков С.А., Филатова Л.В., Любимов С.В., Зюзгин И.С., Елхова С.С., Зверькова А.А., Ишматова И.В., Семиглазова Т.Ю. Современные аспекты нутритивной поддержки при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: обзор, опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Фарматека. 2022;29(7):14–22. doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.14-22

A review of the literature and analysis effect of nutritional support on the development of nutritional deficiency in oncohematological patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are presented.

Stem cell transplantation is associated with a high risk of nutritional deficiencies. Nutritional support (NS) is indicated for patients who underwent alloHSCT and autoHSCT in order to reduce the incidence of infectious complications and reduce the risk of nutritional deficiency. Currently, there are recommendations for NP with alloHSCT, while there are no recommendations for patients with autoHSCT. The experience of providing nutritional support in the Department of Hematology of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology was analyzed. The study included 138 patients. The control groups included 68 patients with Hodgkin's lymphoma (HL) who underwent high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous stem cell transplantation (autoHSCT), who received nutritional support using additional parenteral nutrition (PN) in case of a decrease in total protein (TP). The experimental group included 70 patients who received nutritional support using enteral nutrition and PN according to the internal NS protocol. After HDCT and autoHSCT in the control group, 48 patients had hypoproteinemia (70%), in the group with combined NS in 21 patients (30%), $p < 0.001$. The median decrease in the level of total protein in the group without NS was 16%, in the group with combined NS 10%, at $p = 0.005$. When comparing the patient's nutritional status before and after HSCT with autoHSCT, it turned out that the frequency of malnutrition in the control group was statisti-

cally significantly higher than in the experimental group: 34% vs. 15%, respectively ($p < 0.01$). The results of the study showed that the addition of standardized nutritional support using EN and PN reduces the risks of developing nutritional deficiencies in patients with HL during HDCT with autoHSCT. The features of NP during HSCT are still not well understood. Review of NP studies during HSCT from 2009 to 2019 confirms the need for further research to optimize NP protocols and its impact on survival.

Keywords: nutritional support, nutritional deficiency, hypoproteinemia, malnutrition, high-dose chemotherapy (HDCT), autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT)

For citations: Volchenkov S.A., Filatova L.V., Lyubimov S.V., Zyuzgin I.S., Elkhova S.S., Zverkova A.A., Ishmatova I.V., Semiglazova T.Yu. Modern aspects of nutritional support during hematopoietic stem cell transplantation: review, experience of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. *Farmateka*. 2022;29(7):14–22. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.14-22

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является стандартной терапией онкогематологических, онкологических, аутоиммунных, генетических заболеваний. ТГСК ассоциируется с посттрансплантационной диареей, потерей веса, энтеропатией с потерей белка, гипоальбуминемией [1–3], дефицитом макроэлементов и микроэлементов [4, 5].

При проведении ТГСК, особенно аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), повышается риск развития нутритивной недостаточности (НН). НН является частой клинической проблемой после аллоТГСК. НН перед аллоТГСК наблюдается у 23% пациентов, после аллоТГСК – у 75% [6, 7]. НН связана с токсичностью режимов кондиционирования (тошнотой, рвотой, мукозитом, диареей, дисгевзией, депрессией). Коррекция НН может снижать частоту инфекций, тяжелых форм острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), улучшать гематологическое и иммунологическое восстановление, увеличивать общую выживаемость за счет снижения безрецидивной летальности [8]. В большинстве случаев регистрируется снижение массы тела (МТ) после аллоТГСК на 5–10% по сравнению с МТ до аллоТГСК [9]. НН перед аллоТГСК повышает риск длительной (в среднем до 56,4 месяца после аллоТГСК) НН у 20% пациентов [10]. Биоимпедансный анализ состава тела после аллоТГСК позволяет исключать повышение МТ за счет задержки жидкости, связанной с осложнениями ТГСК [11].

НП (нутритивная поддержка; клиническое питание) при проведении ТГСК

остается непростой клинической задачей, хотя широко используется в трансплантационных центрах. Необходимость в НП возникает при аллоТГСК у 92% пациентов, при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) – у 37% [12].

При проведении режима кондиционирования возникает повреждение слизистого барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Повреждение слизистого барьера ЖКТ – сложный и динамичный патобиологический процесс, который снижает качество жизни, повышает риски возникновения сепсиса, веноокклюзионной болезни, острой РТПХ и летальности. Мукозит начинается, когда завершается режим кондиционирования. Появление, продолжительность и тяжесть течения мукозита коррелируют с течением агранулоцитоза [13].

Энтеральное питание (ЭП) стимулирует продукцию гормонов кишечника, предотвращает атрофию слизистой оболочки, улучшает кровоток в слизистой оболочке и моторику ЖКТ, стимулирует образование слизи и секрецию секреторного иммуноглобулина А (sIgA), снижает бактериальную транслокацию из ЖКТ. В отсутствие тяжелого повреждения слизистого барьера ЖКТ ЭП и парентеральное питание (ПП) одинаково эффективны для поддержания нутритивного статуса [5].

Полное ПП рекомендуется пациентам, у которых ожидается длительный период (в зависимости от протокола лечения, гастроинтестинальных осложнений, тяжелых мукозитов, продолжительности агранулоцитоза, тромбоцитопении) значительного ограничения приема пищи (≥ 7 –10–14 дней), чтобы восстановить отрицательный

азотный и калорийный балансы [14]. При проведении аллоТГСК большинству пациентов требуется полное ПП. Продолжительность и выраженность НН при ТГСК сложно прогнозировать в клинической практике. Тяжелая НН при онкогематологических заболеваниях перед началом интенсивной противоопухолевой терапии встречается достаточно редко по сравнению с онкологическими заболеваниями. Выраженное повреждение слизистого барьера ЖКТ препятствует адекватному ЭП, приводит к НН, потере веса, мальабсорбции и дефициту питательных микроэлементов. Полное ПП способствует атрофии ворсинок, увеличивает проницаемость кишечника, снижает содержание sIgA в просвете и усиливает бактериальную транслокацию. Полное ПП улучшает отдаленные результаты (общую выживаемость, безрецидивную выживаемость, время возникновения рецидива) аллоТГСК в отличие от аутоТГСК, даже если пациенты достаточно питаются [15]. При проведении аутоТГСК пациенты не получают или получают незначительную пользу от полного ПП. Высокий индекс массы тела (ИМТ) не требует ПП [12]. Назначение ПП требует индивидуального подхода. ПП может быть более предпочтительным по сравнению с зондовым питанием при высоком риске кровотечений, инфекций. Выявление тяжелой НН до начала ТГСК и тщательный мониторинг возможности приема пищи во время ТГСК позволяют оптимально назначать ПП.

ЭП не ассоциируется с мальабсорбцией, клинически значимыми желудочно-кишечными расстройствами. Продолжительность ЭП коррелирует с улучшением нутритивного статуса ($p < 0,0001$) [5].

ПП при ТГСК ассоциировано с более высокой частотой осложнений по сравнению с ЭП, например возникновением экзокринной недостаточности поджелудочной железы, более выраженной гипоальбуминемией, более частой и продолжительной диареей, фебрильной лихорадкой [5, 16, 17]. Существует значимая корреляция между продолжительностью ПП и продолжительностью диареи ($p < 0,0001$) [5]. При хорошей переносимости ЭП имеет преимущества в коррекции НН по сравнению с ПП.

Эффективная НП снижает риски возникновения НН, улучшает нутритивный статус, непосредственные и отдаленные результаты, переносимость ТГСК, качество жизни [18]. Несмотря на многолетний накопленный опыт проведения аутоТГСК и аллоТГСК, в настоящее время не существует четких клинических рекомендаций высокого уровня доказательности по назначению методов, начала, продолжительности НП при ТГСК. При назначении НП трансплантационные центры используют внутренние протоколы, разработанные с учетом действующих рекомендаций ASPEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition/Американского общества парентерального и энтерального питания), ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism/Европейской ассоциации клинического питания и обмена веществ), экспертных рекомендаций, собственного клинического опыта.

Метаболические/катаболические нарушения

При ТГСК резко увеличивается энергетическая потребность, нарушается метаболизм белков, липидов, глюкозы, микронутриентов, в результате усиливаются процессы катаболизма. Катаболизм тканей опосредован выбросом цитокинов и контррегуляторных гормонов (кортизол, глюкагон, адреналин, гормон роста). Следствием метаболических, катаболических нарушений являются прогрессирующее снижение МТ, общей тощей (клеточной) массы тела, НН; дефицит общего белка, снижение эффективности НП. Белково-энергетическая недостаточ-

ность ухудшает исходы ТГСК (восстановление, летальность, осложнения) [19]. Поэтому оценка риска развития и наличия НН, применение оптимального ЭП и/или ПП обязательны при проведении ТГСК. НП корректирует недостаточность калорий, макронутриентов, микронутриентов, гиперметаболические нарушения.

Скрининг и клиническая оценка нутритивной недостаточности

ASPEN и ESPEN рекомендуют проводить скрининг и клиническую оценку НН для всех пациентов при поступлении на ТГСК и применять ЭП или ПП при НН или ожидаемой длительной недостаточности питания [14]. В настоящее время нет единого мнения в отношении оценки НН при проведении ТГСК. Трансплантационные центры, как правило, разрабатывают внутренние протоколы НП, основанные на действующих рекомендациях ASPEN, ESPEN, экспертных рекомендациях, собственном клиническом опыте.

Для скрининга и оценки НН разработаны универсальные специальные шкалы для клинического применения.

Шкалы скрининга и оценки НН:

1. Шкала MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)

В шкале MUST (универсальный скрининг недоедания) учитываются снижение МТ, ИМТ, тяжесть заболевания, снижение потребления пищи. В зависимости от наличия или отсутствия этих факторов подсчитываются баллы, которые затем суммируются и на основании релевантных значений принимается решение относительно назначения НП [20].

2. Шкала NRS-2002 (Nutritional Risk Screening)

Шкала NRS-2002 (скрининг нутритивного риска) учитывает снижение МТ за последние 3 месяца, ИМТ, тяжесть заболевания, общее состояние. Нутритивный риск определяется ≥ 3 баллов. Шкала NRS-2002 ESPEN признана оптимальной для скрининга НН. По рекомендациям ESPEN все пациенты, которым планируется ТГСК, имеют риск возникновения НН. Клиническая оценка НН прово-

дится каждые 3 дня по шкале NRS-2002 [21].

3. Шкала MST (Malnutrition Screening Tool)

Шкала MST (скрининг недоедания) включает снижение МТ, аппетит. Шкала MST надежная и удобная для клинического применения [22].

Для физической оценки НН используют основные критерии стандартизированной классификации ASPEN/AND (Academy of Nutrition and Dietetics/Академия питания и диетологии): снижение потребления энергии, МТ, скелетной мышечной массы и функции мышц (саркопения), подкожного жира, силы сжатия кисти, накопление жидкости (локализованное или общее) [23, 24]. НН определяется при наличии ≥ 2 критериев.

Расчет калорийности

Основная (базовая) энергетическая потребность пациентов после ТГСК независимо от вида трансплантации рассчитывается по формуле Харриса–Бенедикта и составляет 30–35 ккал/кг/день. Пациентам без дефицита питания достаточно 25–30 ккал/кг/день. У тяжелых пациентов энергетическая потребность повышается до 30–35 ккал/кг/день [24–26]. Суточная потребность в белках повышена и составляет 1,5–2,0 г/кг/день (20% от суточной энергетической потребности), в жирах – 30%, в углеводах не более 50% от суточной энергетической потребности. Потребность в белках повышается сразу после ТГСК при проведении терапии кортикостероидами. Потребность в белках корректируется при почечной недостаточности, печеночной энцефалопатии. Суточная поддерживающая потребность в жидкости составляет 1,5 л/м², повышается при диарее, почечной недостаточности, применении нефротоксических препаратов. На протяжении всех этапов ТГСК предпочтение отдается пероральному питанию, чтобы сохранить МТ, мышечную массу, возможно, снизить риск развития РТПХ [27]. Своевременная коррекция осложнений ТГСК и НП повышают возможности адекватного перорального питания. Также важно поддерживать физическую активность на всех этапах ТГСК.

Применение полного парентерального питания

Миелоаблативные режимы кондиционирования осложняются тяжелыми мукозитами, анорексией, тошнотой, рвотой, диареей, эти осложнения ухудшают нутритивный статус, значительно ограничивают пероральное питание в ранний период после ТГСК. Назначение полного ПП на этот тяжелый период имеет преимущества. Полное ПП показано при выраженной недостаточности питания при поступлении, длительном периоде значительного ограничения приема пищи (7–10–14 дней), потере на $\geq 10\%$ МТ, при потреблении $< 50\%$ основной нормы калорий в течение ≥ 3 дней, при тяжелых гастроинтестинальных осложнениях продолжительностью более 5 дней при применении режимов кондиционирования, содержащих мелфалан, бусульфид, и режимов, включающих облучение всего тела [14, 28]. Рекомендуемая энергетическая потребность при ПП составляет 25–30 ккал/кг/день (20–30% ккал за счет жиров), суточная потребность в белках – 1,5 г/кг/день [29]. Минимальное количество жиров составляет 4–8% от общего количества потребляемой энергии. Симптомы дефицита незаменимых жирных кислот появляются через 1–2 недели. При применении полного ПП важны тщательный контроль и коррекция уровня триглицеридов, глюкозы. При повышении уровня триглицеридов натощак более 500 мг/дл следует прекращать введение жиров. Витамин С рекомендуется в дозе 500 мг в день. При диарее назначается цинк в дозе 1 мг/100 мл. В смеси для ПП при необходимости добавляют витамины и микроэлементы. При ПП также важно учитывать наличие сахарного диабета, печеночной и почечной недостаточности.

При возобновлении перорального питания ПП снижается до 50% потребности в калориях. При потреблении более 50% основной нормы калорий в течение 2 дней ПП отменяется, при необходимости пациент может быть переведен на ЭП [19].

Применение энтерального питания

В настоящее время не существует оптимального протокола НП. При

проведении аллоТГСК НП возникает быстро, если не проводится своевременная НП [7, 30].

Предпочтительным методом НП первой линии при возможности проведения является раннее естественное ЭП. При необходимости проводится зондовое ЭП, назогастральный зонд предпочтительно устанавливать после завершения режима кондиционирования, но до возникновения мукозита, в Д+1 [31, 32]. Эффективное зондовое ЭП позволяет значительно уменьшать потребность в ПП и снижать частоту осложнений, связанных с ПП [33]. Только при невозможности практического проведения или недостаточности ЭП назначается полное или добавочное ПП до клинического улучшения. Оптимальной стратегией НП для наиболее тяжелых пациентов является раннее комбинированное применение ЭП и добавочного ПП для достижения целевой суточной потребности в калориях и белке.

Преимущества ЭП по сравнению с полным ПП связаны со снижением риска возникновения катетер-ассоциированных инфекций, венозных тромбозов, метаболических нарушений, бактериальной транслокации из ЖКТ, риска развития тяжелой острой РТПХ [27, 31]. При переходе на ЭП учитывают нутритивный статус, общее состояние пациента, переносимость ЭП, риск развития синдрома перекормливания, наличие почечной недостаточности. Коррекция ЭП проводится с учетом восстановления естественного питания, при достижении целевой суточной нормы потребления в калориях и белке ЭП можно отменить. Тщательный мониторинг нутритивного статуса определяет необходимость возобновления ЭП.

Особенности нутритивной поддержки при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Клиническая оценка нутритивного статуса должна контролироваться на всех этапах ВДХТ с аутоТГСК. Также оценка нутритивного статуса должна проводиться перед ТГСК. ИМТ ниже нормы перед проведением ТГСК ассо-



ЛЕОВИТ ONCO

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ, В ТОМ ЧИСЛЕ
ЭНТЕРАЛЬНОЕ, ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ
ДЛЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
(ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 12 ЛЕТ)



www.leovit.com

- Обеспечение нутритивной поддержки
- Улучшение общего состояния организма при онкологической патологии, в том числе и в послеоперационном периоде
- Уменьшение интоксикации при и после химио- и лучевой терапии
- Восстановление организма после лечения и повышение общифизиологического состояния



ЛЕОВИТ ONCO - ПИТАНИЕ
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА
ВЗРОСЛЫМ БОЛЬНЫМ ДИСКВАЛИФИЦИРОВАННЫМ С НЕЙТРОПЕНИЕМ ВУСЛ
НАДТОЧ. ДОСТУПНОСТЬ: 100 мг/100 мл с нейтральным вкусом



- Восполняет потребность организма в белке, энергии и биологически активных веществах
- Уменьшает интоксикацию при лечении онкологической патологии и в период реабилитации
- Уменьшают тошноту и нормализуют аппетит
- Улучшает физическое и психоэмоциональное состояние организма
- Снижает риск послеоперационных осложнений

ЛЕОВИТ ONCO - ПИТАНИЕ
ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОРГАНИЗМА
КОТОРЫМ НЕВОЗМОЖНО ВОССТАНОВИТЬСЯ С СУБСИДИИ ВУСЛ



- Восполняет потребность организма в белке, энергии и биологически активных веществах
- Обеспечивает качественное энергетическое восстановление организма
- Способствует восстановлению энергетического и метаболического баланса в организме
- Улучшает физическое и психоэмоциональное состояние организма
- Обеспечивает антиоксидантную защиту

цируется с увеличением числа рецидивов [34], безрецидивной летальностью (NRM – non-relapse mortality) [35, 36], снижением общей выживаемости [34, 35, 37]. Актуальность определения сывороточного альбумина и преальбумина в качестве первичных диагностических показателей НН ограничена [22, 38].

НН при проведении аутоТГСК ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами. Потерю мышечной массы (саркопению) перед аутоТГСК связывают с увеличением частоты осложнений, более длительной госпитализацией [39], риск возникновения НН – с более длительной госпитализацией, увеличением времени до приживления тромбоцитов, увеличением частоты инфекционных осложнений, обусловленных грамположительными бактериями, повышением одногодичной летальности [40, 41].

Высокий риск возникновения значительной НН отмечается при проведении аутоТГСК с миелоаблативными режимами кондиционирования, содержащими мелфалан, бусульфан, и режимов, включающих облучение всего тела. Сроки начала НП после ТГСК варьируются в разных центрах: в первый день после аутоТГСК или в течение первой недели, когда прием пищи составляет менее 50% от расчетной потребности в питании. Ранняя НП (до значительного ограничения приема пищи) не влияет на потерю МТ после госпитализации, мышечной массы, качество жизни, восстановление кроветворения, на продолжительность госпитализации. Ранняя НП по сравнению с обычной НП поддерживает МТ в период госпитализации. НП следует начинать при применении режимов кондиционирования с высоким риском гастроинтестинальной токсичности, если НН прогрессирует

или прогнозируется длительное субоптимальное ограничение приема пищи. Эти подходы неприменимы при проведении аллоТГСК из-за более высокого риска гастроинтестинальной токсичности и РПТХ [8, 14].

Влияние стандартизированной нутритивной поддержки на риск развития нутритивной недостаточности при трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфомой Ходжкина: собственный опыт

В настоящее время нет единого стандарта проведения НП для пациентов с ЛХ во время проведения аутоТГСК. Каждый отдельный центр разрабатывает собственные протоколы проведения НП [ЕВМТ, 2021], поэтому в нашем исследовании мы решили обратить внимание на группу пациентов с ЛХ во время проведения аутоТГСК.

Материал и методы

На базе отделения гематологии и химиотерапии с палатой реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проведено нерандомизированное исследование с ретроспективным анализом с целью изучения влияния НП на риск развития гипопротенемии и гипотрофии при проведении аутоТГСК.

В исследование были включены пациенты старше 18 и моложе 70 лет с диагнозом ЛХ, ECOG статус не выше 2, которым показано проведение аутологичной трансплантации в качестве консолидации эффекта после противорецидивной терапии.

Всего были включены 138 пациентов с ранним или поздним рецидивом ЛХ после первой линии химиотерапевтического лечения либо пациенты

с первично рефрактерным течением заболевания, разделенные на 2 группы (табл. 1). В группу контроля вошли 68 пациентов, которым выполнялась аутоТГСК с использованием только ПП в случае снижения уровня общего белка и альбумина. В исследуемую группу вошли 70 пациентов, которым была назначена НП на весь период лечения с применением ЭП и ПП. Энтеральные смеси пациенты начинали получать с (-6-го) дня ВДХТ. Расчет калорийности энтерального сиппинга и его дозирование производились с учетом суточной потребности 35 ккал/кг МТ пациента. На подготовительном этапе лечения пациенты самостоятельно выбирали необходимую смесь для ЭП, исходя из индивидуальных вкусовых предпочтений. ПП с использованием трехкомпонентных смесей назначалось с (+2-го) дня после проведения инфузии аутологичных стволовых клеток крови независимо от уровня общего белка и альбумина.

Оценка нутритивного статуса пациента проводилась по данным истории болезни. Оценивался ИМТ, уровень общего белка и альбумина.

Конечными точками исследования были частота развития гипопротенемии, а также частота развития гипотрофии у пациентов при проведении ВДХТ с аутоТГСК в исследуемых группах. Гипопротенемия диагностировалась при уровне общего белка ниже 60 г/л согласно критериям СТСАЕ 5.0. Снижение уровня ИМТ ниже 20 считалось гипотрофией. Развитием НН считалось развитие гипопротенемии и гипотрофии.

Статистический анализ

Для определения нормальности распределения использовались критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для нормально распре-

Таблица 1. Распределение групп по полу

Группы	Мужчины	Женщины	Всего
Группа контроля	18(68) – 26%	36(68) – 53%	68
Группа НП	25(70) – 37%	45(70) – 63%	70

Таблица 2. Частота гипопротенемии в исследуемых группах

Гипопротенемия	Исследуемая группа
Гипопротенемия до аутоТГСК, n (%)	3 (4)
Гипопротенемия после аутоТГСК, n (%)	21 (30,0)
% снижения уровня белка, %, медиана	10 (2–17)

ленных величин использовали методы параметрической статистики. При нормально распределенных переменных проверяли равенство дисперсий тестом Ливеня в испытуемых группах. При равенстве дисперсий применялся t-критерий Стьюдента, при неравенстве дисперсий применялся критерий Уэлча. При ненормально распределенных переменных использовали методы непараметрической статистики (U-критерий Манна–Уитни).

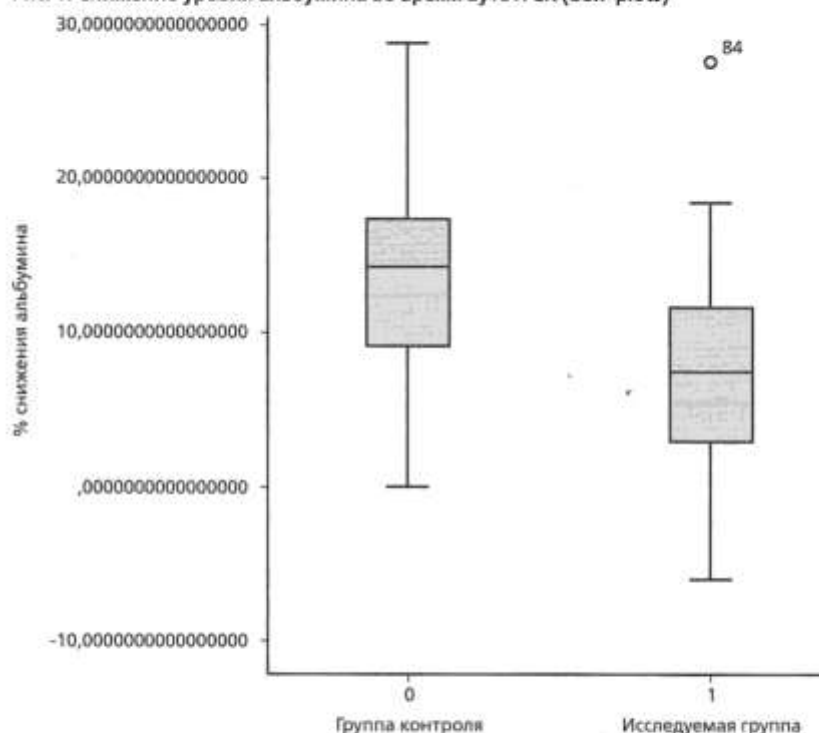
Результаты

Гипопротеинемия до проведения ВДХТ с аутоТГСК диагностирована в 3 (4%) случаях в группе как без комбинированной НП, так и с комбинированной НП. После проведения ВДХТ и аутоТГСК в группе контроля у 48 пациентов встречалась гипопротеинемия (70%), в группе с комбинированной НП у 21 пациента (30%; $p < 0,001$). Медиана снижения уровня общего белка в группе составила 16%, в группе с комбинированной НП 10%, при $p = 0,005$ (табл. 2).

Медиана уровня альбумина составила 41,4 г/л в группе контроля, в исследуемой группе – 41,9. При оценке уровня альбумина в день приживления трансплантата оказалось, что медиана альбумина составила 35,8 г/л в группе контроля и 38,6 г/л в исследуемой группе. Процент снижения уровня альбумина за время аутоТГСК оказался статистически значимо ниже в исследуемой группе. Медиана снижения составила 7,8% в исследуемой группе против 13,4 в группе контроля, при $p < 0,01$ (табл. 3, 4, рис. 1).

При сравнении нутритивного статуса пациента до и после проведения ВДХТ с аутоТГСК оказалось, что статистически достоверно в группе контроля частота развития гипотрофии,

Рис. 1. Снижение уровня альбумина во время аутоТГСК (box-plots)



определяемой по уровню ИМТ, выше по сравнению с экспериментальной группой: 34 против 15% соответственно ($p < 0,01$). Достоверность различий установлена по критерию χ^2 Пирсона.

При внутрigrупповом анализе частота понижения нутритивного статуса (из состояния как эутрофии в гипотрофию, так и из гипертрофии в эутрофию) в группе контроля составила 19%, в экспериментальной группе – 10% ($p = 0,02$). При этом события, когда нутритивный статус пациента улучшался в контроле, не встретились, в группе НП такое событие встретилось у двух пациентов, однако это различие статистически не достоверно (рис. 2, 3).

Данные проведенного нами анализа показали положительное влияние ком-

бинированной нутритивной поддержки на снижение риска развития гипотрофии и гипопротеинемии при проведении ВДХТ с аутоТГСК у пациентов с ЛХ. Потенциально стандартизированный подход к НП у пациентов с ЛХ при аутоТГСК также может влиять на время приживления трансплантата, время восстановления гемопоза, а также на потребность в гемотрансфузиях. Это объясняет необходимость проведения дальнейшего изучения роли, стандартизированной НП, с использованием ЭП и ПП на восстановление пациентов с ЛХ при проведении аутоТГСК.

Заключение

При проведении ТГСК рекомендуются ранняя и адекватная НП (ЭП

Таблица 3. Уровень альбумина до и после аутоТГСК

Группы пациентов	Альбумин до аутоТГСК		Альбумин после аутоТГСК	
	медиана	стандартная ошибка среднего	медиана	стандартная ошибка среднего
Группа контроля	41,4	0,4	35,8	0,4
Исследуемая группа	41,9	0,5	38,6	0,4

Таблица 4. Снижение альбумина при проведении аутоТГСК

Группы пациентов	Снижение альбумина (%)		p-value
	медиана	стандартная ошибка среднего	
Группа контроля	13,4341285434151430	0,8502298965227866	<0,01
Исследуемая группа	7,8044019329099115	0,6805112160550938	

Рис. 2. Нутритивный статус пациента до и после аутоТГСК в группе контроля

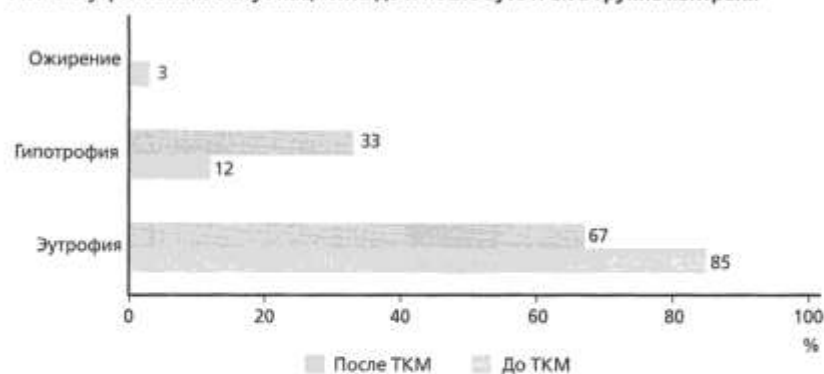
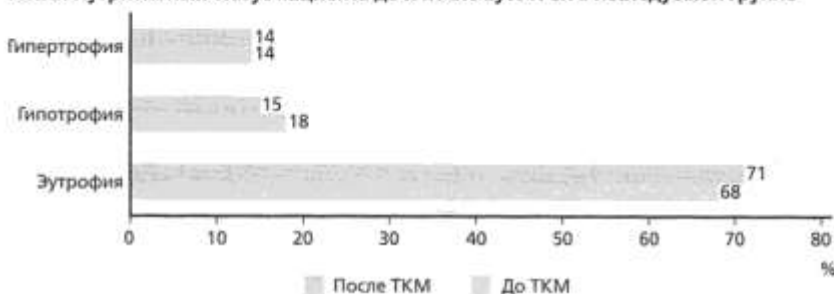


Рис. 3. Нутритивный статус пациента до и после аутоТГСК в исследуемой группе



и/или ПП) и физическая активность [41]. Необходимо проводить скрининг и клиническую оценку НН на всех этапах ТГСК. При выявлении НН важно сразу же начинать НП.

НП является обязательным компонентом лечения при проведении ТГСК. Своевременная и адекватная НП служит независимым фактором улучшения клинических исходов ТГСК, прогноза (общая выживаемость), снижения частоты инфекционных и иммунологических осложнений, уменьшения сроков приживления нейтрофилов, продолжительности госпитализации [9, 26, 41]. Выявление риска развития и наличия НН должно проводиться как можно раньше, чтобы проводить раннюю оптимальную НП при ТГСК.

Современные протоколы НП должны быть адаптированы для каждого пациента при проведении ТГСК, содержать четкие клинические рекомендации по срокам назначения и продолжительности ЭП и ПП.

Предпочтительным методом НП является ЭП по сравнению с ПП.

ПП назначается в качестве основного метода при невозможности или непереносимости ЭП. Раннее полное ПП рекомендуется при тяжелых мукозитах, тяжелой диарее, неукротимой рвоте, тяжелой мальабсорбции, РТПХ с поражением ЖКТ [42]. Преимущества ЭП связаны со снижением риска возникновения в первую очередь инфекционных осложнений [27, 31, 42]. Согласно международным рекомендациям ЭП с добавочным ПП или без ПП, показано в первой линии НП при аллоТГСК. ЭП ассоциируется со значимо меньшей частотой и тяжестью острой РТПХ, в частности III–IV степеней, острой РТПХ с поражением кишечника. При ЭП наблюдаются более быстрое восстановление зубиоза кишечника, разнообразие кишечной микробиоты, повышенная продукция короткоцепочечных жирных кислот после аллоТГСК. ПП ассоциируется с инфекционными, метаболическими осложнениями, нарушением функции печени, дисбиозом и атрофией слизистой оболочки кишечника. При этом во многих трансплантацион-

ных центрах продолжает применяться ПП в первой линии НП в период нейтропении после аллоТГСК, в основном из-за постоянного доступа к центральным венам, инвазивности зондового питания, непереносимости ЭП, предпочтения ПП медицинским персоналом, желудочно-кишечных симптомов, тромбоцитопении [42, 43].

Особенности НП при проведении ТГСК все еще изучены недостаточно. Обзор исследований НП при проведении ТГСК с 2009 по 2019 г. подтверждает необходимость дальнейших исследований для оптимизации протоколов НП [43] и ее влияния на выживаемость [9].

В большинстве трансплантационных центров используются внутренние протоколы скрининга НН, НП, нейтропенической диеты, а также протоколы НП с предпочтением ПП на раннем этапе при проведении аллоТГСК [44]. В последние годы современные стратегии НП поддерживают раннее назначение ЭП и добавочного ПП тяжелым пациентам для достижения целевой суточной потребности в калориях и белке.

Эффективная, своевременная НП позволяет улучшать результаты ТГСК за счет уменьшения инфекционных осложнений, объема переливания эритроцитов и тромбоцитов, периода приживления, сокращения сроков госпитализации в отделении трансплантации костного мозга, улучшения выживаемости [26, 45]. Исследования, показавшие эти результаты, проведены на неоднородной группе пациентов с различными диагнозами, что требует дальнейшего изучения влияния НП на исход аутоТГСК на однородных выборках.

Определение нутритивных факторов риска, оптимальных стратегий НП с применением раннего ЭП у пациентов с ослабленным иммунитетом может улучшать непосредственные и отдаленные результаты ТГСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Papadopoulou A., Lloyd D.R., Williams M.D., et al. Gastrointestinal and nutritional sequelae of bone marrow transplantation. *Arch Dis Child.* 1996;75(3):208–13. Doi: 10.1136/adc.75.3.208.
- Weisdorf S.A., Salati L.M., Longsdorf J.A., et al. Graft-versus-host disease of the intestine: a protein losing enteropathy characterised by faecal alpha 1-antitrypsin. *Gastroenterology.* 1983;85(5):1076–81.
- Guiot H.F., Biemond J., Klasen E., et al. Protein loss during acute graft versus host disease: diagnostic and clinical significance. *Eur J Haematol.* 1987;38(2):187–96. Doi: 10.1111/j.1600-0609.1987.tb01160.x.
- Papadopoulou A., Nathavitharana K., Williams M.D., et al. Diagnosis and clinical associations of zinc depletion following bone marrow transplantation. *Arch Dis Child.* 1996;74(4):328–31. Doi: 10.1136/adc.74.4.328.
- Papadopoulou A., Williams M.D., Darbyshire P.J., Booth I.W. Nutritional support in children undergoing bone marrow transplantation. *Clin Nutr.* 1998;17(2):57–63. Doi: 10.1016/s0261-5614(98)80306-3.
- Urbain P., Birlinger J., Ithoré G., et al. Body mass index and bioelectrical impedance phase angle as potentially modifiable nutritional markers are independent risk factors for outcome in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol.* 2013;92(1):111–29. Doi: 10.1007/s00277-012-1573-4.
- Barritta de Defranchi R.L., Bordalejo A., Canueto I., et al. Evolution of Nutritional Status in Patients with Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Supportive Care Cancer.* 2015;23(5):1341–47. Doi: 10.1007/s00520-014-2473-z.
- Kiss N., Seymour J.F., Prince H.M., Dutt G. Challenges and Outcomes of a Randomized Study of Early Nutrition Support during Autologous Stem-Cell Transplantation. *Curr Oncol (Toronto Ont).* 2014;21(2):e334–39. Doi: 10.3747/co.21.1820.
- Baumgartner A., Bargetzi A., Zueger N., et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation – A systematic review. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(4):506–13. Doi: 10.1038/bmt.2016.310.
- Brotelle T., Lemal R., Cabrespine A., et al. Prevalence of malnutrition in adult patients previously treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Clinical Nutrition.* 2018;37(2):739–45. Doi: 10.1016/j.clnu.2017.03.016.
- Skaarud K.J., Veierød M.B., Lergenmuller S., et al. Body weight, body composition and survival after 1 year: follow-up of a nutritional intervention trial in allo-HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(12):2102–109. Doi: 10.1038/s41409-019-0638-6.
- Iestra J.A., Fibbe W.E., Zwiderman A.H., et al. Parenteral nutrition following intensive cytotoxic therapy: an exploratory study on the need for parenteral nutrition after various treatment approaches for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(9):933–39. Doi: 10.1038/sj.bmt.1701747.
- Donnelly J.P., Muus P., Schattenberg A. A scheme for daily monitoring of oral mucositis in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1992;9(6):409–13.
- August D.A., Huhmann M.B. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(5):472–500. Doi: 10.1177/0148607109341804.
- Weisdorf S.A., Lysne J., Wind D., et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987;43(6):833–38.
- Szeluga D.J., Stuart R.K., Brookmeyer R., et al. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomised trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res.* 1987;47(12):3309–3316.
- Mulder P.O., Bouman J.G., Gietema J.A., et al. Hyperalimentation in autologous bone marrow transplantation for solid tumors. Comparison of total parenteral versus partial parenteral plus enteral nutrition. *Cancer.* 1989;64(10):2045–52. Doi: 10.1002/1097-0142(19891115)64:10<2045:aid-cnrc2820641013>3.0.co;2-h.
- Arends J., Bodoky G., Bozzetti F., et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-Surgical Oncology. *Clin Nutr (Edinburgh Scotland).* 2006;25(2):245–59. Doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.020.
- Evert S. Nutrition. In: Maziars R.T., Slater S.S., editors. *Blood and Marrow Transplant Handbook.* Springer Nature Switzerland AG, 2021. P. 103–14. Doi: 10.1007/978-3-030-53626-8.
- Elia M. Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the 'Malnutrition Universal Screening Tool' ('MUST') for adults. 2003: p. 127.
- Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O., et al. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22(3):321–36. Doi: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5.
- Skipper A., Ferguson M., Thompson K., et al. Nutrition screening tools: an analysis of the evidence. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(3):292–98. Doi: 10.1177/01486071111414023.
- White J.V., Guenter P., Jensen G., et al. Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(3):275–83. Doi: 10.1177/0148607112440285.
- JeVenn A., Galang M., Hipskind P., Bury C. Malnutrition: Screening and Assessment. In: Mueller C, Lord L, Marian M, McClave S, Miller S, eds. *The ASPEN Adult Nutrition Support Core Curriculum: Third Edition.* 3rd ed. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2017. P. 185–212.
- Roberts S., Thompson J. Graft-vs-host disease: nutrition therapy in a challenging condition. *Nutr Clin Pract.* 2005;20:440–50. Doi: 10.1177/0115426505020004440.
- Raynard B., Nitenberg G., Gory-Delabaere G., et al. Summary of the standards, options and recommendations for nutritional support in patients undergoing bone marrow transplantation (2002). *Br J Cancer.* 2003;89(1):S101–106. Doi: 10.1038/sj.bjc.6601091.
- Mattsson J., Westin S., Edlund S., Remberger M. Poor Oral Nutrition after Allogeneic Stem Cell Transplantation Correlates Significantly with Severe Graft-versus-Host Disease. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(9):629–33. Doi: 10.1038/sj.bmt.1705493.
- Robien K. Hematologic malignancies. In: Marian M, Roberts S, editors. *Clinical nutrition for oncology patients.* Sudbury: Jones and Bartlett Publishers, LLC, 2010. P. 297–319.
- Skop A., Kolarzyk E., Skotnicki A. Importance of parenteral nutrition in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation procedures in the autologous system. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005;29(4):241–47. Doi: 10.1177/0148607105029004241.
- Urbain P., Birlinger J., Lambert C., et al. Longitudinal follow-up of nutritional status and its influencing factors in adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(3):446–51. Doi: 10.1038/bmt.2012.158.
- Seguy D., Duhamel A., Rejeb M.B., et al. Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2012;94(3):287–94. Doi: 10.1097/TP.0b013e3182558f60.

32. Guieze R., Lemal R., Cabrespine A., et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Nutr.* 2014;33(3):533–38. Doi: 10.1016/j.clnu.2013.07.012.
33. Andersen S., Weber N., Kennedy G., et al. Tolerability of proactive enteral nutrition post allogeneic haematopoietic progenitor cell transplant: a randomised comparison to standard care. *Clin Nutr.* 2020;39(5):1364–70. Doi: 10.1016/j.clnu.2019.06.012.
34. Fuji S., Takano K., Mori T., et al. Impact of pretransplant body mass index on the clinical outcome after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(12):1505–12. Doi:10.1038/bmt.2014.178.
35. Doney K., McMillen K., Buono L., et al. Impact of Body Mass Index on Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adults. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; S1083-8791(18):30615–13. Doi:10.1016/j.bbmt.2018.10.006.
36. Coghlin Dickson T.M., Kusnierz-Glaz C.R., Blume K.G., et al. Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1999;5(5):299–305. doi: 10.1016/S1083-8791(99)70005-4.
37. Ren G., Cai W., Wang L., et al. Impact of body mass index at different transplantation stages on postoperative outcomes in patients with hematological malignancies: A metaanalysis. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(6):708–21. Doi: 10.1038/s41409-018-0234-1.
38. Norman K., Stobaus N., Gonzalez M.C., et al. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr.* 2011;30(2):135–142. Doi: 10.1016/j.clnu.2010.09.010.
39. Caram M.V., Bellile E.L., Englesbe M.J., et al. Sarcopenia is associated with autologous transplant-related outcomes in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(10):2855–62. Doi: 10.3109/10428194.2015.1014359.
40. Lazarow H., Nicolo M., Compher C., et al. Nutrition-Related outcomes for autologous stem cell transplantation patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019; 19(7):e393–98. Doi: 10.1016/j.clml.2019.04.002.
41. Baumgartner A., Zueger N., Bargetzi A., et al. Association of nutritional parameters with clinical outcomes in patients with acute myeloid leukemia undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Ann Nutr Metab.* 2016;69(2):89–98. Doi: 10.1159/000449451.
42. Zama D., Gori D., Muratore E., et al. Enteral versus Parenteral Nutrition as Nutritional Support after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Systematic Review and Meta-An43.
43. Eglseder D., Seymann C., Lohrmann C., Hoedl M. Nutritional problems and their non-pharmacological treatment in adults undergoing haematopoietic stem cell transplantation-A systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2020; 29(6):e13298. Doi: 10.1111/ecc.13298.
44. Atkins L., Steer B., Ray H., Kiss N. Implementing and sustaining an evidence-based nutrition service in a haematology unit for autologous stem cell transplant patient. *Supportive Care in Cancer.* 2019;27(8):951–58. Doi: 10.1007/s00520-018-4384-x.
45. Peric Z., Botti S., Stringer J., et al. Variability of nutritional practices in peritransplant period after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Complications and Quality of Life Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(8):1030–37. Doi: 10.1038/s41409-018-0137-1.

Получила / Received: 16.05.2022

Принята в печать / Accepted: 18.06.2022

Автор для связи: Лариса Валентиновна Филатова, д.м.н., доцент, ведущий науч. сотр. отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; larisa_filatova@list.ru

Corresponding author: Larisa V. Filatova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher at the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor at the Department of Oncology, North-Western State Medical University. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; larisa_filatova@list.ru

ORCID:

Волчѐнков С.А. (S.A. Volchenkov), <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>

Филатова Л.В. (L.V. Filatova), <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>

Любимов С.В. (S.V. Lyubimov), <https://orcid.org/0000-0002-2514-9747>

Елхова С.С. (S.S. Elkhova), <https://orcid.org/0000-0002-1691-0549>

Семглазова Т.Ю. (T.Yu. Semiglazova), <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

© Коллектив авторов, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.23-28>

Подходы к мобилизации гемопоэтических стволовых клеток: литературный обзор

С.С. Елхова¹, Л.В. Филатова^{1,2}, И.С. Зюзгин¹, С.А. Волчѐнков¹, А.К. Ковязин¹,
 М.С. Моталкина¹, Ю.А. Чудиновских¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Approaches to the mobilization of hematopoietic stem cells: a literature review
 S.S. Elkhova¹, L.V. Filatova^{1,2}, I.S. Zyuzgin¹, S.A. Volchenkov¹, A.K. Kovyazin¹, M.S. Motalkina¹,
 Yu.A. Chudinovskikh¹, T.Yu. Semiglazova^{1,2}

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Одним из этапов проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток является их мобилизация в периферическую кровь. Основная цель мобилизации – сбор достаточного количества CD34+–клеток. От эффективности ее проведения зависит планирование последующей тактики лечения. Выбор подхода к мобилизации зависит от конкретной клинической ситуации, результатов мобилизации. Ее безуспешность является значимой клинической проблемой. Комбинация плериксафора и Г-КСФ значительно повышает эффективность мобилизации, однако высокая стоимость плериксафора ограничивает его клиническое применение. Эффективным способом мобилизации также является химиомобилизация. С учетом ее преимуществ и недостатков выбор оптимального режима химиомобилизации может стать возможным решением проблемы безуспешной мобилизации. В данном литературном обзоре представлены основные подходы к мобилизации CD34+–клеток, применяемые в клинической практике, факторы риска безуспешности мобилизации, пути решения этой проблемы, данные эффективности новых режимов химиомобилизации цитарабином и этопозидом.

Ключевые слова: мобилизация стволовых клеток, высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, филграстим, плериксафор, циклофосфамид, цитарабин, этопозид

Для цитирования: Елхова С.С., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Волчѐнков С.А., Ковязин А.К., Моталкина М.С., Чудиновских Ю.А., Семиглазова Т.Ю. Подходы к мобилизации гемопоэтических стволовых клеток: литературный обзор. Фарматека. 2022;29(7):23–28. doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.23-28

Stem cell mobilization is the necessary part of high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation. The primary goal of mobilization is a sufficient CD34 cell dose collection. Mobilization efficacy determines choice of subsequent treatment. Approach to stem cell collection depends on clinical case and previous mobilization outcomes. So, mobilization failure could be a major problem. The combination of plerixafor and G-CSF significantly increases stem cell yield, but high cost of plerixafor limits its clinical use. Chemomobilization is also an effective mobilization strategy. Evaluating its advantages and disadvantages, optimal chemomobilization regimen may be a possible way to collect target stem cell yield. In this review general approaches to the CD34+ cell mobilization, risk factors associated with poor mobilization and its prevention, efficacy data of chemomobilization with cytarabine and etoposide are discussed.

Keywords: stem cell mobilization, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, filgrastim, plerixafor, cyclophosphamide, cytarabine, etoposide

For citations: Elkhova S.S., Filatova L.V., Zyuzgin I.S., Volchenkov S.A., Kovyazin A.K., Motalkina M.S., Chudinovskikh Yu.A., Semiglazova T.Yu. Approaches to the mobilization of hematopoietic stem cells: a literature review. Farmateka. 2022;29(7):23–28. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.23-28.

Введение

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоПГСК) является эффективной опцией лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Однако курс ВДХТ ассоциирован с развитием тяжелой гематологической токсичности и возможным присоеди-

нением жизнеугрожающих инфекций. Трансплантация собственных гемопоэтических стволовых клеток позволяет восстанавливать функцию костного мозга и избегать реакции «трансплантат против хозяина». Существует два основных способа получения CD34+–клеток: аспирация костного мозга и лейкоаферез периферических стволовых клеток крови (ПСКК). Реинфузия ПСКК по-

сравнению с аспирированием костного мозга характеризуется более коротким сроком приживления трансплантата и восстановления функции костного мозга [1]. Таким образом, ПСКК становится основным источником гемопоэтической стволовой клетки, а мобилизация CD34+–клеток в периферическую кровь – важным этапом проведения ВДХТ.

Основная цель мобилизации – сбор достаточного для аутоТГСК количества стволовых клеток крови (СКК). Безуспешность мобилизации существующих режимов достигает 40% [2]. При невозможности афереза достаточного количества CD34+-клеток вариантом консолидации достигнутого ответа становится аллогенная трансплантация костного мозга, сопряженная с проблемой поиска донора, развитием более тяжелых осложнений. Выбор оптимального подхода к мобилизации должен учитывать не только эффективность режима, но и минимизацию осложнений, числа аферезов, затрат мобилизации.

Подходы к мобилизации СКК

Мобилизация СКК в периферическую кровь возможна двумя путями: на стабильном кроветворении и химиомобилизация (см рисунок). Мобилизация на стабильном кроветворении включает использование цитокинов после завершения лечебного курса химиотерапии (ХТ). При химиомобилизации аферез ПСКК осуществляется в период восстановления сразу после лечебного или отдельного курса ХТ, проводимого с мобилизационной целью. В случае безуспешности мобилизации или у пациентов с неблагоприятными факторами риска сбора недостаточного количества ПСКК используется пликсафор.

Мобилизация на стабильном кроветворении

При мобилизации на стабильном кроветворении филграстим назначается в дозе 10 мкг/кг в течение 4–5 дней с последующим определением числа CD34+-клеток в периферической крови [2].

Актуальным остается вопрос о режиме дозирования гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). N. Kögler et al. [4] изучили разницу в режимах назначения филграстима 10 мкг/кг однократно или 5 мкг/кг дважды в сутки. По результатам исследования применение 5 мкг/кг 2 раза в сутки было ассоциировано с большим числом собранных CD34+-клеток и меньшим числом необходимых процедур афереза по сравнению с применением 10 мкг/кг

Рис. Подходы к мобилизации СКК (адаптировано по Mohty M., et al. [3])



1 раз в сутки. Однако позже R. Carrion et al. [5] не доказали преимуществ применения филграстима 5 мкг/кг дважды в сутки. Токсичность оказалась ниже в группе режима 10 мкг/кг однократно. Отсутствие статистически значимых различий в режиме дозировки также доказано при мобилизации ПСКК у здоровых доноров [6].

Применение длительно действующей пегилированной формы филграстима тоже доказало свою эффективность [7–9]. По данным систематического обзора 2017 г., изучившего эффективность мобилизации ПСКК пэгфилграстимом по сравнению с филграстимом, преимуществ использования длительно действующей формы выявлено не было [10]. Применение пэгфилграстима не входит в американские, европейские и отечественные клинические рекомендации для мобилизации на стабильном кроветворении при проведении аутологичной трансплантации.

ГМ-КСФ (сарграмостим, молграмостим) для мобилизации ПСКК на стабильном кроветворении в современной практике не используется. В проспективных рандомизированных исследованиях ГМ-КСФ по сравнению с Г-КСФ доказал меньшую эффективность мобилизации, более длительный период посттрансплантационного восстановления кроветворения, более частую необходимость трансфузий гемокомпонентов, применения антибиотикотерапии и эпизодов фебрильной лихорадки [11, 12].

К преимуществам этого метода по сравнению с химиомобилизацией относятся меньшая токсичность и связанная с этим длительность госпитализации, прогнозируемое время выхода минимально необходимого числа CD34+-клеток. Это позволяет предсказать день сбора ПСКК и с меньшей частотой контролировать число CD34+-клеток в периферической крови.

Химиомобилизация

Химиомобилизация может быть проведена во время лечебного курса ХТ или в качестве отдельного от стандартной терапии курса.

Режим химиомобилизации во время проведения лечебного курса ХТ зависит от диагноза, характеристик пациента и локальной клинической практики. При этом используются режимы СНОЕР, DНАР, ICE, САD, hyperCVAD и др. Включение афереза ПСКК в лечебный курс позволяет избежать дополнительной токсичности ХТ на костный мозг, тем самым повышая вероятность успеха мобилизации.

В случае химиомобилизации отдельным курсом ХТ наиболее часто используется циклофосфамид в дозе 1,5–4,0 г/м². Число CD34+-клеток в собранном продукте было выше при использовании высоких доз 3–4 г/м² по сравнению с низкими дозами 1,5–2,0 г/м². Однако применение циклофосфамида в высоких дозах ассоциировано с большей частотой осложнений, более длительной госпитализацией и необходимостью трансфузий [13, 14].

М. Hamadani et al. [13] доказали эффективность мобилизации циклофосфамидом в высокой дозе 3–4 г/м² по сравнению с низкой дозой 1,5 г/м² у пациентов с множественной миеломой (ММ). По данным рандомизированного исследования, дозировка циклофосфамида 3–4 г/м² продемонстрировала преимущество в числе собранных СКК в 1-й день афереза ($2,6 \times 10^6$ /кг в группе низких доз и $11,7 \times 10^6$ /кг в группе высоких доз; $p < 0,001$) и суммарно ($7,5 \times 10^6$ /кг в группе низких доз и $16,6 \times 10^6$ /кг в группе высоких доз; $p < 0,001$). Продолжительность мобилизации составила 12 дней. Приживление трансплантата наступало раньше также в группе высоких доз.

С.А. Sizemore et al. [14] сравнили эффективность мобилизации различных доз циклофосфамида для пациентов с неходжкинской лимфомой. Достаточное число собранных CD34+ клеток (≥ 2 млн/кг) достигнуто 96% пациентов группы циклофосфамида в дозе 4 мг/м² и 68% пациентов группы циклофосфамида 2 мг/м² ($p = 0,0116$). Фебрильная нейтропения встречалась чаще в группе 4 мг/м².

Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг при проведении химиомобилизации назначается через 1–5 дней после введения циклофосфамида. Использование филграстима в более высокой дозе (10 мкг/кг) не показало клинически значимых преимуществ по сравнению с филграстимом 5 мкг/кг [15].

Применение ХТ в сочетании с Г-КСФ позволяет достигать более высоких показателей сбора CD34+ клеток по сравнению с мобилизацией на стабильном кроветворении. Преимущество химиомобилизации доказано в рандомизированных и ретроспективных исследованиях [16–18]. Однако использование ХТ в качестве мобилизации ПСКК ассоциировано с большей частотой фебрильной нейтропении, токсичностью, как следствие — с более длительной госпитализацией [17, 19].

Дополнительный противоопухолевый ответ химиомобилизации в качестве отдельного от лечебного курса ХТ ставится под сомнение [3, 2, 20]. Результаты исследований показывают отсутствие значимых различий

химиомобилизации по сравнению с мобилизацией на стабильном кроветворении во времени приживления трансплантата, частоте полных ответов, безрецидивной и общей выживаемости [20–22]. В то же время проведение химиомобилизации во время лечебного курса уменьшает частоту безуспешных мобилизаций $< 3\%$ [2]. Таким образом, наибольшее преимущество химиомобилизации получают пациенты при аферезе ПСКК во время индукционного курса ХТ.

Факторы риска безуспешной мобилизации

Для некоторых пациентов мобилизация ПСКК при помощи Г-КСФ или сочетания ХТ с Г-КСФ не позволяет собирать необходимое для аутотрансплантации число CD34+ клеток. Оптимизировать тактику мобилизации ПСКК позволяет определение у пациента неблагоприятных факторов риска безуспешной мобилизации.

К таким факторам риска относят возраст старше 60 лет, диагноз неходжкинской лимфомы [23], вовлечение в опухолевый процесс костного мозга [24], предлеченность пациента и использование в предыдущих курсах флударабина, мелфалана, кармустина, леналидомида, режимов hyperCVAD и DHAP [25, 26], безуспешные попытки мобилизации в анамнезе [27], предшествующая лучевая терапия на области костного мозга [2].

Число циркулирующих в периферической крови CD34+ клеток является основным независимым прогностическим фактором успешности мобилизации [28, 29]. Подсчет CD34+ клеток в периферической крови позволяет модифицировать тактику мобилизации и снижает стоимость процедуры сбора ПСКК [30].

Тактика ведения пациентов с факторами риска безуспешной мобилизации

Для повышения вероятности успешной мобилизации пациентов с недостаточным выходом CD34+ клеток в периферическую кровь используется антагонист CXCR4 рецептора плериксафор.

В 2005 г. N. Flomenberg et al. [31] доказали эффективность плериксафора. По

результатам исследования 2-й фазы число циркулирующих ПСКК увеличилось в 2,9 раза через 6 часов после инъекции плериксафора. Комбинация плериксафора и Г-КСФ также увеличила частоту успешных мобилизаций и снизила необходимость дополнительных процедур афереза.

Последующие крупные рандомизированные исследования также доказали эффективность мобилизации плериксафором. J.F. DiPersio et al. [32] сравнили успешность комбинации плериксафора и Г-КСФ, мобилизацию только Г-КСФ у пациентов с НХЛ. Пациентов в группе плериксафора, у которых число собранных CD34+ клеток составило ≥ 5 млн/кг, оказалось значительно больше по сравнению с группой Г-КСФ (59,3 против 19,6% соответственно; $p < 0,001$). У 86,7% пациентов группы плериксафора и 47,3% пациентов группы Г-КСФ число собранных CD34+ клеток составило ≥ 2 млн/кг ($p < 0,001$). Медиана числа СКК в лейкоконцентрате была выше у пациентов в группе плериксафора (5,69 и 1,98 млн/кг).

Преимущество плериксафора было также доказано для пациентов с ММ. В группе комбинации плериксафора и Г-КСФ по сравнению с группой Г-КСФ наблюдалось большее число пациентов с собранными CD34+ клетками ≥ 6 млн/кг (71,6 против 34,4%; $p < 0,001$) и ≥ 2 млн/кг (95,3 против 88,3%; $p < 0,031$). Медиана числа CD34+ клеток в лейкоконцентрате составила 10,96 млн/кг в группе плериксафора и 6,18 млн/кг в группе Г-КСФ [33].

Основываясь на результатах этих исследований, можно сделать следующий вывод: наибольшее преимущество комбинации плериксафора и Г-КСФ будут иметь пациенты с неблагоприятными факторами риска безуспешной мобилизации.

P. Stiff et al. [34] доказали эффективность мобилизации плериксафором для тяжелопрелеченных пациентов. В исследовании тяжелопрелеченные пациенты получали ≥ 10 курсов ХТ, платино-содержавшие режимы ХТ, лучевую терапию на области костного мозга. По результатам исследования число циркулирующих СКК после

применения пликсафора пациентами этой группы увеличилось в 2,5 раза. Целевых значений лейкоцитафереза для аутологичной трансплантации достигли 96% тяжелопрелеченных пациентов.

I.N. Micallef et al. [35] также продемонстрировали преимущество комбинации пликсафора и Г-КСФ для пациентов с безуспешной мобилизацией в анамнезе. У 59,7% пациентов число собранных CD34+-клеток достигло минимально допустимого значения ≥ 2 млн/кг.

Несмотря на высокую мобилизационную эффективность пликсафора, его рутинное применение в клинической практике ограничивается высокой стоимостью.

Сбор недостаточного количества ПСКК имеет ряд неблагоприятных последствий. Повторные попытки ремобилизации повышают вероятность безуспешной мобилизации в будущем, увеличиваются финансовые затраты. В случае недостижения необходимого числа собранных CD34+-клеток аутоТГСК как одна из эффективных опций лечения становится невозможной для пациента. В связи с этим необходим поиск других режимов мобилизации для пациентов с неблагоприятными факторами риска и режимов ремобилизации ПСКК.

По литературным данным, химиомобилизация цитарабином позволяет собирать необходимое число CD34+-клеток пациентам с неблагоприятными факторами риска. Успешность мобилизации при помощи цитарабина была продемонстрирована в неконтролируемых исследованиях пациентов с лимфомой из клеток мантии [36, 37]. Эти данные подтверждаются также для тяжелопрелеченных пациентов и пациентов с ММ в более поздних исследованиях [38–40]. T. Jelinek et al. [39] изучили эффективность мобилизации цитарабина в средних дозах (400 мг/м²/12 ч)+Г-КСФ по сравнению с циклофосфамидом (2,5 г/м²)+Г-КСФ у пациентов с ММ. Целевое значение в 10 млн/кг

собранных CD34+-клеток достигли 98% пациентов группы цитарабина и 57% пациентов группы циклофосфамида ($p < 0,0001$). Одной процедуры афереза было достаточно для 83% пациентов группы цитарабина и для 17% пациентов группы циклофосфамида ($p < 0,0001$). Медиана циркулирующих и собранных СКК были также выше при мобилизации цитарабином (238,0 мкл против 87,9 мкл; $p < 0,0001$ и 28,6 против 10,4 млн/кг; $p < 0,0001$ соответственно). Профиль токсичности был сравнимым между двумя группами, за исключением более частого развития тромбоцитопении 4-й степени в группе цитарабина (50% случаев в группе цитарабина и 7% случаев в группе циклофосфамида).

Цитарабин в средних дозах с Г-КСФ также доказал свою эффективность по отношению к мобилизации только Г-КСФ. Эти данные основаны на результатах рандомизированного исследования 3-й фазы. По данным исследования, минимальное число CD34+-клеток (≥ 5 млн/кг) было собрано у 98% пациентов группы цитарабина и у 70% пациентов группы Г-КСФ ($p = 0,0003$), медиана собранного числа CD34+-клеток составила 20,2 и 5,9 млн/кг соответственно ($p < 0,000001$). Одной процедуры афереза было достаточно в 86% случаев при мобилизации цитарабином и 41% случаев при мобилизации Г-КСФ ($p = 0,00008$) [40].

Изучается также применение этопозид в качестве режима химиомобилизации. В ретроспективном исследовании W.A. Wood et al. [41] продемонстрировали успешность мобилизации этопозидом у 100% пациентов с ММ. В 94% случаев понадобилась только одна процедура афереза. У 99% пациентов, получавших лучевую терапию и/или леналидомид или талидомид, удалось собрать необходимое ≥ 5 млн/кг число CD34+-клеток.

G.Y. Song et al. [42] доказали эффективность этопозид по сравнению с циклофосфамидом. Этопозид в дозе 375 мг/м² в 1–2-й дни увеличил медиану числа собранных CD34+-клеток по

сравнению с циклофосфамидом 3 г/м² (27,6 и 9,6 млн/кг соответственно; $p < 0,001$).

В исследовании Y. Park, D.S. Kim et al. [43] сравнивали Г-КСФ, этопозид 375 мг/м² в 1-й день, этопозид 375 мг/м² в 1–2-й дни и циклофосфамид 3,5 г/м². Наибольшие преимущества наблюдались при мобилизации этопозидом 375 мг/м² в 1-й день. При этом режиме успешность мобилизации составила 96,9 по сравнению с 87,1% в группе этопозид 375 мг/м² в 1–2-й дни, 75% в группе циклофосфамида и 59,6% в группе Г-КСФ. Медиана собранных CD34+-клеток была 5,58 млн/кг.

Заключение

Безуспешность мобилизации остается значимой проблемой для пациентов, которым показана аутоТГСК. При невозможности сбора необходимого числа CD34+-клеток проведение ВДХТ с аутоТГСК как одной из эффективных опций лечения становится невозможным. Комбинация пликсафора и Г-КСФ обладает высокой мобилизационной эффективностью, однако ее рутинное применение ограничено высокой стоимостью.

Возможным решением проблемы безуспешной мобилизации может стать химиомобилизация. Эффективным подходом является проведение лейкоцитафереза во время лечебного курса ХТ. Химиомобилизация улучшает показатели мобилизации и сбора CD34+-клеток, но ассоциирована с большей частотой осложнений. При выборе этого подхода необходим более тщательный подбор пациентов с неблагоприятными факторами риска безуспешной мобилизации. Поиск оптимального режима химиомобилизации позволит сохранить преимущества и нивелировать недостатки этого метода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kriegsmann K., Wuchter P. Mobilization and Collection of Peripheral Blood Stem Cells in Adults:

Focus on Timing and Benchmarking. In: Klein G., Wuchter P. (eds) Stem Cell Mobilization. Methods

in Molecular Biology, vol 2017. New York (NY): Humana; 2019. P. 41–58. Doi: 10.1007/978-1-

- 4939-95.
2. Giralt S., Costa L., Schriber J., et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:295-308. Doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013.
 3. Mohty M., Hubel K., Kroger N., et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:865-72. doi: 10.1038/bmt.2014.39.
 4. Kroger N., Zeller W., Hassan H., et al. Stem cell mobilization with G-CSF alone in breast cancer patients: higher progenitor cell yield by delivering divided doses (2x5 µg/kg) compared to a single dose (1x10 µg/kg). *Bone Marrow Transplant.* 1999;20:125-29. Doi: 10.1038/sj.bmt.1701549.
 5. Carrion R., Serrano D., Gomez-Pineda A., et al. A randomised study of 10µg/kg/day (single dose) vs 2x5 µg/kg/day (split dose) G-CSF as stem cell mobilisation regimen in high-risk breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:563-67. Doi: 10.1038/sj.bmt.1704202.
 6. Anderlini P., Donato M., Lauppe M.J., et al. A comparative study of once-daily versus twice-daily filgrastim administration for the mobilization and collection of CD34+ peripheral blood progenitor cells in normal donors. *Br J Haematol.* 2000;109(4):770-72. Doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02083.x.
 7. Hosing C., Qazilbash M.H., Kebriaei P., et al. Fixed-dose single agent pegfilgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilisation in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2006;133(5):533-37. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06054.x.
 8. Bassi S., Rabascio C., Nassi L., et al. A single dose of Pegfilgrastim versus daily Filgrastim to evaluate the mobilization and the engraftment of autologous peripheral hematopoietic progenitors in malignant lymphoma patients candidate for high-dose chemotherapy. *Transfus Apher. Sci.* 2010;43(3):321-26. Doi: 10.1016/j.transci.2010.10.001.
 9. Costa L.J., Kramer C., Hogan K.R., et al. Pegfilgrastim- versus filgrastim-based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: efficacy and cost analysis. *Transfusion.* 2012;52(11):2375-81. Doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03579.x.
 10. Kuan J.W., Su A.T., Leong C.F. Pegylated granulocyte-colony stimulating factor versus non-pegylated granulocyte-colony stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Apher.* 2017;32(6):517-42. Doi: 10.1002/jca.21550.
 11. Weaver C.H., Schulman K.A., Wilson-Relyea B., et al. Randomized trial of filgrastim, sargramostim, or sequential sargramostim and filgrastim after myelosuppressive chemotherapy for the harvesting of peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):43-53. Doi: 10.1200/JCO.2000.18.1.43.
 12. Arora M., Burns L.J., Barker J.N., et al. Randomized comparison of granulocyte colony-stimulating factor versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus intensive chemotherapy for peripheral blood stem cell mobilization and autologous transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10(6):395-404. Doi: 10.1016/j.bbmt.2004.02.001.
 13. Hamadani M., Kochuparambil S.T., Osman S., et al. Intermediate-dose versus low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization in patients with multiple myeloma treated with novel induction therapies. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012;18(7):1128-35. Doi: 10.1016/j.bbmt.2012.01.005.
 14. Sizemore A., Laporte J., Holland H.K., et al. A Comparison Of Toxicity And Mobilization Efficacy Following Two Different Doses Of Cyclophosphamide For Mobilization Of Hematopoietic Stem Cells In Non-Hodgkin's Lymphoma Patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2010;16:206. Doi: 10.1016/j.bbmt.2009.12.161.
 15. Andre M., Baudoux E., Bron D., et al. Phase III randomized study comparing 5 or 10 microg per kg per day of filgrastim for mobilization of peripheral blood progenitor cells with chemotherapy, followed by intensification and autologous transplantation in patients with nonmyeloid malignancies. *Transfusion.* 2003;43(1):50-7. Doi: 10.1046/j.1537-2995.2003.00273.x.
 16. Narayanasami U., Kanteti R., Morelli J., et al. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. *Blood.* 2001;98(7):2059-64. Doi: 10.1182/blood.v98.7.2059.
 17. Sung A.D., Grima D.T., Bernard L.M., et al. Outcomes and costs of autologous stem cell mobilization with chemotherapy plus G-CSF vs G-CSF alone. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(11):1444-49. Doi: 10.1038/bmt.2013.80.
 18. Gertz M.A., Kumar S.K., Lacy M.Q., et al. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(8):619-25. Doi: 10.1038/bmt.2008.369.
 19. Sheppard D., Bredeson C., Allan D., et al. Systematic review of randomized controlled trials of hematopoietic stem cell mobilization strategies for autologous transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(8):1191-203. Doi: 10.1016/j.bbmt.2012.01.008.
 20. Desikan K.R., Barlogie B., Jagannath S., et al. Comparable engraftment kinetics following peripheral-blood stem-cell infusion mobilized with granulocyte colony-stimulating factor with or without cyclophosphamide in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1547-53. Doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1547.
 21. Dingli D., Nowakowski G.S., Dispenzieri A., et al. Cyclophosphamide mobilization does not improve outcome in patients receiving stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006;6(5):384-88. Doi: 10.3816/CLM.2006.n.014.
 22. Wang S., Nademanee A., Qian D., et al. Peripheral blood hematopoietic stem cell mobilization and collection efficacy is not an independent prognostic factor for autologous stem cell transplantation. *Transfusion.* 2007;47(12):2207-16. Doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01448.x.
 23. Hosing C., Saliba R.M., Ahlwat S., et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol.* 2009;84(6):335-37. Doi: 10.1002/ajh.21400.
 24. Kuittinen T., Nousiainen T., Halonen P., et al. Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(9):907-12. Doi: 10.1038/sj.bmt.1704466.
 25. Wuchter P., Ran D., Bruckner T., et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(4):490-99. Doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.012.
 26. Gertz M.A. Current status of stem cell mobilization. *Br J Haematol.* 2010;150(6):647-62. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08313.x.
 27. Pusic I., Jiang S.Y., Landau S., et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(9):1045-56. Doi: 10.1016/j.bbmt.2008.07.004.
 28. Armitage S., Hargreaves R., Samson D., et al. CD34 counts to predict the adequate collection

- of peripheral blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20(7):587–91. Doi: 10.1038/sj.bmt.1700938.
29. Gambell P, Herbert K, Dickinson M, et al. Peripheral blood CD34+ cell enumeration as a predictor of apheresis yield: an analysis of more than 1,000 collections. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(5):763–72. Doi: 10.1016/j.bbmt.2011.10.002.
30. Gutersohn K, Magens M.M., Kuehnl P, et al. Increasing the economic efficacy of peripheral blood progenitor cell collections by monitoring peripheral blood CD34+ concentrations. *Transfusion.* 2010;50(3):656–62. Doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02466.x.
31. Flomenberg N., Devine S.M., DiPersio J.F., et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood.* 2005;106(5):1867–74. Doi: 10.1182/blood-2005-02-0468.
32. DiPersio J.F., Micallef I.N., Stiff P.J., et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(28):4767–73. Doi: 10.1200/JCO.2008.20.7209.
33. DiPersio J.F., Stadtmayer E.A., Nademanee A., et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2009;4;113(23):5720–26. Doi: 10.1182/blood-2008-08-174946.
34. Stiff P, Micallef I., McCarthy P, et al. Treatment with plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients to increase the number of peripheral blood stem cells when given a mobilizing regimen of G-CSF: implications for the heavily pretreated patient. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(2):249–56. Doi: 10.1016/j.bbmt.2008.11.028.
35. Micallef I.N., Stiff P.J., DiPersio J.F., et al. Successful stem cell remobilization using plerixafor (mozobil) plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with non-hodgkin lymphoma: results from the plerixafor NHL phase 3 study rescue protocol. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(12):1578–86. Doi: 10.1016/j.bbmt.2009.08.005.
36. Damon L.E., Johnson J.L., Niedzwiecki D., et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6101–108. Doi: 10.1200/JCO.2009.22.2554.
37. Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A., et al. Nordic Lymphoma Group. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood.* 2008;112(7):2687–93. Doi: 10.1182/blood-2008-03-147025.
38. Callera A.F., Rosa E.S., Callera F. Intermediate-dose cytarabine plus G-CSF as mobilization regimen for newly diagnosed multiple myeloma and heavily pre-treated patients with hematological and non-hematological malignancies. *Transfus Apher Sci.* 2019;58(3):318–22. Doi: 10.1016/j.transci.2019.03.018.
39. Jelinek T., Adamusova L., Popkova T., et al. Cytarabine+G-CSF is more effective than cyclophosphamide+G-CSF as a stem cell mobilization regimen in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(7):1107–14. Doi: 10.1038/s41409-018-0396-x.
40. Czerw T., Sadus-Wojciechowska M., Michalak K., et al. Increased Efficacy of Stem Cell Chemomobilization with Intermediate-Dose Cytarabine Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Compared with G-CSF Alone in Patients with Multiple Myeloma: Results of a Randomized Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(2):248–55. Doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.023.
41. Wood W.A., Whitley J., Moore D., et al. Chemomobilization with Etoposide is Highly Effective in Patients with Multiple Myeloma and Overcomes the Effects of Age and Prior Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(1):141–46. Doi: 10.1016/j.bbmt.2010.06.021.
42. Song G.Y., Jung S.H., Ahn S.Y., et al. Optimal chemo-mobilization for the collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer.* 2019;19(1):59. Doi: 10.1186/s12885-019-5285-1.
43. Park Y., Kim D.S., Jeon M.J., et al. Single-dose etoposide is an effective and safe protocol for stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *J Clin Apher.* 2019;34(5):579–88. Doi: 10.1002/jca.21734.

Получена / Received: 16.05.2022

Принята в печать / Accepted: 10.06.2022

Автор для связи: Лариса Валентиновна Филатова, д.м.н., доцент, ведущий науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; профессор кафедры онкологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; Larisa_Filatova@list.ru

Corresponding author: Larisa V. Filatova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher at the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor at the Department of Oncology, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; Larisa_Filatova@list.ru

ORCID:

С.С. Елхова (S.S. Elkhova), <https://orcid.org/0000-0002-1691-0549>

Л.В. Филатова (L.V. Filatova), <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>

С.А. Волчѐнков (S.A. Volchenkov), <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>

А.К. Ковязин (A.K. Koviazin), <https://orcid.org/0000-0001-5091-3711>

Т.Ю. Семглазова (T.Yu. Semiglasova), <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

© Коллектив авторов, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.29-36>

Клиническая иммунология рака молочной железы

А.И. Целуйко, В.Ф. Семиглазов, А.Г. Кудайбергенова, А.С. Артемьева, Р.М. Палтуев,
Р.В. Донских, Р.С. Песоцкий, П.В. Криворотко
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Clinical immunology of breast cancer

A.I. Tseluiko, V.F. Semiglazov, A.G. Kudaibergenova, A.S. Artemyeva, R.M. Paltuev,
R.V. Donskikh, R.S. Pesotsky, P.V. Krivorotko
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

Иммунология – бурно развивающаяся область в клинической онкологии. Комбинированная лекарственная терапия изучается при различных онкологических заболеваниях. За последние годы была разработана иммунотерапия, основанная на ингибировании контрольных точек моноклональными антителами, воздействующими на белок PD-1 и его лиганд PD-L1. Рак молочной железы в отличие от других опухолей относительно поздно стал рассматриваться в иммуноонкологии. В этом обзоре представлены результаты международных и собственных клинических исследований ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКИ) в лечении различных биологических подтипов рака молочной железы. Также рассматриваются прогностическое и предиктивное значение уровня опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛс), в частности CD3, CD4, CD8, их корреляции с регуляторными генами (PD-1, PDL-1, FOXP3).

Ключевые слова: рак молочной железы, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты; PD-1, PD-L1, иммунотерапия

Для цитирования: Целуйко А.И., Семиглазов В.Ф., Кудайбергенова А.Г., Артемьева А.С., Палтуев Р.М., Донских Р.В., Песоцкий Р.С., Криворотко П.В. Клиническая иммунология рака молочной железы. Фарматека. 2022;29(7):29–36. doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.29-36

Immunology is a rapidly developing field in clinical oncology. Combination drug therapy is being studied for various tumors. In recent years, immunotherapy has been developed based on the inhibition of checkpoints by monoclonal antibodies that act on the PD-1 protein and its PD-L1 ligand. Breast cancer, unlike other tumors, came to be considered relatively late in immuno-oncology. This review presents the results of international and proprietary clinical trials of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the treatment of various biological subtypes of breast cancer. The prognostic and predictive value of the level of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), in particular CD3, CD4, CD8, their correlation with regulatory genes (PD-1, PDL-1, FOXP3) is also discussed.

Keywords: breast cancer, tumor-infiltrating lymphocytes; PD-1, PD-L1, immunotherapy

For citations: Tseluiko A.I., Semiglazov V.F., Kudaibergenova A.G., Artemyeva A.S., Paltuev R.M., Donskikh R.V., Pesotsky R.S., Krivorotko P.V. Clinical immunology of breast cancer. Farmateka. 2022;29(7):29–36. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.29-36

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) включает гетерогенные подтипы, отличающиеся биологией, морфологией и прогнозом. Иммунная система играет двойную роль в развитии и прогрессировании РМЖ, что лучше всего объясняется процессом иммунного редактирования, при котором опухоли подвергаются избирательному иммунному давлению, которое способствует элиминации, иммунному редактированию, в конечном итоге – к «ускользанию» от иммунорегуляторов. Лучшее понимание ранних этапов роста и прогрессирования опухоли должно способствовать разработке эффективных иммунотерапевтических препаратов, которые смещают баланс в сторону уничтожения опухоли. Выбор системной терапии

рака молочной железы традиционно основывался на учете уровня экспрессии рецепторов эстрогена (ER), рецепторов прогестерона (PR) и/или HER2-лиганд рецепторов. На основании экспрессии этих биомаркеров РМЖ можно разделить на четыре биологических (суррогатных) подтипа: люминальный (А и В), HER2-положительный, тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ). Эти подтипы в большинстве случаев особые по иммуноспецифичности, различаясь по количеству опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛс), экспрессии PD-L1, опухоль-ассоциированными антигенами, в т.ч. опухолевой мутационной нагрузкой (ТМВ – tumor mutational burden) [1, 3].

Примечательно, что исследования, касающиеся иммунотерапии РМЖ,

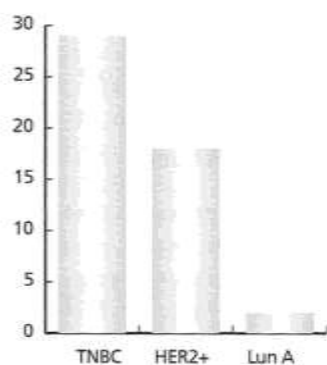
изначально шли медленнее по сравнению с другими солидными опухолями, количество некоторых исследований, посвященных изучению иммунотерапевтических средств, в последнее время серьезно увеличилось. Эти исследования проводятся параллельно на метастатических и ранних стадиях, что весьма перспективно, поскольку активность современных лекарственных средств изучалась на поздних стадиях [1].

1. Иммунный надзор рака молочной железы

1.1. РМЖ является иммуногенным

РМЖ исторически считался неиммуногенным. Однако теперь ясно, что некоторые опухоли молочной железы естественным образом индуцируют адаптивный иммунный ответ,

Рис. 1. Положительный PD-L при различных подтипах РМЖ



Tseluiko A., et al. St. Gallen, 2021.

содержат опухоль-инфильтрирующие Т-клетки (TIL) и могут также экспрессировать лиганд PD-1 белка PD-L1. Понятно, что как содержание TILs, так и экспрессия PD-L1 различаются в основных клинических подтипах (рис. 1) РМЖ. Последний с преобладанием лимфоцитов [Lymphocyte predominant breast cancers] (LPBCs) – это опухоли молочной железы, в которых стромальные или внутриопухолевые лимфоциты составляют от 50 до 60% опухолевой ткани, хотя существует линейная, а не дихотомическая связь между уровнем TILs и клиническими результатами. Присутствие TILs при постановке диагноза обеспечивает как прогностическую, так и предиктивную значимость независимо от подтипа РМЖ [4–6].

1.1. Прогностическое значение опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs)

Ретроспективно-проспективный анализ данных почти 16 тыс. пациентов в пяти клинических испытаниях показал, что наличие стромальных TILs при постановке диагноза прогностическое для ТНРМЖ и HER2+ РМЖ, но не для люминального ER+/PR+ РМЖ. У 821 пациента с ТНРМЖ в трех исследованиях наблюдалось улучшение безрецидивной выживаемости на 15–20% на каждые 10% увеличения числа стромальных TILs, определяемых при окрашивании гематоксилином и эозином (H&E) ($p=0,005-0,035$). У 387 пациентов с HER2-положительным

РМЖ частота рецидивов снижалась на 3% на каждый 1% увеличения стромальных TIL при окрашивании H&E ($p=0,002$) [4]. В исследовании Ali et al. [36] оценены данные 12 366 пациентов со стромальным или внутриопухолевым CD8+TILs и продемонстрировано отсутствие значимого влияния внутриопухолевых CD8+-TIL на безрецидивную выживаемость (DFS) при ER+позитивном РМЖ, но выявлено положительное влияние стромальных CD8+-TILs на выживаемость при ER-/HER2+-РМЖ железы.

1.1. TIL как предиктивный (предсказательный) фактор ответа на терапию

TILs также может быть предиктивным биомаркером ответа на терапию. Высокие уровни TILs при постановке диагноза, т.е. до неoadъювантного и адъювантного лечения, связаны с большей пользой при проведении адъювантной терапии антрациклинами, что согласуется с данными, согласно которым химиотерапия на основе антрациклинов индуцирует иммуногенную гибель клеток через путь Toll-like receptor 4 (TLR-4). Данные по адъювантной терапии с применением трастузумаба противоречивы. В исследовании FinHER высокая плотность (density) TILs была связана с ответом на трастузумаб, тогда как в исследовании NCCTG N9831 таковой зависимости выявлено не было. Более того, стромальные TILs (по H&E) могут предсказывать частичный клинический ответ (сPR) на неoadъювантную химиотерапию. Величина частичного клинического ответа (сPR) при всех подтипах РМЖ приблизительно на 30% выше, когда опухоли молочной железы содержат более 60% TILs, чем когда они содержат менее или равные 60% TILs [4]. Добавление карбоплатина к стандартной неoadъювантной терапии увеличивало частоту сPR при HER2+-РМЖ и ТНРМЖ с 50 до 78% и с 43 до 74% соответственно ($p<0,005$). Остаточное заболевание (RD – Residual disease) после неoadъювантной химиотерапии служит отягчающим прогностическим фактором для HER2+-РМЖ и ТНРМЖ, но пациенты с TILs в остаточной опухоли имеют лучший прогноз.

2. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs) при различных подтипах РМЖ

Наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs) служит важным прогностическим фактором при РМЖ, и TILs могут взаимодействовать с химиотерапией и ингибиторами иммунных контрольных точек для регенерации (возрождения) клинического ответа (CR). Понимание различий в лимфоцитарной инфильтрации при РМЖ может помочь в определении подтипов, более поддающихся иммуномодуляции.

Очень важно определить средний процент (удельный вес) у пациентов с отсутствием TILs, промежуточным уровнем TILs или высоким уровнем TIL и оценить вариации субпопуляций лимфоцитарных клеток при различных подтипах РМЖ. Stanton et al. [2] и Urezkova et al. [7] проанализировали исследования лимфоцитов в опухоли, CD8+- и FOXP3+-клеточной инфильтрации, использовали многопараметрический анализ и количественные методы подсчета клеточных популяций. Отбор исследований осуществлен в соответствии с рекомендациями PRISMA и оценивался двумя независимыми патоморфологами.

В среднем 11% (диапазон – 5–26%) случаев оценены как РМЖ с преобладанием лимфоцитов (LPBC), примерно в 16% случаев не было признаков TILs. ТНРМЖ показал наибольшую частоту LPBC (20%; диапазон – 4–37%). Эти показатели аналогичны удельному весу HER2-положительного РМЖ, равняющемуся 16% (диапазон – 11–24%). Гормон-рецептор позитивный/HER2-негативный (HR+/Her2-) РМЖ характеризуется более низкой частотой LPBC и составляет 6% (диапазон – 3–12%). Инфильтрация CD8+-Т-клеток, свидетельствующая об иммунитете 1-го типа, обнаружена в 48% от всех случаев РМЖ (диапазон – 32–80%) с аналогичными уровнями, наблюдаемыми при ТНРМЖ (60%; диапазон – 40–91%) и HER2+-РМЖ (61%; диапазон – 40%–83%). Меньшее количество HR+-опухолей показало CD8+-TILs (43%; диапазон – 30–73%). Самые высокие уровни клеток FOXP3+ наблюдались при ТНРМЖ

(70%; диапазон – 65–76%) и HER2+-PMЖ (67%; диапазон – 61–74%). Меньшая часть HR+-PMЖ показала высокие уровни инфильтрирующих опухоль клеток FOXP3+ (38%; диапазон – 35–41%). Значение TILs изменчиво внутри и между подтипами PMЖ. Уровни лимфоцитарных субпопуляций могут распознавать PMЖ, более адаптируемый к иммуномодуляции, и показывать дополнительные стратегии для повышения иммунитета у пациентов с низким и средним уровнем TIL.

2.1. Тройной негативный PMЖ

В 3 раза больше TНPMЖ классифицируется как лимфоцитпреобладающий PMЖ (LPBC) по сравнению с люминальным [HR+] PMЖ. Существует множество факторов, которые могут повышать значение адаптивного иммунитета при TНPMЖ. Во-первых, показано, что гормон-рецептор отрицательный (HR-) рак в основном имеет большую геномную и хромосомную нестабильность, чем гормон-рецептор позитивный (HR+) PMЖ. Однако, в то время как люминальный А (HR+-PMЖ) характеризуется низкой геномной нестабильностью, некоторые люминальные В HR+-опухоли действительно имеют амплифицированную геномную нестабильность. Масса мутаций увеличивает вероятность того, что мутированные белковые последовательности будут экспрессироваться и потенциально распознаваться иммунной системой как новые антигены, тем самым вызывая иммунный ответ. TНPMЖ также связан со многими aberrантными сигнальными путями, такими как EGFR, MET и PI3K. Эти многообразные фосфорилированные белки вызывают экспрессию множества уникальных фосфопептидов, которые также могут быть распознаны иммунной системой как чужеродные и вызывать разрушающий опухоль иммунный ответ. Однако сообщалось, что TНPMЖ по большей части инфильтрирован В-клетками. Сигнатура метабена, включающая В-клетки, была связана с улучшением выживаемости при базальном TНPMЖ. Как известно, несколько исследований полностью характеризовали TILs для уровней в Т-лимфоцитах по сравнению с В-лимфоцитами. Возможно, более кон-

кретное разграничение Т- и В-клеток в иммунной инфильтрации может улучшить определение роли каждого типа лимфоцитов в прогнозе PMЖ.

2.2. HER2-положительный PMЖ

Пациенты с HER2+-PMЖ имеют схожий лимфоцитпреобладающий рак (LPBC), как и пациенты с TНPMЖ, и, как правило, имеют высокий уровень инфильтрации CD8+-Т-клетками, как и при TНPMЖ. Не доказано, что наличие LPBC и CD8+ в TILs предсказывает прогностическое преимущество при HER2+-PMЖ, как это имеет место при TНPMЖ [8]. Иммунная инфильтрация HER2+-подтипа должна оцениваться в контексте гормон-рецепторного статуса. Одно исследование продемонстрировало, что инфильтрация CD8+ в HR-негативных/HER2+-опухолях предсказывает улучшение безрецидивной выживаемости RFS ($p=0,04$), но не в HR-позитивных/HER2+-опухолях, свидетельствуя о том, что иммуноопосредованное прогностическое преимущество связано с негативным статусом гормональных рецепторов, а не с гиперэкспрессией HER2+ [9].

2.3. Гормон-рецептор-положительный PMЖ

Ответ на иммунотерапию необычен для ER+-PMЖ, и на сегодняшний день отсутствуют предиктивные маркеры при данном рецепторном статусе. Высокие уровни FOXP3+ в TILs предсказывают только неблагоприятный прогноз при люминальном PMЖ (HR+PMЖ). Роль T-reg в подавлении функциональных Т-клеток при других подтипах неясна.

Большинство опубликованных исследований оценивает T-reg с использованием только одного маркера и не проводит стратификации экспрессии FOXP3, CD4+- или CD8+- Т-клетках. Это важное отличие, поскольку FOXP3 является тем же маркером, который экспрессируется на активированных CD8+-Т-клетках. Высокие уровни FOXP3+-TIL связаны с плохой выживаемостью при HR+-PMЖ, в котором отсутствуют CD8+-TILs. Более того, опухоль-инфильтрирующие фолликулярные CD4+-Т-клетки в непосредственной близости от CD8+-Т-клеток были связаны с лучшим прогнозом при

HR+-PMЖ [39]. Эти данные свидетельствуют о том, что оценка обеих внутриопухолевых CD4+- и CD8+-Т-клеток может быть необходимой для полной оценки иммунного окружения в HR+-подтипе [10]. Нацеливание как на Treg, так и на ER α может кординально изменять иммуносупрессивную среду при HR+-PMЖ, что потенциально усилит иммуномодулирующую терапию при HR+-PMЖ. Рецептор-положительный PMЖ (HR+PMЖ) по сравнению с другими подтипами связан с более низкими уровнями экспрессии TILs, TMB и PDL-1. Что касается метастатического рака, то комбинация ингибитора PD-1 пембролизумаба с эрибулином не продемонстрировала дополнительных преимуществ выживаемости без прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS) по сравнению с монотерапией эрибулином [37]. Напротив, в исследовании I-SPY2 комбинация пембролизумаба с неoadъювантной химиотерапией почти втрое увеличила частоту pCR для раннего гормон-рецептор-позитивного PMЖ, аналогично тому, что наблюдается и при TНPMЖ, т.е. активность иммунотерапии может быть выше при ранних стадиях заболевания [11]. Некоторые данные определяют новую иммунную сигнатуру у пациентов с PD-L1-отрицательным ER+-PMЖ, которые, вероятно, получают пользу от ингибиторов иммунной контрольной точки и ингибиторов гистоновой деацетилазы (NCT02395627) [12]. Ингибиторы гистондеацетилазы (HDACi), такие как вориностат, представляют собой эпигенетические модификаторы, которые, как было показано, «отменяют» резистентность к гормональной терапии, что приводит к длительному противоопухолевому ответу. В дополнение к их влиянию на передачу сигналов ER доклинические исследования показали, что HDACi подавляют регуляторные Т-клетки (Treg), индуцируя экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках, а также изменяют состав TILs, индуцируя CD8+-Т-клетки *in vitro* и *in vivo* в моделях при PMЖ [12].

В исследованиях F. Liu et al. [13] продемонстрировано, что прогностическое значение инфильтрирующих опухоль регуляторных Т-клеток FOXP3 (Treg)

при РМЖ зависит от их относительной плотности и распределения в тканях. F. Liu et al. [13] оценили изменения T-reg до и после неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) и их взаимосвязь с ответом опухоли и выживаемостью. Изменения были значительными в тех опухолях, которые обычно отвечают на НАХТ, включая HER2+ и базальноподобные подтипы ($p=0,035$; $p=0,004$). Одномерный и многомерный анализы показали, что снижение перитуморальных T-reg было независимым предиктором полного патоморфологического ответа (pCR), в то время как внутриопухолевые T-reg после химиотерапии были связаны с результатами общей выживаемости (OS) и выживаемости без прогрессирования (PFS). Исследование показало, что опухоли с перитуморальными T-reg-клетками чувствительны к химиотерапии и связаны с достижением pCR, в то время как внутриопухолевые T-reg-клетки являются независимым прогностическим предиктором для пациентов с РМЖ.

Miyashita et al. [14] изучали прогностическую значимость CD8+TILs и FOXP3+TILs в резидуальных опухолях после неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) и изменения этих параметров до и после НАХТ у больных ТНРМЖ. Подклассификация TIL имеет ключевое значение, например, сообщалось, что цитотоксические T-клетки (CD8+ T-клетки) связаны с лучшим клиническим исходом пациентов с РМЖ, но другие исследования не смогли подтвердить эту связь. Кроме того, регуляторные T-клетки, определенные как forkhead box белок 3 (FOXP3)+T-клетки, играют ключевую роль в подавлении противоопухолевого иммунитета. Однако также верно и то, что прогностическое значение FOXP3 остается спорным, например, сообщалось, что РМЖ с FOXP3+TIL менее чувствителен к цитотоксической химиотерапии и имеет худший прогноз, но другие авторы сообщали, что у пациентов с FOXP3+TILs прогноз лучше. Результаты недавних доклинических исследований показали, что цитотоксические агенты могут проявлять свою противоопухолевую активность, индуцируя иммунный ответ против опухолевых клеток.

В исследовании Miyashita et al. [14] 5-летний показатель безрецидивной выживаемости (RFS) равнялся 72% у пациентов с высоким соотношением CD8/FOXP3 и лишь 40% у пациентов с низким соотношением CD8/FOXP3. Исследование Miyashita продемонстрировало, что высокие уровни CD8+TILs и соотношение CD8/FOXP3 в остаточных (резидуальных) опухолях могут точно предсказать лучший клинический исход для пациентов с ТНРМЖ. Эти данные могут в будущем изменить стратификацию пациентов для постадъювантной терапии пациентов с резидуальной опухолью после неoadъювантной терапии. Наличие экспрессии FOXP3 при ER+РМЖ на внутриопухолевых лимфоцитах в значительной степени связано с тенденцией к снижению общей выживаемости ($p=0,06$). Анализ литературы также показывает, что FOXP3 является маркером неблагоприятного прогноза, особенно в группе ER+РМЖ, но фактором благоприятного прогноза в группе HER2+/ER-.

Большинство данных, посвященных химио-иммунотерапевтическим подходам, были получены при ТНРМЖ. Причины, по которым исследования были сосредоточены на этом подтипе, объясняются тем, что ТНРМЖ характеризуется более сильной иммунной инфильтрацией, более высокими уровнями экспрессии PD-L1 и наличием геномной нестабильности по сравнению с другими подтипами РМЖ [15, 16]. ТНРМЖ – это термин, используемый для описания РМЖ, который при иммуногистохимическом исследовании лишен экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона и не сверхэкспрессирует рецептор 2-го типа к эпидермальному фактору роста человека (HER2). Химиотерапия остается основным методом системного лечения, при этом международные рекомендации поддерживают использование монотерапии таксанами или антрациклинами в качестве терапии первой линии. У пациентов с ТНРМЖ экспрессия лиганда запрограммированной гибели клеток 1-го типа (PD-L1) происходит в основном на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках, а не на самих опухолевых клетках и может усиливать

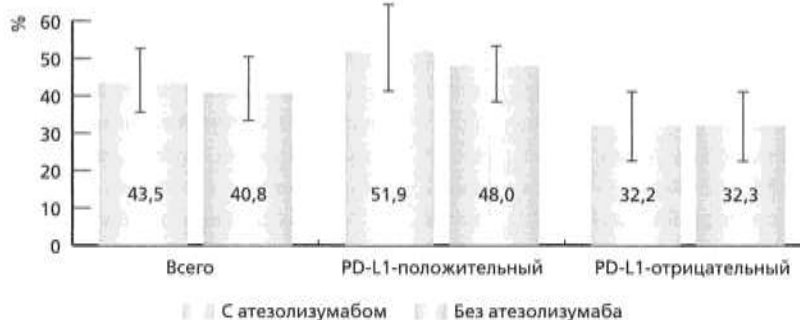
противораковый иммунный ответ [17]. Таким образом, ингибирование PD-1 и его лиганд PD-L1 считается полезной опцией в определении стратегии лечения. Атезолизумаб избирательно нацелен на PD-L1, предотвращая взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7-1 (костимулирующий белок клеточной поверхности), инвертируя супрессию T-клеток [17]. Неожиданно в двух наиболее важных рандомизированных исследованиях III фазы метастатического или неоперабельного местно-распространенного ТНРМЖ (исследования Impassion-130 и -131), имевших схожий дизайн, получены разные результаты. В исследовании Impassion-130 рандомизированные пациенты получали наб-паклитаксел либо с атезолизумабом, либо с плацебо. Как было продемонстрировано ранее [17, 18], выживаемость без прогрессирования (PFS) статистически значимо увеличивалась в популяции как intention-to-treat (ITT), так и с положительным PD-L1 (экспрессия $\geq 1\%$ на иммунных клетках в опухолевой ткани) в группе, получавшей атезолизумаб. Исследование имело иерархический дизайн для общей выживаемости, что означает, что общая выживаемость в PD-L1-позитивной популяции формально не исследовалась. Тем не менее предварительный анализ PD-L1 IC-позитивной популяции показал улучшение выживаемости в течение 7,5 месяцев при добавлении атезолизумаба [18].

В другом международном исследовании Impassion-131 оценивали атезолизумаб в комбинации с паклитакселом по сравнению с паклитакселом+плацебо у пациентов с метастатическим ТНРМЖ [19]. Из 651 пациента у 45% был PD-L1-позитивный ТНРМЖ. При анализе показателей выживаемости без прогрессирования (PFS) добавление атезолизумаба к паклитакселу не приводило к статистически значимому улучшению ВВП и PFS в PD-L1-позитивной популяции. При учете окончательных данных летальный исход был зарегистрирован у 123 (42%) из 292 пациентов в PD-L1-позитивной популяции (44 против 39%) в группах атезолизумаба и плацебо соответственно. При окончательном анализе

нежелательные явления степени 3/4 возникали у 53% пациентов, получавших атезолизумаб, и у 46% пациентов, получавших плацебо [19]. Результаты исследования Impassion-131 также контрастируют с недавно опубликованными результатами исследования KEYNOTE-355, в котором оценивался более широкий спектр основных химиотерапевтических препаратов (включая наб-паклитаксел и паклитаксел, а также гемцитабин/карбоплатин) с другим иммунотерапевтическим агентом — пембролизумабом [22]. Общая цель KEYNOTE-355 была в целом аналогична Impassion-131, но были важные различия в отношении приемлемости, тестирования PD-L1, основы химиотерапии и статистического дизайна. Во время окончательного анализа в исследовании оценка общей выживаемости (OS) предполагалось влияние атезолизумаба с сохранением и даже усилением разделения кривых. В исследовании Impassion-131 нет различий между группами лечения в течение первых 7–8 месяцев лечения. Последующее отклонение кривых отражает тенденцию более высокой общей выживаемости получавших атезолизумаб. Остается неясным, почему разница между группами лечения возникает намного позже в исследовании Impassion-131 в отличие от Impassion-130. Можно предположить влияние сопутствующих стероидных гормонов во время терапии паклитакселом, которые потенциально ослабляют эффект иммунотерапии. Однако в исследовании Impassion-131 стероидные гормоны в основном использовались для профилактики аллергических и побочных реакций [20]. Таким образом, вместе с данными о эффективности как в исследовании KEYNOTE-355 [66], так и в KEYNOTE-522 [21] можно полагать, что разница была лишь только в применении стероидных гормонов, что и объясняет разные первичные результаты в Impassion-131 и в Impassion-130 [23, 24].

В исследовании NeoTRIP с участием НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова добавление атезолизумаба к неoadъювантной химиотерапии карбоплатином и наб-паклитакселом в течение 8 циклов привело к увеличению частоты

Рис. 2. Скорость pCR и экспрессия PD-L1. EBCC12



Gianni L., et al. SABCS 2.

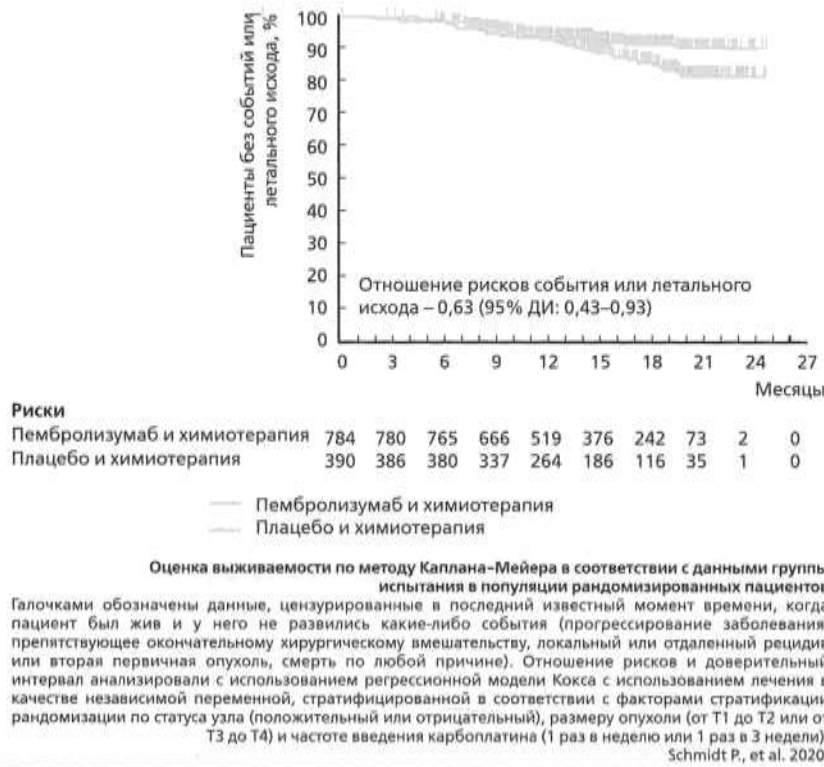
ты pCR на 4,2% у женщин с ТНПМЖ высокого риска [27]. Величина pCR была выше у пациентов с опухолями, экспрессирующими PD-L1, нежели чем для PD-L1-отрицательных случаев (рис. 2).

В других исследованиях сообщалось о результатах добавления чек-пойнт ингибиторов к неoadъювантной химиотерапии женщин с ТНПМЖ высокого риска. В исследовании Impassion-031 атезолизумаб увеличивал pCR с 41 до 58% при добавлении к последовательной химиотерапии наб-паклитакселом в течение 12 недель с последующим применением доксорубина и циклофосфамида в течение пяти циклов. Интересно, что в этом исследовании повышение частоты pCR при применении атезолизумаба не зависело от экспрессии PD-L1 в опухоли, что отличалось от наблюдения в исследовании neoTRIP и противоречило результатам пациентов с метастатическим ТНПМЖ, у которых атезолизумаб имел положительный эффект с наб-паклитакселом при PD-L1+ пациентов [17]. В исследовании KEYNOTE522 при применении неoadъювантного лечения доцетакселом с последующей химиотерапией антрациклиновой группы добавлен пембролизумаб, направленный непосредственно на белок PD-1, были получены результаты со значительно более высокой частотой pCR (на 13,8%) в анализе первых 602 пациентов (рис. 3), хотя разница в пользу пембролизумаба снизилась до 7,4%, когда произошел учет всех пациентов, включенных в исследование.

В рассмотренных неoadъювантных исследованиях участвовали разные популяции пациентов. В NeoTRIP у 49% пациентов было местнораспространенное заболевание, в то время как в Impassion-031 и KEYNOTE-522 приблизительно 75% имели стадию II и 25% — стадию III [21]. Таким образом, пациенты, включенные в NeoTRIP, имели более высокий риск рецидива, чем в двух других неoadъювантных клинических исследованиях III фазы. Еще одно существенное различие в результатах, собранных по настоящее время в NeoTRIP, заключается в том, что PD-L1+ имеет более высокую вероятность достижения pCR, чем PD-L1-негативные опухоли. В Impassion-031 также PD-L1-положительная подгруппа имеет более высокую вероятность pCR только в контрольной группе неoadъювантной химиотерапии. Однако в последнем исследовании улучшенная противоопухолевая активность, связанная с применением чек-пойнт ингибиторов, статистически имело место независимо от статуса PD-L1.

Возможно, что очень высокая экспрессия PD-L1 отражает высокую инфильтрацию опухоли иммунными клетками, взаимодействующими с химиотерапией, независимо от иммунотерапии, тогда как при более низкой экспрессии атезолизумаб играет важную иммуномодулирующую роль [33]. Другое различие между испытаниями заключается в том, что в Impassion-031 и KEYNOTE-522 применялись последовательные неoadъювантные схемы, включавшие комбинацию антрациклина, тогда как в NeoTRIP использова-

Рис. 3. Применение пембролизумаба при ТНРМЖ



лась неoadъювантная схема без антрациклинов. Антрациклины индуцируют мощную иммуогенную гибель клеток, что может увеличивать вероятность ответа PD-L1-негативных опухолей. Поскольку TILs положительно коррелируют с вероятностью pCR, дисбаланс мог повлиять на результаты. Еще

одно предостережение относительно значимости pCR связано с недавними результатами, показывающими, что безрецидивная выживаемость (EFS) значительно улучшилась при применении чек-пойнт-ингибиторов в неoadъювантных схемах в KEYNOTE-522 (рис. 4), в т.ч. у пациентов, не достиг-

ших pCR [30], и в GeparNUEVO, несмотря на отсутствие значимо более высокой частоты pCR при применении дурвалумаба [28]. Результаты подтверждают мнение, согласно которому pCR может быть не самой подходящей конечной точкой для оценки роли чек-пойнт-ингибиторов (ICI) в неoadъювантных схемах для ТНРМЖ.

Основной конечной точкой неоTRIP является безрецидивная выживаемость (EFS), и отсутствие улучшения pCR может вводить в заблуждение относительно влияния атезолизумаба на эффективность и выживаемость при ТНРМЖ высокого риска.

Внедрение ICI изменило подход вариантов лечения при постоянно растущем числе онкологических показаний и быстро продвигается к установлению новых стандартов терапии ТНРМЖ на ранних стадиях заболевания [32], как это уже было сделано при метастатических стадиях. Текущий отчет неоTRIP является вкладом в продолжающееся понимание использования ICI при ТНРМЖ и подчеркивает необходимость надежных предикторов активности и эффективности ICI. Последующее наблюдение за исследованием, анализ и оценка огромного архива образцов опухолевой ткани, а также исследование крови в исследовании неоTRIP продолжают и внесут дополнительный вклад в будущее.

Рис. 4. KEYNOTE-522. Первичный анализ pCR. EBCC12



Примечание. Определение PD-L1 проводили в центральной лаборатории с использованием анализа PD-L1 IHC 22C3 PharmDx и количественно оценивали с помощью комбинированного положительного показателя (КПП, количество PD-L1-положительных клеток опухоли, лимфоцитов, макрофагов, разделенное на общее количество клеток опухоли и умноженное на 100); PD-L1-положительный = КПП≥1.

Schmidt P, et al. SABCS. 2019.

6. Новая комбинированная стратегия

Zhang et al. [34] исследовали эффективность и безопасность последовательной комбинации химиотерапии (режимы на основе антрациклинов или таксанов) и иммунотерапии аутологичными цитокин-индуцированными клетками-киллерами (CIK) пациентов с ТНРМЖ. В группе CIK интервалы DFS и OS были значительно длиннее, чем в контроле (DFS: $p=0,047$; OS: $p=0,007$). Стратегия клеточной терапии CIK после адъювантной химиотерапии предполагает снижение риска рецидивов и метастазов у пациентов после радикального лечения ТНРМЖ, тем самым увеличивая выживаемость с минимальными побочными эффектами. Таким образом, иммунотерапия CIK-клетками может стать потенциально новой стратегией в системной адъювантной терапии послеоперационных пациентов с ТНРМЖ в ближайшем будущем.

Заключение

Экспрессия иммунных регуляторных контрольных точек, таких как PD-1 и его лиганд B7-H1 (или PD-L1), отрицательно влияет на результа-

ты лечения. Эти данные свидетельствуют о том, что у части пациентов наблюдается постоянный иммунный ответ в микроокружении опухоли и что экспрессия PD-L1 служит адаптивным методом устойчивости опухоли к инфильтрирующим опухоль лимфоцитам, в свою очередь необходимые для ответа на химиотерапию. В целом данные свидетельствуют о роли иммунной регуляции ответа на химиотерапию и поддерживают концепцию, согласно которой блокада иммунных контрольных точек может способствовать достижению стойкого ответа за счет самих иммунных механизмов и в сочетании с классической химиотерапией. Внедрение ICI изменило стратегию лечения при постоянно растущем числе онкологических показаний и быстро продвигается к установлению новых стандартов терапии при ТНРМЖ и HER2-позитивных РМЖ на ранних стадиях, как это уже было сделано при метастатических стадиях. Однако все одобренные диагностические маркеры, включая экспрессию PD-L1, не всегда предсказывают ответ на ICI. Некоторым больным РМЖ (особенно с гормон-позитивным

РМЖ) терапия этими препаратами не помогает. Следовательно, необходимо определить биомаркеры для лучшей стратификации PD-L1-позитивных пациентов с РМЖ, потенциально чувствительных к иммунотерапии. За последние 2 года [35] идентифицирован новый иммунодепрессивный иммуномаркер – «leukemia inhibitory factor» (LIF). Высокий уровень LIF был связан с более низкой выживаемостью пациентов после анти-PD-L1-терапии. Напротив, низкий уровень фактора ингибирования лейкемии (LIF) был связан с высоким уровнем TIL и высокими показателями CD8+ в T-лимфоцитах. Хорошо известно, что наличие TIL является высокопрогнозирующим фактором улучшения исходов у онкологических больных, получавших ICI. Таким образом, изучение LIF в будущем может представлять собой надежный маркер для определения эффективности терапии ICI у пациентов с РМЖ PD-L1+.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Franco M.A., Romano E., Piccart M. Immunotherapy for early breast cancer: too soon, too superficial, or just right? *Ann Oncology*. 2021;32(3):323–336. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.022.
2. Stanton S.E., Adams S., Disis M.L. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncol*. 2016;2(10):1354–60. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1061.
3. Tseluiko A., Semiglazov V., Kudaibergenova A., et al. The role of tumor-infiltrating lymphocytes, prognostic and predictive significance in breast cancer: 17th St. Gallen International Breast Cancer Conference. *The Breast* 56S1(2021), P118, S65.
4. Loi S., Michiels S., Loibl S., et al. The journey of tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer: clinical utility in an era of checkpoint inhibition. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1236–44. Doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.007.
5. Park J.H., Jonas S.F., Bataillon G., et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1941–49. Doi: 10.1093/annonc/mdz395.
6. De Jong V.M.T., Wang Y., Opdam M., et al. Prognostic value of tumour infiltrating lymphocytes in young triple negative breast cancer patients who did not receive adjuvant systemic treatment; by the PARADIGM study group. *Ann Oncol*. 2020;31:S303–39.
7. Urezkova M., Kudaibergenova A., Semiglazova T., et al. TILs in triple – positive breast cancer. 17th St Gallen breast cancer conference, 2021, Poster Abstract. *The Breast* 56S1(2021), P027, S17–90.
8. Loi S., Michiels S., Salgado R., et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1544–50. Doi: 10.1093/annonc/mdu112.
9. Cimino-Mathews A., Thompson E., Taube J.M., et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas. *Hum Pathol*. 2016;47(1):52–63. Doi: 10.1016/j.humpath.2015.09.003.
10. Liu F., Lang R., Zhao J., et al. CD8+ cytotoxic T cell and FOXP3+ regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(2):645–55. doi: 10.1007/s10549-011-1647-3.
11. I-SPY2 Trial Consortium, et al. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival With Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1355–62. Doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2535.
12. Terranova-Barberio M., Pawlowska N., Dhawan M., et al. Exhausted T cell signature predicts immunotherapy response in ER-positive breast cancer. *Nat Commun*. 2020;11(1):3584. Doi: 10.1038/s41467-020-17414-y.
13. Liu F., Li Y., Ren M., et al. Peritumoral FOXP3+ regulatory T cell is sensitive to chemotherapy while intratumoral FOXP3+ regulatory T cell is prognostic predictor of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treatment*. 2012;135(2):459–67. Doi: 10.1007/s10549-012-2132-3.
14. Miyashita M., Sasano H., Tamaki K., et al.

- Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Breast Cancer Res* 2015;17(1):124. Doi: 10.1186/s13058-015-0632-x.
15. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):40–50. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X.
16. Loi S, Drubay D, Adams S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol*. 2019;37:559–69.
17. Schmid P, Adams S, Rugo H.S., et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108–21. Doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
18. Schmid P, Rugo H.S., Adams S., et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):44–59. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8.
19. Miles D., Gligorov J, André F., et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(8):994–1004. Doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.801.
20. Voorwerk L, Kok M. 'IMpassionate conflicts' in immunotherapy trials for metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(8):947–49. Doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.019
21. Schmid P, Cortes J, Pusztai L., et al. Pembrolizumab for early triplenegative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810–21. Doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
22. Cortes J, Cescon D.W., Rugo H.S., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1817–28. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9.
23. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233–47. doi: 10.1038/nri.2017.1.
24. Petrelli F, Signorelli D., Ghidini M., et al. Association of steroids use with survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):546. Doi: 10.3390/cancers12030546.
25. Keenan T, Tolane S. Role of immunotherapy in triple-negative breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(4):479–89. Doi: 10.6004/jnccn.2020.7554.
26. Nanda R., Liu M.C., Yau C., et al. Effect of pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy on pathologic complete response in women with early-stage breast cancer: an analysis of the ongoing phase 2 adaptively randomized I-SPY2 trial [published online February 13, 2020]. *JAMA Oncol*. Doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6650.
27. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F., et al. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(1):59–73. Doi: 10.1038/nri2216.
28. Loibl S., Schneeweiss A., Huober J.B., et al. Durvalumab improves long-term outcome in TNBC: results from the phase II randomized GeparNUEVO study investigating neoadjuvant durvalumab in addition to an anthracycline/taxane based neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl 15; abstr 506).
29. Liu M.C., Robinson PA., Yau C., et al. Evaluation of a pembrolizumab-8 cycle neoadjuvant regimen without AC for high-risk early-stage HER2-negative breast cancer: results from the I-SPY 2 TRIAL. Presented at the 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10–14, 2019; San Antonio, Texas. Abstract P3-09-02.
30. Schmid P, Cortes J., Pusztai L., et al. Pembrolizumab for early triplenegative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810–21. Doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
31. Mittendorf E.A., Zhang H., Barrios C.H., et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10257):1090–100. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X.
32. Семглазов В.Ф., Целуйко А.И., Балдуева И.А. и др. Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей. *Медицинский совет* 2021;(4):248–257. [Semiglavov V.F., Tseluiko A.I., Baldueva I.A., et al. Immunology and immunotherapy in complex treatment of malignant tumors. *Meditsinsky sovet=Medical Council*. 2021;(4):248–257. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-248-257.
33. Gianni L, Huang C-S, Egle D, et al. Abstract GS3-04: Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. *NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study*. *Cancer Res*. 2020;80(4 suppl):GS3-04. Doi: 10.1158/1538-7445.sabcs19-gs3-04.
34. Zhang Y, Wang S., Yang B., et al. Adjuvant treatment for triple-negative breast cancer: a retrospective study of immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells in 294 patients. *Cancer Biol Med*. 2019;16(2):350–360. Doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0378.
35. Loriot Y, Marabelle A., Guégan J.P., Danlos F.X. Plasma proteomics identifies Leukemia Inhibitory Factor (LIF) as a novel predictive biomarker of immune-checkpoint blockade resistance. *Ann Oncol*. 2021;32(11):1381–90. Doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1748.
36. Ali H.R., Provenzano E., Dawson S.-J., et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12 439 patients. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1536–43. Doi: 10.1093/annonc/mdu191.
37. Tolane S.M., Barroso-Sousa R., Keenan T., et al. Effect of Eribulin With or Without Pembrolizumab on Progression-Free Survival for Patients With Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial [Internet]. *JAMA Journal Pre-proof Oncol*.
Получила / Received: 11.05.2022
Принята в печать / Accepted: 10.06.2022

Автор для связи: Андрей Игоревич Целуйко, врач-онколог, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия; tselalex@rambler.ru
Corresponding author: Andrey I. Tseluiko, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia; tselalex@rambler.ru
ORCID:

А.И. Целуйко (A.I. Tseluiko), <https://orcid.org/0000-0001-8384-5786>

В.Ф. Семглазов (V.F. Semiglavov), <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

А.Г. Кудайбергенова (A.G. Kudaibergeyeva), <https://orcid.org/0000-0002-2461-7721>

А.С. Артемьева (A.S. Artemyeva), <https://orcid.org/0000-0002-1935-7021>

Р.М. Палтеев (R.M. Paltuev), <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

Р.В. Донских (R.V. Donskikh), <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>

Р.С. Песоцкий (R.S. Pesotsky), <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>

П.В. Криворотко (P.V. Krivorotko), <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>

© Коллектив авторов, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.37-42>

Предиктивная и прогностическая роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs) при раннем трижды негативном раке молочной железы

Ш.Р. Абдулаева¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, А.С. Артемьева¹, А.Г. Кудайбергенова¹, С.М. Шарашенидзе¹, А.И. Целуйко¹, Р.М. Палтуев¹, В.В. Семиглазов^{1,3}, П.В. Криворотко^{1,2}, В.Ф. Семиглазов^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Predictive and prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in early triple-negative breast cancer

Sh.R. Abdulaeva¹, T.Yu. Semiglazova^{1,2}, A.S. Artemyeva¹, A.G. Kudaibergenova¹, S.M. Sharashenidze¹, A.I. Tseluyko¹, R.M. Paltuev¹, V.V. Semiglazov^{1,3}, P.V. Krivorotko^{1,2}, V.F. Semiglazov^{1,2}

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³ Pavlov University, St. Petersburg, Russia

В настоящее время не существует надежных стратегий персонализации терапии больных на ранних стадиях трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ). Появление ингибиторов иммунных контрольных точек в современной онкологии значительно улучшило выживаемость при некоторых онкологических заболеваниях. Новые данные свидетельствуют о том, что инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs) связаны с ответом как на химиотерапию, так и на иммунотерапию пациентов с ТНРМЖ. Почему такой простой и дешевый в определении биомаркер, как TILs, не вошел в рутинную практику? Остаются проблемы, которые еще предстоит решить.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, гетерогенность, инфильтрирующие опухоль лимфоциты, TILs, неoadъювантная терапия, pCR, препараты платины, иммунотерапия

Для цитирования: Абдулаева Ш.Р., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г., Шарашенидзе С.М., Целуйко А.И., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Предиктивная и прогностическая роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs) при раннем трижды негативном раке молочной железы. Фарматека. 2022;29(7):37–42. doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.37-42

Currently, there are no reliable strategies for personalizing the treatment of patients with early-stage triple-negative breast cancer (TNBC). The advent of immune checkpoint inhibitors in modern oncology has significantly improved survival in some cancers. New evidence suggests that tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are associated with response to both chemotherapy and immunotherapy in patients with TNBC. Why hasn't such a simple and cheap biomarker as TILs entered into routine practice? There are still problems to be solved.

Keywords: triple-negative breast cancer, heterogeneity, tumor-infiltrating lymphocytes, TILs, neoadjuvant therapy, pCR, platinum drugs, immunotherapy

For citations: Abdulaeva Sh.R., Semiglazova T.Yu., Artemyeva A.S., Kudaibergenova A.G., Sharashenidze S.M., Tseluyko A.I., Paltuev R.M., Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F. Predictive and prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in early triple-negative breast cancer. *Pharmateca*. 2022;29(7):37–42. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.37-42

Актуальность

Современный взгляд на гетерогенность трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) представляется скоординированной экосистемой, объединяющей «внутренние» подтипы ТНРМЖ и особенности микроокружения [1]. Хотя профилирование экспрессии генов является «золотым» стандартом для молекулярного субтипирования ТНРМЖ, целесообразность использования его в рутинной диагностике обсуждается, поскольку метод занимает много времени, дорог

и требует свежесозамороженной ткани. Кроме того, отсутствуют утвержденные критерии для определения подтипов ТНРМЖ с использованием морфологических, иммуногистохимических, генетических тестов или их комбинации, что ограничивает применение этих подтипов в клинических исследованиях и в повседневной практике.

В целом современное иммуногистохимическое исследование позволяет выделять четыре «суррогатных» подтипа рака молочной железы (РМЖ);

люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и ТНРМЖ. В свою очередь ТНРМЖ является гетерогенным заболеванием. В различных исследованиях предпринимались попытки классифицировать ТНРМЖ на молекулярном уровне для выявления различных подтипов. Среди них в наиболее широко известных исследованиях изучали «внутренние» подтипы РМЖ PAM50 [2], подтип ТНРМЖ с низким уровнем клаудина [3] и подтипы ТНРМЖ, предложенные B.D. Lehmann et al. [4].

В соответствии с паттерном экспрессии генов «внутренние» подтипы по PAM50 классифицируют РМЖ на пять подтипов: люминальный А, люминальный В, HER2-обогащенный, нормальноподобный и базальноподобный. Этот метод относит большинство ТНРМЖ (47–88%) к базальноподобному типу [5].

Низкоклаудиновый подтип ТНРМЖ характеризуется низкой экспрессией люминальных маркеров дифференцировки и белков клеточных контактов, а также высокой экспрессией генов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом и свойством стволовых клеток [3].

V.D. Lehmann et al. идентифицировали шесть подтипов ТНРМЖ (базальноподобный, 1-го и 2-го типов, иммуномодулирующий, мезенхимальный, мезенхимальный – стволоподобный и люминальный с экспрессией рецепторов андрогенов – LAR) [4]. Последующие исследования показали, что два из предложенных подтипов, а именно иммуномодулирующий и мезенхимальный (стволоподобный) не являются независимыми подтипами, а скорее обогащены большим числом инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs) или стромальных клеток соответственно [6].

M.D. Burstein et al. сообщили о 4 молекулярных подтипах, выявленных путем профилирования матричной РНК в 198 случаях ТНРМЖ: базальноподобном иммуносупрессивном (БИС); базальноподобном иммуноактивируемом (БИА), мезенхимальном и подтипе LAR [7]. Тип БИА показал гораздо более высокую стромальную лимфоцитарную инфильтрацию, чем тип БИС, что предполагает разницу в противоопухолевом иммунитете между двумя подтипами. Кроме того, БИС подтип ТНРМЖ был связан с худшими показателями безрецидивной выживаемости, чем другие типы [8].

Поскольку гетерогенность ТНРМЖ связана в т.ч. с опухолевым микроокружением, необходимы поиск и исследование более воспроизводимых биомаркеров, изучение их предиктивной и прогностической роли. Одним из таких биомаркеров в терапии РМЖ являются инфильтрирующие опухоль лимфоци-

ты (TILs) – важные клетки адаптивной иммунной системы в микроокружении опухоли [9], подразделяющиеся на стромальные (sTILs) и внутриопухолевые (iTILs). Внутриопухолевые инфильтрирующие опухоль лимфоциты (iTILs) определяются как лимфоциты внутри кластеров опухолевых клеток, которые не взаимодействуют со стромой. Стромальные инфильтрирующие опухоль лимфоциты (sTILs) обнаруживаются в десмопластической строме между кластерами опухолевых клеток [10]. Исследования показывают, что sTILs – более воспроизводимый, чем iTILs, биомаркер и, как правило, хорошо коррелирует с iTILs [11].

TILs представляют собой популяцию клеток, состоящую из цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов, а также В-лимфоцитов, макрофагов, естественных киллеров и дендритных клеток. Некоторые из этих клеток (цитотоксические Т-лимфоциты, Т-хелперы1, макрофаги М1) обладают противоопухолевыми свойствами, а некоторые (В-лимфоциты, Т-хелперы2, макрофаги М2) обладают проопухолевыми свойствами [12, 13].

В результате воздействия цитостатических агентов развивается апоптоз или иммуогенная гибель клеток, высвобождение опухолевых неоантигенов приводят к усиленному поглощению дендритными клетками и последующей презентации антигена эффекторным Т-клеткам [14, 15]. Иммунологический ответ первоначально состоит из фазы элиминации с эффектом подавления опухолевого роста. В результате местной иммуносупрессии в микроокружении между опухолевыми клетками и иммунной системой развивается фаза равновесия и ускользания, наблюдается прогрессирование опухоли [16]. Этот процесс, называемый иммуноредактированием и обладающий противоопухолевыми и проопухолевыми свойствами, тесно связан с развитием и прогрессированием опухоли, а также считается одним из основных факторов, определяющих ответ на адьювантную и неадьювантную терапию [17, 18]. Ранее РМЖ считался неиммуогенным заболеванием, теперь же на трижды негативный подтип РМЖ возлагаются большие надеж-

ды как на иммунологически зависимую опухоль, по крайней мере у части пациентов [19].

Поэтому оценка TILs в качестве биомаркера является важной задачей. Международная рабочая группа по иммуноонкологическим биомаркерам, также называемая «Рабочая группа TILs» (<https://www.tilsinbreastcancer.org/pitfalls/>), опубликовала руководство по повышению согласованности и воспроизводимости оценки TILs [20]. В руководстве подчеркивается, что стромальные TILs следует указывать в процентах. При этом с учетом потенциальной гетерогенности опухоли патологоанатомы должны оценивать различные области, а окончательный отчет должен отражать среднее значение.

Хотя подсчеты TILs стандартизированы [20, 21], данный показатель по-прежнему не влияет на стратегию лечения в международных и российских рекомендациях по лечению РМЖ [22, 23]. Почему такой простой и дешевый в определении биомаркер не вошел в рутинную практику?

Остаются проблемы, которые еще предстоит уточнить:

- какова степень влияния различных факторов на TILs;
- какова ассоциация TILs с прогнозом в реальной практике;
- какова воспроизводимость TILs между патологами;
- какие существуют проблемы и ограничения правил по определению TILs в реальной практике;
- нет представления об общепринятой границе между высоким и низким уровнями TILs в клинической практике;
- недостаточно данных для принятия решений по лечению на основе уровня TILs.

Предиктивная и прогностическая роль TILs в проводимых исследованиях

Высокий уровень TILs определяется примерно в 20% случаев ТНРМЖ [24]. Во многих крупных клинических исследованиях повышенный уровень TILs в микроокружении опухоли у больных ранним ТНРМЖ ассоциируется с улучшением показателей безре-

щидивной выживаемости (БРВ), общей выживаемости (ОВ) и частоты полного патоморфологического ответа (pCR) [25–28]. Корреляция между высоким уровнем TILs в опухолевой ткани до лечения и более высокими показателями pCR наблюдалась в ряде неоадьювантных исследований (см. таблицу).

В основополагающих исследованиях GeparDuo и GeparTrio (высокий уровень TILs коррелировал с более высоким показателем pCR) частота pCR у больных РМЖ с преобладанием TILs составила 43 и 52% соответственно [29]. В исследовании GeparSixto, в котором сравнивали платиновую и бесплатиновую неоадьювантную химиотерапию (НАХТ), у 28% пациентов в подгруппе ТНРМЖ отмечен фенотип с преобладанием стромальных лимфоцитов. У пациентов данной подгруппы наблюдалась очень высокая частота достижения pCR (74%) при лечении НАХТ с включением антрациклиновых антибиотиков, таксанов и препаратов платины [30]. Интересно, что абсолютная частота достижения pCR при ТНРМЖ с преобладанием лимфоцитов была намного выше при лечении режимами на основе препаратов платины по сравнению с бесплатиновыми режимами (74 против 43%). Эти данные свидетельствуют, что НАХТ на основе карбоплатина может быть опцией выбора в лечении больных ТНРМЖ с высоким содержанием TILs. Аналогично в исследовании BrightNess [31] показано, что у больных с более высокой инфильтрацией CD8⁺-Т-лимфоцитов в опухоли отмечены лучшие результаты от карбоплатинсодержащей НАХТ.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании GeparNuevo

(II фазы) пациенты с ранним ТНРМЖ (n=174) были рандомизированы для получения дурвалумаба в сочетании со стандартной НАХТ (sTILs оценивался в качестве биомаркера для стратификации пациентов во время рандомизации) [32]. Результаты по частоте pCR были статистически незначимы в группе иммунотерапии (ИТ) по сравнению с группой плацебо – 53,4 и 44,2% соответственно (p=0,224). Однако у пациентов с более высокими TILs в обеих группах исследования значительно улучшилась частота достижения pCR (p<0,01), хотя сами TILs не были конкретно связаны с ответом на дурвалумаб. Недавний анализ этого исследования показал, что TILs были независимым предиктором pCR [33].

В немецком исследовании NIV (II фазы) пациенты получают неоадьювантную терапию пембролизумабом в сочетании с наб-паклитакселом, эпирубицином и циклофосфамидом с ранним ТНРМЖ. Дополнительно исследуются уровень sTILs на исходном уровне в дополнение к другим потенциальным биомаркерам, таким как мутационная нагрузка и микробиота.

Недавно опубликованные результаты исследований IMpassion-031 [34], KEYNOTE-522 [35] и I-SPY2 [36] не выявили зависимости эффективности ИТ от уровня PD-L1, что подчеркивает необходимость изучения других биомаркеров для прогнозирования исходов для пациентов с ТНРМЖ, получавших НАХТ в комбинации с ингибиторами точек иммунного контроля.

В неоадьювантном исследовании KEYNOTE-522 (III фазы) оценивалась целесообразность добавления пембролизумаба к НАХТ у пациентов

с ТНРМЖ [35]. В общей сложности 602 пациента получали пембролизумаб в комбинации с НАХТ (паклитаксел и карбоплатин, далее доксорубин/эпирубин и циклофосфамид) или плацебо плюс НАХТ в соотношении 2:1. Промежуточный анализ показал, что пациентами, получавшими НАХТ на основе пембролизумаба, достигнута более высокая частота pCR по сравнению с группой плацебо (64,8 против 51,2%; p<0,001) независимо от статуса PD-L1. Точно так же показатели 18-месячной БСВ были достоверно выше при адьювантной терапии, содержащей пембролизумаб (91,3 против 85,3%; p<0,001) [35].

В отличие от этих результатов в исследовании III фазы NeoTRIP были включены 280 пациентов с ранней стадией ТНРМЖ, получавших НАХТ на основе карбоплатина и наб-паклитаксела с ИТ атезолизумабом или без него с целью оценки 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) [37]. По последним представленным результатам, частота pCR была ненамного численно выше в группе атезолизумаба (43,5 против 40,8%); результаты 5-летней БСВ ожидаются.

По-прежнему остается неясным:

- каким пациентам необходимо добавление ИТ при раннем ТНРМЖ высокого риска (сT2N1, сT3N0-1);
- какой режим НАХТ в комбинации с ИТ оптимальный;
- требует уточнения баланс эффективности и рисков токсичности от назначенной терапии;
- как оптимизировать подход к лечению раннего ТНРМЖ, пытаясь при этом максимально индивидуализировать его?

Таблица 1. Предиктивная и прогностическая роль TILs в неоадьювантных исследованиях при ТНРМЖ

Исследование	Лечение	Число пациентов, n	Определение высокого уровня TIL	pCR, % высокий против низкий уровень TIL (p-value)
GeparDuo [45]	АС-Т	218	LPBC>60%	41,7 против 13,6 (<0,0005)
GeparTrio [45]	АС-Т/Винорелбин+Капецитабин	840	LPBC>60%	40,0 против 22,6 (<0,0005)
GeparSixto[46]	Паклитаксел+Карбоплатин± Бевацизумаб	580	LPBC>60%	57,3 против 40,0 (0,006)
GeparQuinto [47]	АС-Т±Бевацизумаб	633	LPBC>60%	36,6 против 14,3 (0,002)
GeparSepto [48]	АС-Т	1206	LPBC>60%	54,3 против 15,6 (0,001)
Asano et al. 2018 [49]	FEC-Т	177	>10%	54,2 против 15,4 (0,013)
Brightness [50]	АС-Т±Карбоплатин± Велипариб	634	Иммунная сигнатура на основе 7 генов (ассоциирован с TILs)	67 против 34 (0,001)

Примечание. АС-Т – антрациклины+циклофосфамид+таксаны, FEC-Т – фторурацил+эпирубин+циклофосфамид+паклитаксел; LPBC – рак молочной железы с преобладанием лимфоцитов.

Рис. 1. ТНРМЖ низкий уровень TILs. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

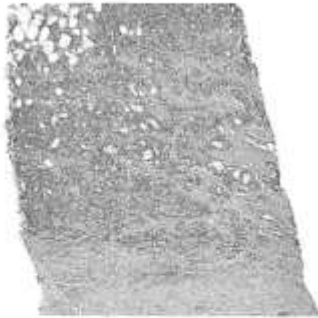
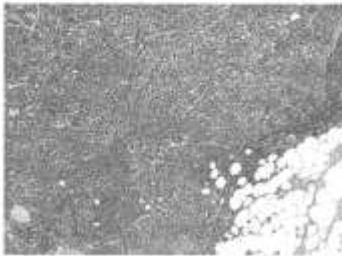


Рис. 2. ТНРМЖ высокий уровень TILs. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$



В перспективе привлекателен подход к возможному отказу от химиотерапии пациенток низкого риска. В одном из таких исследований при анализе пациенток младше 40 лет с клинически негативными лимфатическими узлами, которые не получали нео- и адьювантной химиотерапии, и с высоким уровнем TILs ($\geq 75\%$), 15-летняя кумулятивная частота развития отдаленных метастазов или летального исхода составила всего 2,1% случаев, тогда как у пациенток с низким уровнем TILs ($< 30\%$) 15-летняя кумулятивная частота отдаленного метастазирования или летальных исходов составила 38,4% случаев. Кроме того, доказано, что каждые 10% прироста TILs были ассоциированы со снижением риска летального исхода на 19% [38].

Уровень TILs не только изучался как предиктор ответа на НАХТ, но

и оценивалась его прогностическая роль в резидуальной (остаточной) опухоли. Показано, что высокие уровни TILs в резидуальной опухоли после НАХТ связаны с показателями лучшей БРВ и ОВ [39, 40]. Оцененные в резидуальной опухоли TILs совместно с оценкой RCB (остаточная опухолевая нагрузка) также являются важным предиктором рецидива заболевания после НАХТ и могут быть более чувствительными показателями, чем только TILs без патоморфологического изучения RCB [41].

С учетом связи высоких значений TILs с улучшением долгосрочных исходов при раннем ТНРМЖ будущие исследования эффективности нео/адьювантного лечения должны предусматривать определение TILs для возможной деэскалации режимов химиотерапии. Основываясь на многообещающих прогностических данных, экспертная группа St Gallen International Consensus, 2019 и 2021, рекомендует рутинно определять TILs при ТНРМЖ, однако данных по-прежнему недостаточно, чтобы рекомендовать TILs в качестве биомаркера для выбора нео/адьювантного лечения [42, 43]. Пятое издание классификации опухолей ВОЗ (опухоли молочной железы) также подтвердило целесообразность гистопатоморфологической количественной оценки TILs при ТНРМЖ и HER2-позитивных РМЖ, выраженной как среднее процентное содержание лимфоцитоплазматической инфильтрации стромы опухоли [44].

Заключение

Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs) – это недорогой надежный прогностический и предиктивный биомаркер, который представляет собой «суррогат» противоопухолевого Т-клеточного иммунитета. Однако отсутствуют доказательства того, что решение о лечении, основанные на

TILs, всегда благоприятно влияют на исходы пациентов. Тем не менее TILs можно использовать пациентам с хорошим прогнозом для изучения подходов к деэскалации лечения и тем самым снижения токсичности. Больным трижды негативным раком молочной железы TILs должны быть включены в качестве биомаркеров при проведении клинических испытаний. Поскольку для оценки TILs необходимы простые инструменты, такие как микроскоп и простая окраска «гематоксилин-эозин» (рис. 1, 2), – все это создает возможности для проверки «клинической пользы» TILs и для внедрения оценки такого маркера, как инфильтрирующие опухоль лимфоциты, в рутинную клиническую практику.

Вклад авторов. Т.Ю. Семиглазова – обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование рукописи. А.С. Артемьева, А.Г. Кудайбергенова, С.М. Шарашенидзе, А.И. Целуйко, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов, П.В. Криворотко, В.Ф. Семиглазов – научное редактирование рукописи. Ш.Р. Абдуллаева – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Contribution of authors T.Yu. Semiglazova – review of publications on the topic of the article, scientific editing of the manuscript. A.S. Artemyeva, A.G. Kudaibergenova, S.M. Sharashenidze, A.I. Tseluiko, R.M. Paltuev, V.V. Semiglazov, P.V. Krivorotko, V.F. Semiglazov – scientific editing of the manuscript. Sh.R. Abdullaeva – writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article.

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Keren L, Bosse M, Marquez D, et al. Structured Tumor-Immune Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer Revealed by Multiplexed Ion Beam Imaging. *Cell*. 2018;174(6):1373–87. e19. Doi: 10.1016/j.cell.2018.08.039.
2. Sorlie T, Perou C.M., Tibshirani R., et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci. U S A*. 2001;98(19):10869–74. Doi: 10.1073/pnas.191367098.
3. Prat A, Parker J.S., Karginova O., et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R68. Doi: 10.1186/bcr2635.
4. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X, et al.

- Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750-67. Doi: 10.1172/JCI45014.
5. Lehmann B.D., Pietersen J.A. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. *J Pathol*. 2014;232(2):142-50. Doi: 10.1002/path.4280.
 6. Lehmann B.D., Jovanovic B., Chen X., et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157368. Doi: 10.1371/journal.pone.0157368.
 7. Burstein M.D., Tsimelzon A., Pogue G.M., et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1688-98. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
 8. Bertucci F., Finetti P., Cervera N., et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer*. 2008;123(1):236-40. doi: 10.1002/ijc.23518.
 9. Wang M., Zhao J., Zhang L., et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer*. 2017;8(5):761-73. Doi: 10.7150/jca.17648.
 10. Семиглазов В.Ф. и др. Иммунология рака молочной железы. Под ред. В.Ф. Семиглазова. М., 2019. 204 с. [Semiglazov V.F. et al. Immunology of breast cancer. Ed. by V.F. Semiglazov. M., 2019. 204 p. (In Russ.)].
 11. Loi S., Drubay D., Adams S., et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):559-69. Doi: 10.1200/JCO.18.01010.
 12. Tseluiko A., Semiglazov V., Kudaibergenova A., et al. The role of tumor-infiltrating lymphocytes, prognostic and predictive signification in breast cancer. *Breast*. 2021;56:565. Doi: 10.1016/S0960-9776(21)00206-X.
 13. Dushyanthen S., Beavis P.A., Savas P., et al. Relevance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *BMC Med*. 2015;13:202. Doi: 10.1186/s12916-015-0431-3.
 14. Fonteneau J.F., Larsson M., Bhardwaj N. Interactions between dead cells and dendritic cells in the induction of antiviral CTL responses. *Curr Opin Immunol*. 2002;14(4):471-77. Doi: 10.1016/S0952-7915(02)00358-8.
 15. Albert M.L., Sauter B., Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature*. 1998;392(6671):86-9. Doi: 10.1038/32183.
 16. Okcu O., Ozturk S.D., Ozturk C., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)/volume and prognosis: The value of TILs for survival in HER2 and TN breast cancer patients treated with chemotherapy. *Ann Diagn Pathol*. 2022;58:151930. Doi: 10.1016/j.anndiagpath.2022.151930.
 17. Ravelli A., Roviello G., Cretella D., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and breast cancer: Beyond the prognostic and predictive utility. *Tumour Biol*. 2017;39(4):1010428317695023. Doi: 10.1177/1010428317695023.
 18. Wein L., Savas P., Luen S.J., et al. Clinical Validity and Utility of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Routine Clinical Practice for Breast Cancer Patients: Current and Future Directions. *Front Oncol*. 2017;7:156. Doi: 10.3389/fonc.2017.00156.
 19. Bense R.D., Sotiriou C., Piccart-Gebhart M.J., et al. Relevance of Tumor-Infiltrating Immune Cell Composition and Functionality for Disease Outcome in Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2016;109(1):dqw192. Doi: 10.1093/jnci/dqw192.
 20. Salgado R., Denkert C., Demaria S., et al. International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259-71. Doi: 10.1093/annonc/mdl450.
 21. Dieci M.V., Radošević-Rubin N., Fineberg S., et al. International Immunology-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immunology-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt. 2):16-25. Doi: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003.
 22. Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-1):119-57. [Tyulyandin S.A., Zhukova L.G., Koroleva I.A., et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Zlokachestvennye opukholi=Malignant tumors*. 2021;11(3s2-1):119-57. (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09.
 23. Клинические рекомендации «Рак молочной железы» Министерство здравоохранения РФ 2021 г. (пересмотр каждые 3 года). [Clinical guidelines «Breast cancer» Ministry of Health of the Russian Federation 2021 (revision every 3 years). (In Russ.)].
 24. Stanton S.E., Adams S., Disis M.L. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncol*. 2016;2(10):1354-60. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1061.
 25. Garcia-Martinez E., Gil G.L., Benito A.C., et al. Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014;16(6):488. Doi: 10.1186/s13058-014-0488-5.
 26. Issa-Nummer Y., Darb-Esfahani S., Loibl S., et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer - a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. *PLoS One*. 2013;8(12):e79775. Doi: 10.1371/journal.pone.0079775.
 27. West N.R., Milne K., Truong P.T., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13(6):R126. Doi: 10.1186/bcr3072.
 28. Gao Z.H., Li C.X., Liu M., et al. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1150. Doi: 10.1186/s12885-020-07654-y.
 29. Costa S.D., Loibl S., Kaufmann M., et al. Neoadjuvant chemotherapy shows similar response in patients with inflammatory or locally advanced breast cancer when compared with operable breast cancer: a secondary analysis of the GeparTrio trial data. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):83-91. Doi: 10.1200/JCO.2009.23.5101.
 30. von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S., et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):747-56. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3.
 31. Loibl S., O'Shaughnessy J., Untch M., et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497-509. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6.
 32. Loibl S., Untch M., Burchardi N., et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1279-88. Doi: 10.1093/annonc/mdz158.
 33. Karn T., Denkert C., Weber K.E., et al. Tumor mutational burden and immune infiltration as independent predictors of response to neoadjuvant immune checkpoint inhibition in early TNBC in GeparNuevo. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1216-22. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.05.015.
 34. Mittenfior E.A., Zhang H., Barrios C.H., et al.

- Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10257):1090–100. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X.
35. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810–21. Doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
36. Nanda R, Liu M.C., Yau C., et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):676–84. Doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6650.
37. Gianni L, Huang C.S., Egle D., et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol*. 2022;33(5):534–43. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.004.
38. de Jong V.M.T., Wang Y, Ter Hoeve N.D., et al. Prognostic Value of Stromal Tumor-infiltrating Lymphocytes in Young, Node-Negative, Triple-Negative Breast Cancer Patients Who Did Not Receive (neo)Adjuvant Systemic Therapy. *J Clin Oncol*. 2022;JCO2101536. Doi: 10.1200/JCO.21.01536.
39. Luen S.J., Salgado R., Dieci M.V., et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2019;30(2):236–42. Doi: 10.1093/annonc/ndy547.
40. Dieci M.V., Criscitiello C., Goubar A., et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol*. 2014;25(3):611–18. Doi: 10.1093/annonc/ndt556.
41. Asano Y, Kashiwagi S., Goto W, et al. Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden. *BMC Cancer*. 2017;17(1):888. Doi: 10.1186/s12885-017-3927-8.
42. Burstein H.J., Curigliano G., Loibl S., et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1541–57. Doi: 10.1093/annonc/mdz235.
43. Семглазов В.В., Криворотко П.В., Семглазов В.Ф. и др. Международные рекомендации по лечению рака молочной железы: руководство для врачей. Под ред. В.Ф. Семглазова. М., 2020. 232 с. [Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F. et al. International recommendations for the treatment of breast cancer: a guide for physicians. Ed. by V.F. Semiglazov. M., 2020. 232 p. (In Russ.).]
44. Tan P.H., Ellis I., Allison K., et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2):181–85. Doi: 10.1111/his.14091.
45. Denkert C., Loibl S., Noske A., et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):105–13. Doi: 10.1200/JCO.2009.23.7370.
46. Denkert C., von Minckwitz G., Brase J.C., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):983–91. Doi: 10.1200/JCO.2014.58.1967.
47. Issa-Nummer Y, Darb-Esfahani S., Loibl S., et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer—a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. *PLoS One*. 2013;8(12):e79775. doi: 10.1371/journal.pone.0079775.
48. Loibl S., Jackisch C., Schneeweiss A., et al. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial. *Ann Oncol*. 2017;28(3):497–504. Doi: 10.1093/annonc/mdw610.
49. Asano Y, Kashiwagi S., Goto W, et al. Prediction of Treatment Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer by Subtype Using Tumor-infiltrating Lymphocytes. *Anticancer Res*. 2018;38(4):2311–21. Doi: 10.21873/anticancer.12476.
50. Filho O.M., Stover D.G., Asad S., et al. Association of Immunophenotype With Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BRIGHTNESS Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(4):603–8. Doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7310.

Получена / Received: 22.05.2022

Принята в печать / Accepted: 20.06.2022

Автор для связи: Татьяна Юрьевна Семглазова, д.м.н., доцент, заведующая отделом, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; tsemiglazova@mail.ru

Corresponding author: Tatyana Yu. Semiglazova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Leading Researcher at the Research Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor at the Department of Oncology, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; tsemiglazova@mail.ru

ORCID:

- Ш.Р. Абдуллаева (Sh.R. Abdullaeva), <https://orcid.org/0000-0002-6601-2528>
 Т.Ю. Семглазова (T.Yu. Semiglazova), <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
 А.С. Артемьева (A.S. Artemyeva), <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
 А.Г. Кудайбергенова (A.G. Kudalbergenova), <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>
 С.М. Шарашенидзе (S.M. Sharashenidze), <https://orcid.org/0000-0002-9842-2951>
 А.И. Целуйко (A.I. Tseluiko), <https://orcid.org/0000-0001-8384-5786>
 Р.М. Палтуев (R.M. Paltuev), <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>
 В.В. Семглазов (V.V. Semiglazov), <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>
 П.В. Криворотко (P.V. Krivorotko), <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>
 В.Ф. Семглазов (V.F. Semiglazov), <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

© Коллектив авторов, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.43-48>**Лечение HER2-позитивного раннего (минимального) рака молочной железы**Р.С. Песоцкий, В.Ф. Семиглазов, А.И. Целуйко, М.Д. Соколова, В.В. Мортада,
Т.Т. Табагуа, П.В. Криворотко

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Treatment of HER2-positive early (minimal) breast cancerR.S. Pesotsky, V.F. Semiglazov, A.I. Tseluyko, M.D. Sokolova, V.V. Mortada,
T.T. Tabagua, P.V. Krivorotko

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

Для женщин, страдающих раком молочной железы (РМЖ) II или III стадии предоперационная или неoadъювантная системная терапия дает клинически значимый эффект в виде уменьшения размера опухоли, что может влиять на объем хирургического вмешательства на молочной железе и на подмышечной области. Кроме того, использование предоперационного лечения предполагает индивидуализацию терапии в зависимости от степени лечебного патоморфоза, что служит прогностическим маркером и может выявлять женщин с резидуальной опухолью, которым потребуется дополнительная адъювантная системная терапия. В 2021 г. St. Gallen одобрил предоперационную системную терапию в качестве эффективного варианта для женщин со II или III стадией HER2-позитивного или трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ). Неoadъювантная терапия предпочтительна при II или III стадии и при ER-позитивном РМЖ на более высоких стадиях. Десять лет назад было предложено использовать прогностическое измерение pCR в качестве конечной точки для ускоренного утверждения схем лечения в условиях неoadъювантной терапии. Несмотря на десятки рандомизированных исследований с различными схемами терапии, только один препарат (пертузумаб) на сегодняшний день получил одобрение по показателю pCR. Аудитории и Панели St. Gallen-2021 экспертов был задан вопрос: является ли pCR подходящей конечной точкой для определения стандартных режимов лечения РМЖ на ранней стадии? Панель экспертов (60%) и аудитория (83%) полагают, что pCR не является подходящей конечной точкой для определения стандартных режимов нео/адъювантной терапии, отдавая предпочтение более долгосрочным конечным точкам, таким как безрецидивная или общая выживаемость, обычно используемым для утверждения новых методов лечения. Но прогноз после достижения полного патоморфологического ответа (pCR) конкретного подтипа опухоли обычно одинаков независимо от того, какое лечение использовалось для достижения этой цели. В итоге можно сделать два вывода: исследования по неoadъювантному лечению, цель которых определение стандартов лечения, должны включать долгосрочное наблюдение с надежными данными о рецидивах и выживаемости, и стратификация риска на основе pCR после неoadъювантной терапии служит стратегией оптимизации постнеoadъювантного лечения. Предпочтительны неoadъювантные схемы лечения HER2-позитивных опухолей (трастузумаб и пертузумаб в сочетании с химиотерапией таксанами и/или на основе антрациклинов или платины). Постнеoadъювантная терапия часто подбирается в зависимости от степени резидуальной опухоли после предоперационного лечения. Пациенты, достигшие полного патоморфологического ответа (pCR) после стандартной неoadъювантной химиотерапии, должны придерживаться стандартной адъювантной терапии (например, поддерживающей анти-HER2-терапии). Панель экспертов St. Gallen-2021 одобрила применение трастузумаб-эмтанзина в адъювантном режиме для пациентов с резидуальным HER2-позитивным РМЖ после стандартных неoadъювантных режимов с низким порогом для назначения лечения (включая резидуальную опухоль <5 мм и ypN0). Эксперты St. Gallen-2020 не считают, что применения капецитабина (при ТНРМЖ) или трастузумаб-эмтанзина (при HER2+ РМЖ) при наличии остаточной (резидуальной) инвазивной опухоли достаточно, чтобы пациенты могли избежать хирургического вмешательства с подмышечной диссекцией. Почти всем пациентам с инвазивным РМЖ рекомендуется получать адъювантную системную терапию. Порог для начала лечения очень низкий даже среди злокачественных новообразований без метастатического поражения лимфатических узлов. Рекомендовано назначать адъювантную эндокринную терапию почти всем пациентам с ER-позитивным микроинвазивным РМЖ или минимальным размером (>1 мм) опухоли для уменьшения риска отдаленных и местных рецидивов, а также вторичного РМЖ. Порог для назначения адъювантной химиотерапии с таргетной (анти-HER2-терапией) при HER2-позитивном РМЖ равняется ~5 мм. Почти половина экспертов St. Gallen-2021 рекомендовали химиотерапию и анти-HER2-терапию также для ER-негативных, HER2-позитивных опухолей размером <5 мм.

Ключевые слова: HER2-позитивный рак молочной железы, анти-HER2 неoadъювантная и адъювантная терапия**Для цитирования:** Песоцкий Р.С., Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Соколова М.Д., Мортада В.В., Табагуа Т.Т., Криворотко П.В. Лечение HER2-позитивного раннего (минимального) рака молочной железы. Фарматека. 2022;29(7):43–48. doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.43-48

For women with stage II or III breast cancer (BC), preoperative or neoadjuvant systemic therapy has a clinically significant effect in reducing tumor size, which may influence the extent of breast and axillary surgery. In addition, the use of preoperative treatment suggests individualization of therapy depending on the degree of therapeutic pathomorphism, which serves as a prognostic marker and may identify women with residual tumor who will require additional adjuvant systemic therapy. In 2021, St. Gallen approved preoperative systemic

therapy as an effective option for women with stage II or III HER2-positive or triple-negative breast cancer (TNBC). Neoadjuvant therapy is preferred in stage II or III and in advanced ER-positive breast cancer. Ten years ago, it was proposed to use predictive measurement of pCR as an endpoint for accelerated approval of treatment regimens in the neoadjuvant setting. Despite dozens of randomized trials with different regimens, only one drug (pertuzumab) has received pCR approval to date. Gallen-2021 Audience and Panel of experts were asked: Is pCR an appropriate endpoint to define standard treatment regimens for early breast cancer? Panel of experts (60%) and audience (63%) believe that pCR is not an appropriate endpoint for defining standard neo/adjuvant regimens, preferring longer-term endpoints such as relapse-free or overall survival commonly used to validate new treatments treatment. But the prognosis after achieving a pathological complete response (pCR) for a particular tumor subtype is usually the same regardless of treatment used to reach that goal. In summary, two conclusions can be drawn: neoadjuvant trials aimed at evaluation of standards for treatment should include long-term follow-up with reliable relapse and survival data, and risk stratification based on pCR after neoadjuvant therapy serves as a strategy for optimizing post-neoadjuvant treatment. Neoadjuvant regimens (rastuzumab and pertuzumab in combination with taxane and/or anthracycline- or platinum-based chemotherapy) are preferred for the treatment of HER2-positive tumors. Post-neoadjuvant therapy is often selected according to the grade of residual tumor after preoperative treatment. Patients who achieve a pathological complete response (pCR) after standard neoadjuvant chemotherapy should be on standard adjuvant therapy (eg, anti-HER2 maintenance therapy). Gallen-2021 panel of experts approved the adjuvant use of trastuzumab-emtansine for patients with residual HER2-positive breast cancer following standard neoadjuvant regimens with a low threshold for treatment (including residual tumor <5 mm and ypN0). The Gallen-2020 experts do not consider that the use of capecitabine (for TNBC) or trastuzumab-emtansine (for HER2+ breast cancer) in the presence of residual invasive tumor is sufficient to avoid surgery with axillary dissection. Almost all patients with invasive breast cancer are recommended to receive adjuvant systemic therapy. The threshold for starting treatment is very low, even among malignancies without lymph node metastases. Adjuvant endocrine therapy is recommended in almost all patients with ER-positive microinvasive breast cancer or minimal tumor size (≥ 1 mm) to reduce the risk of distant and local recurrence, as well as secondary breast cancer. The threshold for prescribing adjuvant chemotherapy with targeted (anti-HER2 therapy) for HER2-positive breast cancer is ~ 5 mm. Almost half of the St. Gallen-2021 experts recommended chemotherapy and anti-HER2 therapy also for ER-negative, HER2-positive tumors <5 mm.

Keywords: HER2-positive breast cancer, anti-HER2 neoadjuvant and adjuvant therapy

For citations: Pesotsky R.S., Semiglazov V.F., Tseluyko A.I., Sokolova M.D., Mortada V.V., Tabagua T.T., Krivorotko P.V. Treatment of HER2-positive early (minimal) breast cancer. *Farmateka*. 2022;29(7):43–48. (In Russ.). doi: 10.18565/farmateka.2022.7.43-48

Введение

С каждым годом растет понимание того, что успешное лечение рака молочной железы (PMЖ) зависит от многих характеристик, включая стадию заболевания, биологический подтип, генетические факторы и геномные сигнатуры. У женщин с ранним PMЖ группы высокого риска степень ответа на неoadъювантную терапию имеет прогностическое или даже предиктивное значение.

Несмотря на наличие массы исследований по лечению раннего PMЖ, не все сценарии рандомизированных испытаний подходят для практического применения. Из-за того, что современный подход к лечению учитывает все больше индивидуальных факторов, для многих клинических ситуаций не удается найти подходящих данных из клинических исследований и рекомендаций.

В клинической практике разные стадии PMЖ подразделяются на три базовые подгруппы на основе экспрессии рецепторов эстрогена (ER),

прогестерона (PR) и HER2. Опухоли классифицируются как ER- и/или PR-позитивные, HER2-позитивные и трижды негативные (ТНPMЖ). Примерно половина HER2-позитивных опухолей также являются ER-позитивными [1]. Подразделение на эти категории определенным образом влияет на выбор системного лечения. Около половины пациентов с ER-позитивными опухолями служат кандидатами для адъювантной эндокринной терапии. Большинство пациентов с ТНPMЖ нуждаются в адъювантной химиотерапии, а большинству пациентов с HER2-позитивным раком показана анти-HER2-терапия в комбинации с химиотерапией.

Неoadъювантная терапия

У пациентов с II–III стадиями PMЖ неoadъювантная системная терапия обеспечивает определенные преимущества, в первую очередь уменьшение размера опухоли, что может влиять на объем хирургического вмешательства на самой молочной железе или

подмышечной впадине, а также на выбор адъювантной терапии. Кроме того, использование неoadъювантной терапии позволяет персонализировать лечение в зависимости от степени ответа опухоли, выступающего прогностическим фактором и позволяющим выявлять пациентов с остаточной опухолью, нуждающихся в проведении дополнительной адъювантной системной терапии.

Неoadъювантная терапия остается предпочтительным выбором для II–III стадий, HER2-позитивного и трижды негативного фенотипа, а также во многих случаях распространенного эстроген-положительного PMЖ.

Первое рандомизированное клиническое испытание, исследовавшее эффективность неoadъювантного трастузумаба при PMЖ, выполнено в рамках проекта NOAH [2–5]. В исследовании NOAH рандомизировали 228 пациенток с HER2+ заболеванием на получение неoadъювантной химиотерапии, включившей доксорубицин, паклитаксел, цикло-

фосфамид, метотрексат и 5-фторурацил (10 циклов), с одновременным лечением трастузумабом (или без него) на протяжении всей химиотерапии и далее до 12 месяцев лечения. Это самое крупное рандомизированное клиническое испытание лечения местнораспространенных и воспалительных форм РМЖ. Получавшая трастузумаб когорта продемонстрировала более высокую частоту полных патоморфологических регрессов опухоли в молочной железе и подмышечных лимфоузлах (38 против 19%; $p=0,001$), о чем свидетельствовало улучшение 3-летней выживаемости без событий (event-free survival, 71 против 56%). Особенно важно, что было продемонстрировано не только удвоение частоты pCR, но и улучшение бессобытийной выживаемости (HR 0,59), по размаху соответствовавшее адьювантным испытаниям трастузумаба [5].

Около 10 лет назад предложено использовать прогностический показатель частоты полных патоморфологических ответов (pCR) в качестве конечной точки в исследованиях для ускоренного одобрения неоадьювантных режимов химиотерапии±таргетной анти-HER2-терапии. Несмотря на множество рандомизированных исследований самых разных препаратов, на основании pCR на сегодняшний день одобрено только одно лекарственное средство – пертузумаб. Слушателями и экспертами St.Gallen-2021 предлагалось оценить, является ли pCR подходящей конечной точкой для выбора стандартного режима терапии при раннем РМЖ [1]. Большинство из них (83% слушателей, 60% экспертов) убеждены, что в качестве контрольной точки следует использовать более надежные показатели – безрецидивную или общую выживаемость, необходимые для одо-

бления нового препарата регулирующими органами. В то же время многие эксперты полагают, что pCR является достаточно объективным показателем, потому что прогноз для всех достигших его пациентов был одинаковым вне зависимости от того, каким лечением эта конечная точка была достигнута.

Из сказанного можно сделать два вывода: 1) исследования неоадьювантной терапии должны включать длительное наблюдение за пациентами с данными о рецидивах и выживаемости; 2) pCR может быть использован для стратификации риска с целью оптимизации адьювантной терапии. Выбор адьювантной терапии часто определяется размером остаточной опухоли после неоадьювантного лечения. Пациенты, достигшие pCR после стандартной неоадьювантной терапии, должны также получать стандартную адьювантную терапию в поддерживающем режиме. Предпочтительные режимы неоадьювантной терапии HER2-позитивных форм РМЖ включают трастузумаб с пертузумабом+таксаны+антрациклины или платиносодержащий режим.

Эксперты St.Gallen-2021 рекомендуют трастузумаб+эмтанзин пациентам с остаточными HER2-позитивными опухолями после стандартных неоадьювантных режимов с использованием низкого порога для назначения лечения (включая минимальные остаточные опухоли размером менее 5 мм с негативными лимфоузлами (ypT1a-b ypN0) [1].

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в последние 8 лет проводится исследование эффективности неоадьювантной системной терапии при HER2-позитивном и трижды негативном РМЖ II–III стадий.

Показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости изучены

у 117 пациентов с HER2-позитивным РМЖ II–III стадий, получивших неоадьювантную анти-HER2-терапию (трастузумаб, у трети пациентов – трастузумаб+пертузумаб) и химиотерапию, включившую антрациклины, таксаны (паклитаксел, наб-паклитаксел) от 4 до 6 курсов.

В результате неоадьювантной терапии полный патоморфологический ответ (pCR, RCB 0) достигнут 62 (53%) из 117 пациенток, минимальный резидуальный HER2+-РМЖ (yp T1a yp N0) у 28 (24%), минимальный резидуальный рак (yp T1 ab) в молочной железе, но с наличием одиночных метастазов в подмышечных лимфоузлах yp N+ (RCB 2–3) у 27 (23 %) пациенток.

Как и следовало ожидать, наиболее высокие показатели 5-летней безрецидивной (79%) и общей выживаемости (90,3%) наблюдались среди пациенток с патоморфологическим полным ответом (pCR и RCB0; см. таблицу). У пациенток с минимальной резидуальной опухолью (ypT1a ypN0) также наблюдались высокие показатели безрецидивной (71,4%) и общей (92,9%) выживаемости.

Адьювантная терапия

Практически всем пациенткам с инвазивным РМЖ рекомендовано проведение адьювантной системной терапии. Порог для назначения лечения очень низкий даже в случае негативных лимфоузлов. Так, для назначения адьювантной химиотерапии с анти-HER2-терапией при HER2-позитивных опухолях порог равен приблизительно 5 мм. При этом почти половина экспертов St. Gallen рекомендует назначать химиотерапию с анти-HER2-терапией при эстроген-негативном, HER2-позитивном фено-

Таблица Показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости пациенток с HER2- позитивной опухолью (II–III стадии) в зависимости от размера резидуальной опухоли после неоадьювантной анти-HER2-терапии+химиотерапии (Р.С. Песоцкий и соавт., 2022)

RCB INDEX	N (число пациенток)	5-летняя безрецидивная выживаемость (%)		5-летняя общая выживаемость (%)		
RCB 0	62	49 (79)		56 (90,3)		
RCB 1	T1a	28	14	19 (67,9)	10 (71,4)	25 (89,3)
	T1b		14		9 (64,3)	12 (85,7)
RCB 2-3	T1a	27	3	24 (88,9)	3 (100)	18 (66,7)
	T1b		8		7 (87,5)	2 (66,7)
	>T1b		16		14 (87,5)	7 (87,5)

$p=0,058$.

типах даже при размере опухоли менее 5 мм (pT1a pN0), т.е. при минимальном РМЖ [1, 2].

Режимы адьювантной терапии для HER2-позитивных и трижды негативных фенотипов остались преимущественно без изменений в St. Gallen-2021 по сравнению в 2019 г. Эксперты St. Gallen-2021 по-прежнему предпочитают использовать паклитаксел/трастузумаб±пертузумаб для адьювантной терапии I–II стадий HER2-позитивного фенотипа.

Большинство экспертов одобрили химиотерапию на основе комбинации антрациклинов-алкилирующих агентов и таксанов в сочетании с таргетным лечением на основе трастузумаба и пертузумаба в качестве предпочтительного подхода при II или III стадии HER2-позитивного РМЖ в адьювантном или неoadьювантном режимах, хотя многие участники дискуссии предпочитают назначать неантрациклиновые схемы, такие как доцетаксел/карбоплатин/трастузумаб/пертузумаб (APHINITY, neoSPHERE, TRYPHAENA) [6–12, 26–27].

Неoadьювантная системная терапия является предпочтительным подходом для II или III стадии HER2-позитивных опухолей и обеспечивает устойчивые показатели полного патоморфологического ответа (pCR) [13–15]. У женщин с остаточным минимальным инвазивным HER2-позитивным РМЖ после неoadьювантной системной терапии использование адьювантной терапии трастузумаб–эмантанзином (T-DM1) значительно снизило риск рецидива с абсолютным эффектом от 8 до 12% [1, 26]. Основываясь на этих данных, члены Панели экспертов настоятельно рекомендовали применение трастузумаб–эмантанзина в отношении женщин с остаточным инвазивным раком после неoadьювантного системного лечения с применением схем, включающих трастузумаб или трастузумаб+пертузумаб. Панель St. Gallen-2021 полагает, что при достижении pCR после анти-HER2-таргетной терапии в адьювантной терапии пациенты должны получать трастузумаб или трастузумаб+пертузумаб, как это первоначально предлагалось в их начальной схеме неoadьювантного

лечения [16–21]. Члены Панели экспертов St. Gallen-2021 рекомендовали химиотерапию на основе антрациклинов, алкилирующих агентов и таксанов в качестве предпочтительного режима для многих женщин с I стадией заболевания и практически для всех женщин с более высокой стадией HER2+ и ТНРМЖ. Большинство участников панели St. Gallen-2021 указали на предпочтительность химиотерапии на основе таксанов и алкилирующих агентов без антрациклинов при стадии T1ab (<1 см) N0 ТНРМЖ. Участники дискуссии решили, что в каждом конкретном случае врач решает, следует ли назначать адьювантную химиотерапию при опухолях T1a (<0,5 см) N0.

В нескольких ранних клинических исследованиях изучалось, улучшает ли исходная химиотерапия на основе платины результаты при ТНРМЖ [18–19]? Исследования неoadьювантной химиотерапии последовательно показывают, что добавление препаратов на основе платины улучшает частоту полного патоморфологического ответа при ТНРМЖ (особенно у пациентов с BRCA1-мутациями), хотя влияние на долгосрочное рецидивирование заболевания остается менее определенным, особенно если в лечении уже включен другой алкилирующий агент (т.е. циклофосфамид).

Терапия на основе трастузумаба хорошо зарекомендовала себя при раннем HER2-позитивном РМЖ. Данные ретроспективных исследований нелеченых пациентов с HER2-позитивным РМЖ I стадии свидетельствуют о том, что у этих пациентов имеется достаточно высокий риск рецидива, что оправдывает назначение системной терапии, однако, несмотря на это, такие пациентки преимущественно исключались из основных исследований трастузумаба в адьювантном режиме.

Разработка препаратов HER2-таргетной терапии второго поколения дала возможность потенциально сократить и заменить стандартную химиотерапию более целенаправленными агентами для снижения токсичности при сохранении эффективности. Исследование АТЕМРТ разработано для изучения, может ли монотерапия T-DM1 быть эффективной

и хорошо переносимой у пациенток с HER2-позитивным РМЖ I стадии. Исторические данные нелеченых пациентов с HER2-позитивным РМЖ I стадии показывают частоту рецидивов заболевания (включая местный рецидив и отдаленные метастазы) от 10 до 30 %. Причем даже при небольших опухолях (T1ab) частота рецидивов колеблется от 5 до 23% [20–21]. Исследование Tolaney et al. [22] показало, что терапия трастузумаб–эмантанзином в течение года связана с небольшим количеством событий (только две пациентки с отдаленными метастазами) в исследуемой популяции с 3-летней безрецидивной выживаемостью (DFS), равной 97,8%.

Эти результаты согласуются с недавно опубликованными данными двух других исследований терапии на основе T-DM1 при ранних стадиях РМЖ, KAITLIN [23] и KRISTINE [25], продемонстрировавшие возможность T-DM1 заменить комбинацию паклитаксела и трастузумаба без снижения эффективности.

Различие между двумя группами состоит в том, что в группе ТН паклитаксел и трастузумаб применялись еженедельно в течение 12 недель с переходом на один трастузумаб до года; напротив, T-DM1 назначали сразу на целый год. Профиль нежелательных явлений и частота прекращения приема T-DM1 в течение 1 года в этом исследовании аналогичны данным для 14 циклов T-DM1, опубликованным в исследовании KATHERINE [26], и ниже, чем в исследовании KAITLIN [23], при этом новых данных о токсичности выявлено не было.

С учетом низкой частоты событий и улучшения качества жизни режим T-DM1 можно рассматривать как альтернативу режиму ТН (паклитаксел+трастузумаб) для пациенток с HER2-позитивными опухолями I стадии, включая РМЖ p T1abN0M0. Препарат T-DM1 может быть идеальным выбором для пациенток, обеспокоенных определенными побочными эффектами, связанными с режимом ТН, такими как нейтропения и алопеция, и осведомленных о таких нежелательных явлениях T-DM1, как повышение уровня билирубина и

тромбоцитопения. При более низком риске нейтропении и отсутствии необходимости в премедикации кортикостероидами T-DM1, вероятно, будет связан с меньшей иммуносупрессией.

В перспективе возможны исследования для оценки более короткой продолжительности приема T-DM1 с переходом на трастузумаб.

Заключение

При ТНРМЖ и при HER2-позитивном РМЖ основные ожидания связываются с прогрессом иммунологических подходов и проведением эффективной иммунотерапии.

Высокая мутационная нагрузка в опухоли – надежный предиктор ответа на иммунотерапию, что может быть объяснено тем фактом, что опухоли,

содержащие больше мутаций, экспрессируют больше абберантных белков, которые могут служить антигеном, распознаваемым иммунной системой и индуцирующим иммунный ответ.

При РМЖ патогенетический путь через экспрессию PD1 и лиганда PDL-1 является главным регулятором иммунного ответа на растущую опухоль. В последние годы были разработаны моноклональные антитела, блокирующие иммунные «чекпойнт-белки». При РМЖ наиболее исследован препарат атезолизумаб.

Эксперты ESMO (2020) и St. Gallen-2021 рекомендуют, чтобы большинство пациенток с ТНРМЖ и HER2-позитивным РМЖ с опухолями более 2 см (T2 и более) получали неоадьювантную химиотерапию, чтобы изна-

чально понять их «базисную биологию» (чувствительность или резистентность к терапии). Степень клинического и патоморфологического ответа опухоли на неоадьювантную системную терапию рассматривается как своего рода предиктивный маркер для лечения минимальных форм (pT1a-bN0) РМЖ.

Ожидается, что дополнительные биомаркеры, такие как циркулирующие внеклеточные ДНК (cell-free DNA) и иммунная Т-лимфоцитарная инфильтрация резидуальной опухоли (TILs), позволят «усовершенствовать» планирование дальнейшего лечения [21].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burstein, H.J., Curigliano, G., Thrlimmann, B., et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216–35. [10.1016/j.annonc.2021.06.023](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023).
- Gianni L., Semiglazov V., Eiermann W., et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;640–47. [10.1016/S1470-2045\(14\)70080-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70080-4).
- Gianni L., Semiglazov V., Manikhas G.M., et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis (abstract 532). *J Clin Oncol.* 2007;25:532.
- Gianni L., Semiglazov V., Manikhas G.M., et al. Neoadjuvant trastuzumab plus doxorubicin, paclitaxel and CMF in locally advanced breast cancer (NOAH trial): Feasibility, safety and antitumor effects (abstract 144). *ASC Breast Cancer Symposium, 2007*.
- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375:377–84. [10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4).
- Capelan M., Pugliano L., De Azambuja E., et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(2):273–82. [10.1093/annonc/mds328](https://doi.org/10.1093/annonc/mds328).
- Gianni L., Pienkowski T., Im, Y.H., et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): antitumor and safety analysis of a randomized phase II study ('NeoSphere') (abstract S3-2). Presented at the 33rd annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2010. December, 8–12. San Antonio: Texas.
- Gianni L., et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): antitumor and safety analysis of a randomized phase II study ('NeoSphere') (abstract 1000). Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium. 2010. December, 8–12. San Antonio: Texas.
- Gianni L., et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791–800. [10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7).
- Piccari M., et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clinical Oncol.* 2021;39(13):1448–57. [10.1200/JCO.20.01204](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01204).
- Ahn E.R., Vogel C.L. Dual HER2-targeted approaches in HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131:371–83. [10.1007/s10549-011-1781-y](https://doi.org/10.1007/s10549-011-1781-y).
- Schneeweiss, A., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013;24(9):2278–84. [10.1093/annonc/mdt182](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182).
- Perez E.A., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clinical Oncol.* 2014;32(33):3744. [10.1200/JCO.2014.55.5730](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730).
- Pivot X., Romieu, G., Debled et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):741–48. [10.1016/S1470-2045\(13\)70225-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70225-0).
- Hammond M.E., Hayes D.F., Wolff A.C. Clinical Notice for American Society of Clinical Oncology- College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1152–62. [10.1200/JCO.2011.35.2245](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.2245).
- Slamon D., et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273–83. [10.1056/NEJMoa0910383](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383).
- Salgado R., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive

- early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: a secondary analysis of the NeoALTTO trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):448–55. Doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0830.
- 18 Sikov W.M., et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(1):13. Doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
- 19 Loibl S., et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response—final results from GeparSixto. *Ann Oncol.* 2018;29(12):2341–47. Doi: 10.1093/annonc/mdy460.
- 20 Gonzalez-Angulo A.M., et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5700. Doi: 10.1200/JCO.2009.23.2025.
- 21 Vaz-Luis I., et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2014;32(20):2142. Doi: 10.1200/JCO.2013.53.1608.
- 22 Tolaney S.M., et al. Adjuvant trastuzumab emtansine versus paclitaxel in combination with trastuzumab for stage I HER2-positive breast cancer (ATEMPT): a randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(21):2375–85. Doi: 10.1200/JCO.20.03398.
- 23 Harbeck N., et al. Primary analysis of KAITLIN: A phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1)+ pertuzumab versus trastuzumab+pertuzumab+ taxane, after anthracyclines as adjuvant therapy for high-risk HER2-positive early breast cancer (EBC). 2020. *J Clin Oncol.* Doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.500.
- 24 Krop I.E., et al. Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Versus Taxane Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab After Anthracycline for High-Risk Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: The Phase III KAITLIN Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(5):438–48. Doi: 10.1200/JCO.21.00896.
- 25 Hurvitz S.A., et al. Neoadjuvant trastuzumab (H), pertuzumab (P), and chemotherapy versus trastuzumab emtansine (T-DM1) and P in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer (BC): Final outcome results from the phase III KRISTINE study. *Lancet Oncol.* 2019. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30716-7.
- 26 Von Minckwitz G., et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617–28. Doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
- 27 Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164–72. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

Поступила / Received: 28.04.2022

Принята в печать / Accepted: 01.06.2022

Автор для связи: Роман Сергеевич Песоцкий, врач-онколог, отделение опухолей молочной железы, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия; ship-meback@gmail.com

Corresponding author: Roman S. Pesotsky, Oncologist, Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia; ship-meback@gmail.com

ORCID:

- Р.С. Песоцкий (R.S. Pesotsky), <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>
 В.Ф. Семглазов (V.F. Semiglazov), <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>
 А.И. Целуйко (A.I. Tseluiko), <https://orcid.org/0000-0001-8384-5786>
 М.Д. Соколова (M.D. Sokolova), <https://orcid.org/0000-0002-4909-6600>
 В.В. Мортада (V.V. Mortada), <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>
 Т.Т. Табагуа (T.T. Tabagua), <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>
 П.В. Криворотко (P.V. Krivorotko), <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>

© Хэ Минцзэ, Цзен Цзытун, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.49-52>

Современные подходы к лечению мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Хэ Минцзэ, Цзен Цзытун

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Modern approaches to the treatment of muscle-invasive bladder cancer

He Mingze, Zeng Zitong

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в урологии. В последнее время подходы к лечению мышечно-инвазивного РМП претерпели значительные изменения: от радикальной цистэктомии до комбинированного лечения с сохранением мочевого пузыря; от открытого хирургического вмешательства до эндоскопического минимально инвазивного вмешательства и робот-ассоциированной хирургии. В данной статье приведен обзор современных методов лечения мышечно-инвазивного РМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

Для цитирования: Хэ Минцзэ, Цзен Цзытун. Современные подходы к лечению мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Фарматека. 2022;29(7):49–52. doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.49-52

Bladder cancer (BC) is one of the most common malignant neoplasms in urology. Recently, approaches to the treatment of muscle-invasive bladder cancer have undergone significant changes: from radical cystectomy to combined treatment with bladder sparing; from open surgery to endoscopic minimally invasive surgery and robot-assisted surgery. This article provides an overview of modern methods of treatment of muscle-invasive bladder cancer.

Keywords: bladder cancer, muscle-invasive bladder cancer

For citations: He Mingze, Zeng Zitong. Modern approaches to the treatment of muscle-invasive bladder cancer. Farmateka. 2022;29(7):49–52. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.49-52

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является одной из наиболее распространенных нозологических форм в онкоурологии. Клиническая классификация заболевания основана на глубине поражения стенок мочевого пузыря (МП). В зависимости от вовлечения в патологический процесс мышечного слоя МП он подразделяется на мышечно-инвазивный РМП (MIBC – Muscle Invasive Bladder Cancer) и немышечно-инвазивный РМП (NMIBC – Non-muscle Invasive Bladder Cancer). Предпочтительным методом лечения MIBC считается радикальная цистэктомия (РЦ) [1]. В связи с многочисленными факторами, такими как обширный хирургический объем РЦ, длительный период послеоперационного восстановления, высокая стоимость госпитализации, высокий риск развития послеоперационных осложнений, низкое качество жизни, а также пожилой возраст большинства пациентов с MIBC, не все пациенты могут переносить это хирургическое вмешательство по медицин-

ским показаниям [2–4]. Проведенные исследования показали, что статистически значимой разницы в 10-летней послеоперационной выживаемости без метастазов у пациентов с мочепузырно-сохраняющим лечением MIBC по сравнению с РЦ нет [5]. Поэтому минимизация послеоперационных осложнений и повышение качества жизни после операции, а также обеспечение выживаемости пациентов стали предметом исследований практикующих врачей. С развитием медицинских технологий значительно улучшились как РЦ, так и оперативные вмешательства с сохранением МП (ВРТ). В частности, ВРТ была заменена тримодальной терапией (ТМТ) на мультимодальную терапию. Постоянно появляются сообщения о новых хирургических методах, более оптимизированных режимах химиотерапии и иммунотерапевтических препаратах с более точным терапевтическим эффектом.

Целью данной статьи стал обзор современного состояния лечения MIBC.

Радикальная цистэктомия (РЦ)

В настоящее время РЦ считается «золотым» стандартом лечения MIBC [6]. Показания к РЦ: инвазивный рак МП; поверхностный РМП, инвазирующий глубокую пластинку преддверия, особенно при карциноме *in situ*; рецидивирующий поверхностный РМП с тяжелыми поражениями слизистой оболочки.

Хирургические процедуры РЦ включают РЦ, иссечение лимфатических узлов, отведение мочи и др. В тканях малого таза, окружающих МП, находится множество кровеносных сосудов и нервов, а узкое операционное поле, большая продолжительность операции, обширные операционные раны, медленное восстановление и высокий процент осложнений делают эту операцию одной из самых сложных и рискованных в урологии [7]. С момента своего появления в 1852 г. операции по отведению мочи были разделены на несколько основных категорий. Среди них илеальный конduit, о котором впервые сообщил Bricker в 1950 г., и

после многих лет клинического подтверждения он до сих пор используется как классическая процедура реконструкции после РЦ [8]. При проведении ортотопического необладуара для создания нового МП *in situ* используется подвздошная кишка, что позволяет пациентам самостоятельно осуществлять произвольное мочеиспускание после операции, избегая многочисленных недостатков, таких как пожизненное использование мочевых мешков после илеальной цистэктомии и регулярная замена двойного J-образного стента, что снижает риск инфекции мочевыводящих путей. Кроме того, этот метод более приемлем для пациента и оказывает меньшее психологическое воздействие. Поскольку общее качество жизни пациентов после этой процедуры не отличается от такового по сравнению с илеальной цистэктомией, а также преимущества восстановления почти нормального добровольного мочеиспускания, ортотопический необладарин в последние годы привлекает все большее внимания. Таким образом, ортотопический необладдер может быть рекомендован пациентам без патологий уретры и кишечного тракта и с удовлетворительной двусторонней функцией почек.

С развитием лапароскопической хирургии и обновлением медицинского оборудования стала широко применяться лапароскопическая радикальная цистэктомия (LRC – Laparoscopic radical cystectomy), а появившаяся в последние годы LRC с помощью роботизированной системы da Vinci представляется еще большим шагом вперед по сравнению с обычной лапароскопической малоинвазивной хирургией. В исследовании, проведенном S.G. Kang et al., при сравнении LRC и робот-ассистированной LRC обнаружено отсутствие клинически значимых различий в стадировании опухоли, продолжительности операции, времени возобновления питания после операции и иссечения лимфатических узлов ($p > 0,05$). При этом выявлены статистически значимые различия в объеме операционного кровотечения и частоте переливания крови ($p < 0,05$) [9]. По сравнению с обычной LRC робот-ассистированная LRC позволя-

ет снижать риск повреждения крупных кровеносных сосудов и нервов в операционной зоне, поскольку она имеет более тонкую роботизированную руку, более широкий операционный угол и более чистое операционное поле. Это также способствует уменьшению числа операционных ошибок и послеоперационных осложнений. Кроме того, при проведении робот-ассистированной LRC снижается риск нарушения половой функции у пациентов-мужчин. Таким образом, робот-ассистированная LRC рассматривается как перспективный метод лечения МIBC [10].

Оперативные вмешательства с сохранением МП (ВРТ)

Большинство пациентов с МIBC на момент постановки диагноза могут иметь невыявленные микрометастазы, поэтому хирургическое вмешательство или только радиохимиотерапия часто оказываются неэффективными. Между тем пожилые пациенты с тяжелым основным заболеванием могут иметь противопоказания к проведению РЦ, поэтому ВРТ стала рассматриваться как способ повышения выживаемости. ВРТ обычно выполняется с использованием ТМТ, включая трансуретральную резекцию опухоли МП (TURBT – Transurethral resection of bladder tumour) и радиохимиотерапию. В качестве мультимодальной терапии к «тримодальной» терапии (ТМТ) может быть добавлена иммунотерапия. Большинство пациентов, получающих ТМТ, достигают полной клинической ремиссии (70–80%), избегая РЦ, при этом получая долгосрочную выживаемость, сходную с РЦ [11]. G.S. Kulkarni et al. показали, что выживаемость пациентов, получавших ТМТ, была сходной с таковой пациентов, получавших РЦ [12]. Исследование, проведенное V. Vashistha et al., не выявило статистической разницы в выживаемости или выживаемости без прогрессирования в течение 5 или 10 лет между пациентами, получавшими РЦ и ТМТ ($p > 0,05$) [13].

Основные показания к TURBT у пациентов с МIBC: адекватная емкость и функция МП, стадия опухоли T₂–T₃, одиночная опухоль объемом ≤ 2 см³, возможность полной резекции опу-

ли, отсутствие сопутствующих заболеваний, таких как обструкция мочевых путей, отсутствие карциномы *in situ* (CIS – carcinoma *in situ*), отсутствие метастазов в тазовые лимфатические узлы, сохранная функция почек и т.д. К основным хирургическим процедурам относятся трансуретральная резекция опухоли МП и частичная цистэктомия. РЦ привлекает внимание с 1970 г., т.к. при этом типе вмешательства применяется меньшая площадь резекции и наносится более ограниченный хирургический ущерб, число послеоперационных осложнений значительно снижено по сравнению с РЦ. К недостаткам метода стоит отнести высокую частоту рецидивов опухоли и неблагоприятный прогноз. С развитием мультимодальной терапии эти недостатки были минимизированы.

Известно, что трансуретральная цистэктомия включает TURBT и резекцию опухолей МП гольмиевым лазером (HOLRBT). Поскольку TURBT многократно резецирует опухоль, методика ассоциирована с нарушением целостности опухоли и распространением злокачественного процесса. Между тем электродеструкция стимулирует обтураторный рефлекс, что приводит к перфорации МП и другим осложнениям. Стоит отметить, что HOLRBT не вызывает обтураторного рефлекса и перфорации МП, а также может полностью резецировать опухоль до ее основания, снижать вероятность распространения опухоли и последующего рецидива, при этом обеспечивая целостность опухоли в наибольшей степени. Эта методика способствует получению более точного патологического стадирования и дает более точные ориентиры для послеоперационного комплексного лечения и оценки прогноза. В последние годы применение HOLRBT для резекции всей опухоли привлекает все большее внимание клиницистов.

Химиотерапия

Хотя в настоящее время РЦ является основным методом лечения МIBC, исследование H.W. Herr et al. показало высокую частоту рецидивов – 20–30% у пациентов со стадиями T₁ и T₂ и 50–90% со стадиями T₃ и T₄

для пациентов, получивших только РЦ [14]. Комбинация метотрексата, винкристина, адриамицина и цисплатина (MVAC) показала эффективность при распространенном РМП с 1980-х гг., и вскоре после этого была рекомендована пациентам, получившим неoadъювантную терапию. Однако MVAC был связан со значительными побочными эффектами, включая нейтропению, а также желудочно-кишечную токсичность и нейротоксичность, поэтому в настоящее время данный режим химиотерапии реже используется в клинической практике. Альтернативный режим гемцитабина в комбинации с цисплатином (GC) менее токсичен, чем режим MVAC, и поэтому лучше переносится пациентами. При использовании схем GC пациенты испытывают меньше побочных эффектов и большее число пациентов могут быть прооперированы в более короткие сроки после неoadъювантной химиотерапии. Исследование Grossman H.V., et al. показало снижение риска смерти на 33% в группе комбинированной цистэктомии с применением MAVC или GC по сравнению с только цистэктомией [15]. Результаты долгосрочного исследования, включившего 976 пациентов, показали снижение риска смерти на 16% и увеличение 10-летней выживаемости на 6% у пациентов, получивших комбинированную цистэктомию GC/MAVC или лучевую терапию (ЛТ) [16]. В настоящее время режим GC считается стандартным режимом химиотерапии при РМП, а предоперационная неoadъювантная терапия может не только уменьшать стадию опухоли и предоставлять пациентам больше возможностей для операции, но и уменьшать вероятность развития рецидивов после операции.

У пациентов, получающих ТМТ, послеоперационная перфузия МП в сочетании с внутривенной химиотерапией является важным фактором обеспечения выживаемости пациентов, а послеоперационная перфузия МП лекарственными препаратами может

более эффективно повреждать опухолевые клетки, уменьшать внутрипузырное распространение неопластического процесса и снижать частоту рецидивов. Современные рекомендации включают такие препараты, как пирарубицин, эпирубицин, гидроксикамптотецин и митомицин.

Лучевая терапия

Адьювантная послеоперационная ЛТ может улучшать местный контроль опухоли и предотвращать отдаленные метастазы после операции, тем самым улучшая общую продолжительность выживания. ЛТ чаще всего применяется пациентами с положительным хирургическим краем или патологической стадией T4. Процедура не является широкорекомендуемой в клинической практике из-за желудочно-кишечной токсичности лучевой терапии [17]. Для пациентов, которым не показана радикальная операция или отказавшихся от проведения хирургического вмешательства, ЛТ остается лучшим вариантом. Пациентам, которые могут быть прооперированы, предоперационная ЛТ не проводится, т.к. метод не влияет на выживаемость пациентов в этой группе.

Иммунотерапия

Иммунотерапия включает цитокины, моноклональные антитела, ингибиторы иммунных контрольных точек, терапию Т-клетками, онколитические вирусы и вакцины. О вакцине БЦЖ как об иммунотерапевтическом средстве для лечения NMIBC сообщалось с 1976 г., и в настоящее время она остается предпочтительной схемой лечения NMIBC промежуточного и высокого рисков. В последние годы ингибиторы иммунных контрольных точек (ICIs) находятся в центре внимания исследований в области иммунотерапии. Экспрессия соответствующих иммунных контрольных точек значительно коррелирует со степенью распространенности MIBC, инфильтрацией стенки МП и прогнозом пациента [18]. В настоящее время

активно исследуются белки-мишени PD-1, PD-L1 и CTLA-4. Ингибиторы PD-1/PD-L1 показали многообещающие клинические результаты в комплексном лечении РМП, и несколько ингибиторов PD-1/PD-L1, таких как ниволумаб, атезолизумаб, пембролизумаб, дувалумаб и авелумаб, были одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для первой или второй линии лечения распространенного РМП [19].

Заключение

В настоящее время клиническим стандартом лечения пациентов с MIBC является РЦ. Тем не менее все большее число исследований показывает, что применение ВРТ соответствующими пациентами позволяет достигать тех же результатов, что и РЦ, сохранив при этом их качество жизни на более высоком уровне. Многие пациенты субъективно отказываются от РЦ перед лицом многочисленных послеоперационных осложнений и психосоциального влияния, обусловленного отведением мочи, что оказывает большое давление на врачебный персонал при выборе вариантов лечения. С развитием клинических исследований и медицинских технологий более эффективные медицинские технологии и препараты, более индивидуализированные критерии выбора и более оптимальные планы лечения предоставят пациентам больше вариантов, которые смогут удовлетворять пожелания пациентов и улучшать качество их жизни, обеспечивая при этом выживаемость. ВРТ является важным направлением исследований в настоящее время, и предполагается, что в будущем ТМТ или даже мультимодальная терапия принесут больше пользы больным MIBC с точки зрения продолжительности послеоперационного выживания и сохранения качества жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lazaro M., Gallardo E., Domenech M., et al. SEOM Clinical Guideline for treatment of muscle-

invasive and metastatic urothelial bladder cancer. *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1197-205. doi:

10.1007/s12094-016-1584-z. Erratum in: *Clin Transl Oncol.* 2019;21(6):817. Del Alba AG

- [corrected to Gonzalez-del-Alba A].
- Milowsky M.I., Rumble R.B., Booth C.M., et al. Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol.* 2016;34(16):1945–52. Doi: 10.1200/JCO.2015.65.9797.
 - De Nunzio C.L., Leonardo C., et al. Analysis of radical cystectomy and urinary diversion complications with the Clavien classification system in an Italian real life cohort. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(7):792–98. Doi: 10.1016/j.ejso.2013.03.008.
 - Gakis G., Efstathiou J., Lerner S.P., et al. International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012: ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2013;63(1):45–57. Doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.009.
 - Capitaino U., Isbarn H., Shariat S.F., et al. Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysis. *Urology.* 2009;74(4):858–64. Doi: 10.1016/j.urology.2009.03.052.
 - Chang S., Benson M., Fukui I. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology.* 2006;69(Suppl. 1):3–16. Doi: 10.1016/j.urology.2006.10.040.
 - Tyson M.D., Barocas D.A. Quality of Life After Radical Cystectomy. *Urol Clin North Am.* 2018;45(2):249–56. doi: 10.1016/j.ucl.2017.12.008.
 - Siracusano S., D'Elia C., Cerruto M.A., et al. Quality of life following urinary diversion: Orthotopic ileal neobladder versus ileal conduit. A multicentre study among long-term, female bladder cancer survivors. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(3):477–81. Doi: 10.1016/j.ejso.2018.10.061.
 - Kang S.G., Ko Y.H., Jang H.A., et al. Initial experience of robot-assisted radical cystectomy with total intracorporeal urinary diversion: comparison with extracorporeal method. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012;22(5):456–62. Doi: 10.1089/lap.2011.0249.
 - McKenzie P.L., Hermal A.K. Surgeon controlled robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: current review of oncologic and functional outcomes. *Minerva Urol Nefrol.* 2012;64(2):79–88.
 - Pham A., Ballas L.K. Trimodality therapy for bladder cancer: modern management and future directions. *Curr Opin Urol.* 2019;29(3):210–15. Doi: 10.1097/MOU.0000000000000601.
 - Kulkarni G.S., Hermanns T., Wei Y., et al. Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2299–305. Doi: 10.1200/JCO.2016.69.2327.
 - Vashistha V., Wang H., Mazzone A., et al. Radical Cystectomy Compared to Combined Modality Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(5):1002–20. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.056.
 - Herr H.W., Dotan Z., Donat S.M., Bajorin D.F. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2007;177(2):437–43. Doi: 10.1016/j.juro.2006.09.027.
 - Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(9):859–66. Doi: 10.1056/NEJMoa022148. Erratum in: *N Engl J Med.* 2003;349(19):1880.
 - International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group; Australian Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Finnbladder; Norwegian Bladder Cancer Study Group; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico Group, Griffiths G., Hall R., Sylvester R., Raghavan D., Parmar M.K. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(16):2171–77. Doi: 10.1200/JCO.2010.32.3139.
 - Bateni Z.H., Pearce S.M., Zainfeld D., et al. National Practice Patterns and Overall Survival After Adjuvant Radiotherapy Following Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer in the USA, 2004–2013. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(3):343–50. Doi: 10.1016/j.euo.2018.11.010.
 - Boorjian S.A., Sheinin Y., Crispen RL., et al. T-cell coregulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma: clinicopathologic correlations and association with survival. *Clin Cancer Res.* 2008;14(15):4800–808. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0731.
 - Walshaw R.C., Honeychurch J., Illidge T.M., Choudhury A. The anti-PD-1 era – an opportunity to enhance radiotherapy for patients with bladder cancer. *Nat. Rev. Urol.* 2018;15(4):251–59. Doi: 10.1038/nrurol.2017.172.

Поступила / Received: 27.05.2022

Принята в печать / Accepted: 20.06.2022

Автор для связи: Хэ Мингзе, аспирант кафедры урологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; hemingze1997@gmail.com

Corresponding author: He Mingze, postgraduate student of Urology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; hemingze1997@gmail.com

ORCID:

Хэ Мингзе (He Mingze), <https://orcid.org/0000-0003-0601-4713>

Цзен Цытун (Zeng Zitong), <https://orcid.org/0000-0001-9312-486X>

© Коллектив авторов, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.53-56>

Применение пазопаниба при лечении диссеминированной саркомы мягких тканей: собственный опыт

С.А. Проценко, Г.М. Телетаева, Д.Х. Латипова, А.И. Семенова, А.В. Новик,
Ю.И. Комаров, Ш.А. Джалилова, А.Ю. Малыгин, Е.А. Дегтярёва
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

The use of pazopanib in the treatment of disseminated soft tissue sarcoma: personal experience

S.A. Protsenko, G.M. Teletaeva, D.Kh. Latipova, A.I. Semenova, A.V. Novik,
Yu.I. Komarov, Sh.A. Dzhallilova, A.Yu. Malygin, E.A. Degtiareva
N.N. Petrov National Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

Обоснование. Данные, полученные в ходе рандомизированного многоцентрового клинического исследования 3-й фазы PALETTE, послужили основанием для регистрации пазопаниба в качестве опции лечения химиорезистентных больных саркомой мягких тканей (СМТ). Предположительно результаты регистрационного исследования и данные, полученные в ходе практического применения, могут различаться ввиду гетерогенности больных и различной степени предлеченности.

Цель исследования: сравнение результатов регистрационного исследования 3-й фазы PALETTE с таковыми, полученными в рамках собственной клинической практики.

Методы. Мы проанализировали данные 38 больных, получавших пазопаниб по поводу СМТ различных гистологических подтипов в стадии диссеминации на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в период с 2013 по 2021 г. Конечной точкой исследования стала выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Результаты. Наиболее частым морфологическим подтипом СМТ была лейомиосаркома (39,5%). Пазопаниб был назначен после прогрессирования на фоне 2–4 различных режимов лекарственной терапии. Длительность лечения варьировалась от 0,9 до 68,9 месяца. Медиана ВБП составила 4,0 месяца.

Заключение. Полученные данные сопоставимы с таковыми международного клинического исследования PALETTE, что подтверждает эффективность применения пазопаниба данной когортой больных.

Ключевые слова: метастатическая саркома мягких тканей, таргетная терапия, пазопаниб, реальная клиническая практика

Для цитирования: Проценко С.А., Телетаева Г.М., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Новик А.В., Комаров Ю.И., Джалилова Ш.А., Малыгин А.Ю., Дегтярёва Е.А. Применение пазопаниба при лечении диссеминированной саркомы мягких тканей: собственный опыт. Фарматека. 2022;29(7):53–56. doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.53-56

Background. Data from the phase 3, randomized, multicentre PALETTE clinical trial led to the approval of pazopanib as an option for the treatment of patients with chemoresistant soft tissue sarcoma (STS). Presumably, the results of a registration study and data obtained in the course of practical application may differ due to the heterogeneity of patients and varying degrees of pretreatment.

Objective. Comparison of the results of the phase 3 registration PALETTE study with the results obtained in the framework of our own clinical practice.

Methods. We analyzed data from 38 patients who received pazopanib for STS of various histological subtypes in the dissemination stage at the N.N. Petrov National Research Center of Oncology in the period from 2013 to 2021. The end point of the study was progression-free survival (PFS).

Results. The most common morphological subtype of STS was leiomyosarcoma (39.5%). Pazopanib was started after progression on 2–4 different drug regimens. The duration of treatment varied from 0.9 to 68.9 months. The median PFS was 4.0 months.

Conclusion. The data obtained are comparable with those of the international PALETTE clinical trial, which confirms the efficacy of pazopanib in this cohort of patients.

Keywords: metastatic soft tissue sarcoma, targeted therapy, pazopanib, real clinical practice

For citations: Protsenko S.A., Teletaeva G.M., Latipova D.Kh., Semenova A.I., Novik A.V., Komarov Yu.I., Dzhallilova Sh.A., Malygin A.Yu., Degtiareva E.A. The use of pazopanib in the treatment of disseminated soft tissue sarcoma: personal experience. Farmateka. 2022;29(7):53–56. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.53-56

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) – гетерогенная группа мезенхимальных опухолей, наиболее часто встречающаяся среди детей. В 2017 г. в России

зарегистрировано 3567 случаев заболевания данной патологией, что составляет менее 1% всех злокачественных новообразований у взрослого населения [1, 2].

СМТ характеризуются малой чувствительностью к лекарственной терапии и крайне неблагоприятным прогнозом. Летальность в течение первого года с момента установления диагно-

за составляет 19,7% [1]. Несмотря на значительные успехи в лечении большинства злокачественных новообразований, лечение диссеминированной СМТ по-прежнему остается трудной задачей. При IV стадии заболевания медиана общей выживаемости (ОВ) на фоне стандартных методов лечения составляет не более 12–18 месяцев и зависит главным образом от гистологического подтипа СМТ [3, 4].

Одним из многообещающих препаратов стал пазопаниб – пероральный низкомолекулярный мультикиназный ингибитор рецепторов эндотелиального фактора роста-1, -2, -3 (VEGFR-1, -2 и -3), рецептора фактора роста тромбоцитов- α и - β (PDGFR- α и - β), рецептора фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1, -3), рецептора цитокина (c-Kit) [5]. Основываясь на результатах III фазы рандомизированного двойного слепого исследования PALETTE, в апреле 2012 г. FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило пазопаниб в качестве 2-й и последующих линий

терапии диссеминированных СМТ, за исключением липосарком и ГИСО (гастроинтестинальных стромальных опухолей) [6, 7]. Таким образом, пазопаниб стал первым и единственным ингибитором тирозинкиназы, одобренным для лечения множества гистологических подтипов СМТ.

Цель данного исследования: сравнение результатов III фазы исследования PALETTE и данных, полученных в ходе собственного клинического опыта.

Методы

Для анализа были включены данные о пациентах, получавших таргетную терапию пазопанибом по поводу различных гистотипов СМТ (кроме экстраклеточной миксоидной хондросаркомы) в качестве 2-й и последующих линий терапии с 2013 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Проведен анализ информации о возрасте, поле пациента, морфологическом подтипе СМТ, режиме и количестве линий предыдущей лекарственной терапии. Конечной точкой нашего исследования было определе-

ние выживаемости без прогрессирования (ВБП). В дополнение оценивались длительность терапии пазопанибом, а также частота объективного ответа. Статистическая обработка и анализ данных был проведен в программе IBM SPSS Statistics (версия 28.0.0.0).

Результаты

Мы проанализировали амбулаторные карты 47 пациентов, которые получили или продолжают получать таргетную терапию пазопанибом в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» с 2013 г. по настоящее время (табл. 1). Поскольку целью исследования было не прямое сравнение результатов регистрационного исследования PALETTE с результатами собственного клинического опыта, из анализа были исключены 4 пациента, получивших пазопаниб в качестве 1-й линии лекарственного лечения, и 5 пациентов с экстраклеточной миксоидной хондросаркомой, которые также не были включены в исследование PALETTE. Таким образом, проанализированы данные 38 больных. Количество женщин значительно преобладало (73,7 и 26,3% соответственно). Средний возраст пациентов составил 47,5 года (диапазон от 20 до 72 лет).

Всего было выявлено 9 различных гистологических подтипов СМТ. Наиболее часто встречаемым вариантом была лейомиосаркома (39,5% больных). Среди других морфологических подтипов СМТ – это недифференцированная саркома (18,4%), синовиальная саркома (13,2%), фибросаркома (7,9%) и альвеолярная саркома (7,9%), MPNST (5,3%); еще у 3 (7,9%) больных был верифицирован иной гистотип СМТ.

Основным поводом к назначению пазопаниба стало прогрессирование на фоне химиотерапии антрациклинами (86,8%) или таксанами (47,4%) либо на фоне терапии аутологичной дендритно-клеточной вакциной (АДКВ) (7,9%). Другие схемы лечения, в т.ч. метронуемую терапию циклофосфамидом в сочетании с метотрексатом, ранее получали 11 (28,9%) больных. Таким образом, количество предыдущих линий лекарственной терапии составило от 1 до 4; однако чаще всего

Таблица 1. Характеристики пациентов

Характеристика	Число пациентов, n
Возраст, лет:	
- медиана (диапазон)	47,5 (20–72)
Пол (%):	
- женщины	28 (73,7)
- мужчины	10 (26,3)
Гистотип опухоли (%):	
- лейомиосаркома	15 (39,5)
- недифференцированная саркома	7 (18,4)
- синовиальная саркома	5 (13,2)
- фибросаркома	3 (7,9)
- альвеолярная саркома	3 (7,9)
- MPNST ¹	2 (5,3)
- другие ²	3 (7,9)
Предыдущие режимы химиотерапии (%):	
- антрациклин-содержащие ³	33 (86,8)
- GemTax	18 (47,4)
- АДКВ ⁴	3 (7,9)
- другие ⁵	11 (28,9)
Количество предыдущих линий терапии (%):	
- 1	19 (50,0)
- 2	12 (31,6)
- 3 и более	7 (18,4)
Продолжительность лечения пазопанибом, месяцы:	
- медиана (диапазон)	8,4 (1,0–68,9)

Примечание. ¹ MPNST, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов; ² другие: светлоклеточная саркома (1), ангиосаркома (1), PEComa (1); ³ антрациклин-содержащие режимы: AI, MAID, ADIC, CYVADIC или доксорубин; ⁴ АДКВ, аутологичная дендритно-клеточная вакцина; ⁵ другие: циклофосфамид+метотрексат (2), трабектидин (2), дакарбазин+гемцитабин (1), карбоплатин+этопозид (1), ифосфамид (1), эрибулин (1), винорельбин (1), сорафениб (1), эверолимус (1).

пазопаниб назначался в качестве 2-й линии (50,0%).

Медиана длительности лечения пазопанибом составила 8,4 месяца (диапазон от 0,9 до 68,9 месяца). Так, у пациента с альвеолярной саркомой, ранее получавшего режим MAID, прогрессирование заболевания зарегистрировано спустя 68,9 месяца приема пазопаниба.

Частота объективного ответа составила 18,4%: у 1 (2,6%) пациента зарегистрирован частичный ответ, у 6 (15,8%) – стабилизация опухолевого процесса (табл. 2). Медиана ВВП составила 4,0 месяца (95% доверительный интервал: 3,0–8,0; рис. 1). Примечательно, что пазопаниб продемонстрировал эффективность даже при 4-й и последующих линиях терапии.

Лечение пазопанибом в целом переносилось удовлетворительно, тяжелой степени токсичности не выявлено.

Обсуждение

Первоначально пазопаниб разрабатывался как низкомолекулярный ингибитор рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, однако на доклинической фазе исследования выявлено, что пазопаниб оказывает противоопухолевый эффект посредством ингибирования как ангиогенных, так и онкогенных сигнальных путей. Первые исследования пазопаниба были направлены на выявление его активности в отношении пациентов с почечно-клеточной карциномой. А после его одобрения для лечения распространенного почечно-клеточного рака пазопаниб был исследован в качестве лечения СМТ [7].

На доклинической фазе исследований пазопаниб продемонстрировал эффективность в отношении ингибирования рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR1 и VEGFR3), а также других близкородственных тирозинкиназ, включая рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFRB), KIT, рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR1) и колониестимулирующий рецептор фактора 1 (CSF1R). Фармакодинамические исследования биологической активности этого лекарственного средства показали, что

Рис. ВВП на фоне терапии пазопанибом, месяцы

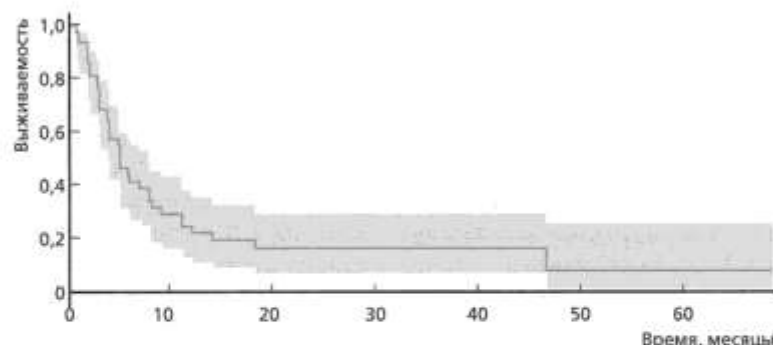


Таблица 2. Эффект лечения по окончании всего курса

Объективный ответ	Число пациентов (%)
Полный ответ	0
Частичный ответ	1 (2,6)
Стабилизация процесса	6 (15,8)
Прогрессирование	31 (81,6)

противоопухолевый эффект пазопаниба может быть опосредован не только ингибированием ангиогенеза, но и прямым воздействием на опухолевые клетки [8].

На основании результатов доклинической фазы стартовало исследование I фазы, в котором приняли участие 63 больных СМТ и другими солидными опухолями в возрасте от 3,8 до 23,9 года [9]. Данные фармакокинетики показали, что устойчивое воздействие достигалось в дозах 800 мг или более при приеме 1 раз в день *per os*. По данным оценки предварительной клинической активности у 3 пациентов зафиксирован частичный ответ по критериям RECIST (у 2 с почечно-клеточным раком и у 1 с аденокарциномой поджелудочной железы), в то время как у 14 больных наблюдалась стабилизация заболевания продолжительностью не менее 6 месяцев. Следует отметить, что среди них были 2 пациента с хондросаркомой, 1 с лейомиосаркомой и 1 с ГИСО. Наиболее частым нежелательным явлением оказалась артериальная гипертензия (3-я степень наблюдалась у 25% пациентов), реже – диарея, депигментация волос, тошнота, анорексия и астения. По результатам исследования, у 4 из 9 больных саркомой, получавших пазопаниб, наблюдалась длительная стабилизация заболевания. Это послужи-

ло толчком для продолжения исследований данного препарата для оценки активности в лечении сарком.

Первым исследованием по изучению эффективности пазопаниба для больных мягкотканными саркомами было нерандомизированное исследование II фазы EORTC-STBSG, включившее 142 пациента с различными гистологическими подтипами сарком: лейомиосаркома, липосаркома, синовиальная саркома и гетерогенная группа «другие» [10]. Первичной конечной точкой эффективности был показатель ВВП через 12 недель, который в группе липосарком составил 26% (5/19 пациентов). В группах лейомиосарком, синовиальных сарком и в группе «другие» ВВП составила 44% (18/41 пациентов), 49 (18/37) и 39% (16/41) соответственно. Ни у одного больного не было отмечено полного регресса. Частичный ответ наблюдался у 9/136 (6,6%) пациентов: 5 – в группе синовиальных сарком, 3 – в группе «другие» и 1 – в группе лейомиосарком. Медиана ВВП составила 80, 91, 161 и 91 день, медиана ОВ – 197, 354, 310 и 299 дней в группе липосарком, лейомиосарком, синовиальных сарком и «другие» соответственно.

Основываясь на результатах исследования II фазы EORTC-STBSG, стартовало рандомизированное двой-

ное слепое исследование III фазы PALETTE [11]. В исследование были включены 369 больных метастатической СМТ, из которых 246 получали pazopanib, 123 – плацебо. Из исследования были исключены пациенты с липосаркомой, эмбриональной рабдомиосаркомой, ГИСО, взбухающей дерматофибросаркомой, саркомой Юинга, хондросаркомой и остеосаркомой. Медиана наблюдения составила 25 месяцев. Частота объективного ответа оказалась в 2 раза выше в группе пациентов, получавших pazopanib, чем в группе плацебо, и составила 73% (6% – частичный ответ, 67% – ста-

билизация) и 38% (0% – частичный ответ и 38% – стабилизация) соответственно. Кроме того, больные, получавшие pazopanib, продемонстрировали значительно лучшую медиану ВВП: 4,6 месяца по сравнению с 1,6 для группы плацебо (95% ДИ: 0,24–0,40; $p < 0,001$). Однако не было выявлено статистически достоверных различий ОВ в обеих группах: 12,5 месяцев для pazopaniba и 10,7 – для плацебо (95% ДИ: 0,67–1,11; $p = 0,25$). В нашем исследовании медиана ВВП составила 4,0 месяца, что сопоставимо с результатом регистрационного исследования PALETTE. Спектр побочных

эффектов также соответствовал ранее опубликованным данным.

Заключение

Полученные в ходе в реальной клинической практики данные сопоставимы с результатами ключевого рандомизированного клинического исследования PALETTE. Это подтверждает эффективность назначения pazopaniba для больных диссеминированной СМТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 236 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological care for the population of Russia in 2017. M., 2018. 236 p. (In Russ.).]
2. Hoang N.T., Acevedo L.A., Mann M.J., Tolani B. A review of soft-tissue sarcomas: translation of biological advances into treatment measures. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1089–114. Doi: 10.2147/CMAR.S159641.
3. Seetharam M., Kolla K.R., Chawla S.P. Metastatic Soft Tissue Sarcomas: A Review of Treatments and New Pharmacotherapies. *Clin Oncol.* 2018;3:1426.
4. Frezza A.M., Stacchiotti S., Granchi A. Systemic treatment in advanced soft tissue sarcoma: what is standard, what is new. *BMC Med.* 2017;15(1):109. Doi: 10.1186/s12916-017-0872-y.
5. Miyamoto S., Kakutani S., Sato Y., et al. Drug review: Pazopanib. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(6):503–13. Doi: 10.1093/jcco/hyy053.
6. Lee A.T.J., Jones R.L., Huang P.H. Pazopanib in advanced soft tissue sarcomas. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;17:4:16. Doi: 10.1038/s41392-019-0049-6.
7. FDA approves Votrient for advanced soft tissue sarcoma. URL: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-votrient-advanced-soft-tissue-sarcoma-3199.html>
8. Podar K., Tonon G., Sattler M., et al. The small-molecule VEGF receptor inhibitor pazopanib (GW786034B) targets both tumor and endothelial cells in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(51):19478–83. Doi: 10.1073/pnas.0609329103.
9. Glade Bender J.L., Lee A., Reid J.M., et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report. *J Clin Oncol.* 2013;31(24):3034–43. Doi: 10.1200/JCO.2012.47.0914.
10. Sleijfer S., Ray-Coquard I., Papai Z., et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3126–32. Doi: 10.1200/JCO.2008.21.3223.
11. Van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P., et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group: PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1879–86. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60651-5.

Поступила / Received: 11.05.2022

Принята в печать / Accepted: 10.06.2022

Автор для связи: Светлана Анатольевна Проценко, д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии и инновационных технологий, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия, s.protsenko@list.ru

Corresponding author: Svetlana A. Protsenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, N.N. Petrov National Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia, s.protsenko@list.ru

ORCID:

С.А. Проценко (S.A. Protsenko), <https://orcid.org/0000-0002-5026-0009>
 Г.М. Телегаева (G.M. Teletaeva), <https://orcid.org/0000-0001-9365-8554>
 Д.Х. Латипова (D.Kh. Latipova), <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>
 А.И. Семенова (A.I. Semenova), <https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>
 А.В. Новик (A.V. Novik), <https://orcid.org/0000-0002-2430-7409>
 Ю.И. Комаров (Yu.I. Komarov), <https://orcid.org/0000-0003-3256-0451>
 Ш.А. Джалилова (Sh.A. Dzhalilova), <https://orcid.org/0000-0002-9242-1755>
 А.Ю. Малыгин (A.Yu. Malygin), <https://orcid.org/0000-0003-3619-0750>
 Е.А. Дегтярёва (E.A. Degtyareva), <https://orcid.org/0000-0001-8533-1770>

© А.В. Андреева, М.Б. Анциферов, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.57-65>

Оценка эффективности комбинированной терапии аналогами соматостатина и агонистами D₂-дофаминовых рецепторов в лечении персистирующего или рецидивирующего течения болезни Иценко–Кушинга

А.В. Андреева¹, М.Б. Анциферов²

¹ Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева ДЗМ, Москва, Россия

² Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва, Россия

Evaluation of the effectiveness of combination therapy with somatostatin analogues and D₂-dopamine receptor agonists in the treatment of persistent or recurrent course of Cushing's disease

A.V. Andreeva¹, M.B. Antsiferov²

¹ V.V. Veresaev City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Обоснование. Болезнь Иценко–Кушинга (БИК) – тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное гиперсекрецией аденокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза. Современные методы лечения БИК включают нейрохирургическое вмешательство, лучевую и медикаментозную терапию. Медикаментозная терапия служит альтернативным вариантом лечения при персистирующем или рецидивирующем течении заболевания. При БИК наиболее патогенетически оправданны препараты, действующие на кортикотропиному: аналоги соматостатина (пасиреотид) и агонисты D₂-дофаминовых рецепторов (каберголин). Комбинированная терапия представляет собой ценный и недостаточно изученный вариант лечения БИК.

Цель исследования: усовершенствовать и оптимизировать тактику выбора медикаментозной терапии пациентов с персистирующим или рецидивирующим течением БИК.

Методы. Работа выполнена по дизайну интервенционного исследования. В исследовании участвовал 51 пациент с подтвержденной БИК в активной стадии персистирующего и рецидивирующего течения, которому были определены показания к назначению медикаментозной терапии препаратами центрального типа действия. Методом случайных чисел все пациенты были разделены на 3 сопоставимые группы по 18, 18 и 15 человек соответственно. Первой группе назначался пасиреотид (1,2 мг/сут), второй – каберголин (2,0 мг в неделю), третьей – их комбинация (0,6 мг/сут и 1,0 мг в неделю). Пациенты наблюдались в течение 6 месяцев. Оценка лабораторных и инструментальных показателей активности эндогенного гиперкортицизма, а также наличия нежелательных явлений проводилась в начале исследования и через 6 месяцев после начала терапии.

Результаты. Статистически значимые результаты эффективности терапии получены в группе монотерапии пасиреотидом по динамике снижения уровней кортизола слюны в 23,00 ($p=0,004$), кортизола крови ($p=0,03$) и АКТГ ($p=0,03$). При оценке снижения уровня свободного кортизола мочи (СКМ) в данной группе достоверной разницы получено не было ($p=0,07$). Статистически значимо снижались уровни СКМ ($p=0,03$) и кортизола слюны в 23,00 ($p=0,05$) в группе комбинированной терапии без значимого снижения АКТГ ($p=0,325$) и кортизола крови ($p=0,135$). В группе каберголина значимого снижения уровня АКТГ ($p=0,468$), кортизола крови ($p=0,367$) и мочи ($p=0,226$) достигнуто не было. Нормализации уровня СКМ в группе пасиреотида достигли 30%, в группе каберголина – 22%, при комбинированной терапии – 67% пациентов. При оценке нежелательных явлений отмечены статистически значимые различия в возникновении впервые выявленного сахарного диабета ($p=0,0007$), гипергликемии ($p=0,000001$), желчнокаменной болезни ($p=0,004$), брадикардии ($p=0,001$) в группе пасиреотида. Ортостатическая гипотония ($p=0,003$) чаще отмечалась в группе каберголина. В группе комбинированной терапии сахарный диабет ($p=0,003$) и гипергликемия ($p=0,000002$) возникали статистически достоверно чаще. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) чаще возникала в группе пасиреотида (44,44%; 8) по сравнению с каберголином (0,00%; 0; $p=0,009$), в группе комбинированной терапии ЖКБ встречалась у 26,67% (4) пациентов и не достигала статистической значимости по сравнению с каберголином ($p=0,07$).

Заключение. При анализе эффективности различных вариантов медикаментозной терапии пациентов с БИК продемонстрировано преимущество применения аналогов соматостатина в виде как монотерапии, так и комбинированного применения. Подтверждена рациональность назначения комбинированной терапии за счет сопоставимой эффективности в сочетании с большей безопасностью в лечении БИК с расширением сроков применения.

Ключевые слова: болезнь Иценко–Кушинга, эндогенный гиперкортицизм, медикаментозная терапия, аналоги соматостатина, агонисты D₂-дофаминовых рецепторов

Для цитирования: Андреева А.В., Анциферов М.Б. Оценка эффективности комбинированной терапии аналогами соматостатина и агонистами D₂-дофаминовых рецепторов в лечении персистирующего или рецидивирующего течения болезни Иценко–Кушинга. Фарматека. 2022;29(7):57–65. doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.57-65

Background. Cushing's disease (CD) is a severe neuroendocrine pathology caused by adrenocorticotrophic hormone (ACTH) hypersecretion by a pituitary tumor. Modern methods of treating CD include neurosurgical intervention, radiation and drug therapy. Drug

therapy is an alternative treatment option for persistent or relapsing disease. With CD, the most pathogenetically justified drugs that act on corticotropinoma are somatostatin analogues (pasireotide) and D_2 -dopamine receptor agonists (cabergoline). Combination therapy is a valuable and understudied treatment option for CD.

Objective. Improvement and optimization of the tactics of choosing drug therapy for patients with persistent or recurrent CD.

Methods. The work was performed according to the design of an interventional study. The study involved 51 patients with confirmed CD in the active stage of persistent and relapsing course, with indications for the appointment of drug therapy with drugs of the central type of action. By random number method, all patients were divided into 3 comparable groups of 18, 18 and 15 persons, respectively. The first group was prescribed pasireotide (1.2 mg/day), the second – cabergoline (2.0 mg per week), the third – their combination (0.6 mg/day and 1.0 mg per week). The patients were followed-up for 6 months. Assessment of laboratory and instrumental indicators of the activity of endogenous hypercortisolism, as well as the presence of adverse events, was carried out at the beginning of the study and 6 months after the start of therapy.

Results. Statistically significant results of therapy efficacy were obtained in the pasireotide monotherapy group in terms of the dynamics of a decrease in the salivary cortisol at 23:00 ($P=0.004$), blood cortisol ($P=0.03$) and ACTH ($P=0.03$) levels. When assessing the decrease in the urinary free cortisol (UFC) level, there was no significant difference in this group ($P=0.07$). There was a statistically significant decrease in the levels of UFC ($P=0.03$) and salivary cortisol at 23:00 ($p=0.05$) in the combination therapy group without a significant decrease in ACTH ($p=0.325$) and blood cortisol ($p=0.135$) levels. In the cabergoline group, there was no significant decrease in the ACTH ($p=0.468$), blood cortisol ($p=0.367$) and urine cortisol ($p=0.226$) levels. Normalization of the UFC level in the pasireotide group reached 30%, in the cabergoline group – 22%, in combination therapy – 67% of patients. When assessing adverse events, statistically significant differences were noted in the occurrence of newly diagnosed diabetes mellitus ($P=0.0007$), hyperglycemia ($P=0.0000001$), cholelithiasis ($P=0.004$), bradycardia ($P=0.001$) in the pasireotide group. Orthostatic hypotension ($P=0.003$) was more common in the cabergoline group. In the combination therapy group, diabetes mellitus ($P=0.003$) and hyperglycemia ($P=0.000002$) occurred statistically significantly more frequently. Gallstone disease (GSD) occurred more frequently in the pasireotide group (44.44%; 8) compared with cabergoline group (0.00% 0; $P=0.009$); in the combination therapy group, GSD occurred in 26.67% (4) of patients and did not reach statistical significance compared to cabergoline group ($p=0.07$).

Conclusion. When analyzing the effectiveness of various options for drug therapy in patients with CD, the advantage of using somatostatin analogues both in the form of monotherapy and combination therapy was demonstrated. The rationality of prescribing combination therapy was confirmed due to comparable efficacy with greater safety in the treatment of CD with an extension of the terms of use.

Keywords: Cushing's disease, endogenous hypercortisolism, drug therapy, somatostatin analogs, D_2 -dopamine receptor agonists

For citations: Andreeva A.V., Antsiferov M.B. Evaluation of the effectiveness of combination therapy with somatostatin analogues and D_2 -dopamine receptor agonists in the treatment of persistent or recurrent course of Cushing's disease *Farmateka*. 2022;29(7):57–65. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.7.57-65

Введение

Болезнь Иценко–Кушинга (БИК) – тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное гиперсекрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) доброкачественной опухолью гипофиза или в редких случаях – карциномой гипофиза. БИК является достаточно редким заболеванием: на его долю приходится 4–8% от всех гормонально активных опухолей гипофиза [1, 2]. При этом БИК служит второй по частоте (после экзогенной) причиной гиперкортицизма среди всех возможных его причин. Отсутствие лечения БИК приводит к тяжелым осложнениям, вызванным гиперкортицизмом, таким как сердечно-сосудистые нарушения, сахарный диабет (СД) и инфекции. Уровень смертности в отсутствие лечения БИК в 1,7–4 раза выше, чем в общей популяции, а 5-летняя выживаемость состав-

ляет лишь 50%. Летальность вследствие эндогенного гиперкортицизма скрывается под маской острых сердечно-сосудистых катастроф (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболические осложнения), поэтому основное заболевание порой остается нераспознанным [1–3].

Существует несколько различных методов лечения БИК. «Золотым» стандартом лечения является нейрохирургическая операция, позволяющая в большинстве случаев достигать немедленной ремиссии [3–5, 8]. Однако ввиду частого рецидивирования не менее важными методами лечения являются лучевой и медикаментозный [6, 8]. В настоящее время лучевые методы лечения БИК применяются преимущественно в качестве «второй линии» при неполном удалении опухо-

ли, отсутствии ремиссии заболевания, при возникновении рецидива, а также при невозможности хирургического лечения [5, 7]. Степень радикальности удаления опухоли – это фактор, который достоверно влияет на уровень снижения уровня повышенных до операции гормонов и на вероятность возникновения рецидива заболевания. В зависимости от степени радикальности проведенной операции решается вопрос о целесообразности назначения второго этапа хирургического или медикаментозного лечения.

Вопрос рецидивирующего и персистирующего течения БИК стал актуальным за последние 5 лет в связи с новыми данными о наблюдении пациентов с этим заболеванием. В опубликованных работах из центров, обладающих большим опытом в лечении БИК, на долю ремиссии после успеш-

ной операции приходится 70–90% в случаях микроаденом и 50–65% на пациентов с макроаденомами [5, 8, 9].

В отличие от персистирования заболевания для признания заболевания рецидивирующим необходимо наличие подтвержденной после операции ремиссии от нескольких месяцев до нескольких лет, на фоне которой вновь развивается симптомокомплекс клинических проявлений или лабораторная картина эндогенного гиперкортицизма. Критерии ремиссии и рецидива, к сожалению, не стандартизированы.

БИК рецидивируют приблизительно у 14% пациентов (5–21%) в интервале от 3 месяца до 13 лет (в среднем в течение 4,5 лет) течения заболевания [5, 9–11]. 50% рецидивов возникают в течение первых 3–5 лет после первичной операции [10–12]. Однако возможны и поздние рецидивы после десятилетий ремиссии. Именно поэтому ежегодный контроль за течением ремиссии служит основной рекомендацией ведения пациентов. Частота рецидивов сильно различается в разных исследованиях, скорее всего из-за разных хирургических подходов, а также продолжительности и качества наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде. Частота рецидивов, как и персистенция заболевания, выше при макроаденомах (до 30%), чем при микроаденомах (до 10%) [10, 11].

Ранняя предикция персистирующего течения или высокого риска рецидива БИК служит ориентиром для оценки лечебной тактики при выборе второй линии терапии. С учетом отсутствия ремиссии почти у половины пациентов после операции в случае макроаденомы и отсроченного ответа на лучевую терапию сохраняется необходимость в эффективном фармацевтическом лечении.

Сегодня медикаментозная терапия БИК представляет собой альтернативный, но необходимый вариант лечения пациентов, особенно с персистирующей или рецидивирующей формой заболевания.

Цель исследования: усовершенствовать и оптимизировать тактику выбора патогенетической медикаментозной терапии пациентов с персистирующим или рецидивирующим течением БИК.

Методы

В исследовании участвовал 51 пациент с подтвержденной БИК в активной стадии персистирующего и рецидивирующего течения, которому были определены показания к назначению медикаментозной терапии препаратами центрального типа действия.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет с подтвержденным диагнозом БИК, наличие активной стадии эндогенного гиперкортицизма, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 80 лет, беременность, тяжелые заболевания печени и почек в течение последнего года, неконтролируемый сахарный диабет с гликированным гемоглобином (HbA_{1c}) >9%, фиброзные изменения в легких, перикарде, острые жизнеугрожающие состояния, требующие лечения в отделениях интенсивной терапии, отказ в подписании формы информированного согласия.

Критерии исключения: развитие побочных эффектов на получаемую терапию, аллергические реакции, острые жизнеугрожающие состояния, требующие госпитализации, некомплаентность в процессе лечения.

Методы исследования:

- контроль массы тела (кг) с вычислением индекса массы тела (ИМТ, $кг/м^2$);
- оценка контроля углеводного обмена по уровню глюкозы венозной плазмы натощак (ммоль/л), гликированного гемоглобина (HbA_{1c} , %); содержания инсулина (мкЕД/мл), С-пептида (нг/мл);
- контроль липидного обмена по уровню общего холестерина (ХС, ммоль/л), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л);
- анализ функции почек по уровню креатинина (мкмоль/л) с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 $м^2$, рассчитанной по формуле СКД-EPI);
- анализ функции печени по уровню аланинтрансаминазы (АЛТ, ЕД/л) и аспарагинтрансаминазы (АСТ, ЕД/л);
- контроль активности эндогенного гиперкортицизма: кортизол крови (нмоль/л), кортизол слюны в 23.00

(нмоль/л), свободный кортизол суточной мочи (СКМ, нмоль/сут), адренокортикотропный гормон (АКТГ, пг/мл);

- контроль тестостерона (нмоль/л);
- контроль пролактина (мМЕ/л);
- электрокардиография с оценкой интервала QT с расчетом интервала QTc;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости с оценкой состояния желчного пузыря;
- МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием с оценкой расположения, размера аденомы или структуры ткани гипофиза.

Эффективность проводимого лечения оценивалась по объективным показателям снижения веса, цифр артериального давления, по показателям лабораторного контроля, отражающего активность эндогенного гиперкортицизма, а также по изменению размера аденомы гипофиза.

Безопасность назначенной терапии оценивалась по наличию и выраженности гипергликемии, впервые выявленного СД, появлению камней в желчном пузыре, удлинению интервала QTc, а также по появлению таких симптомов, как головокружение, головная боль, снижение артериального давления, диспепсические явления (тошнота, метеоризм), двукратному повышению уровня печеночных ферментов, повышению уровня креатинина. Безопасность планировали оценивать в те же периоды контроля, что и эффективность назначенной терапии, через 6 и 12 месяцев от начала лечения. При оценке безопасности терапии и нежелательных явлений проводился дополнительный контроль показателей, отклонившихся от референсных значений, через 3 месяца после отмены терапии.

Протокол исследования

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, согласно критериям включения, были разделены методом случайных чисел на три группы, сопоставимые по полу, возрасту и основным показателям активности эндогенного гиперкортицизма.

На старте исследования после оценки и анализа лабораторных данных

пациентам проведена корректировка по показаниям сахароснижающих, гиполлипидемических и антигипертензивных препаратов.

Первой группе пациентов (n=18) назначен аналог соматостатина второго поколения пасиреотид в суточной дозе 1200 мкг/сут. Вторая группа пациентов (n=18) принимала агонист D₂-дофаминовых рецепторов каберголин 2,0 мг в неделю. В третьей группе (n=15) применялась комбинация аналога соматостатина (пасиреотид в дозе 600 мкг/сут) и агониста D₂-дофаминовых рецепторов (каберголин 1,0 мг в неделю).

Оцениваемые объективные антропометрические показатели, лабораторные и инструментальные данные определяли эффективность и безопасность назначенной терапии в каждой группе исследования.

Наблюдение пациентов на фоне непрерывного проведения назначенной терапии планировалось в течение 12 месяцев с проведением контроля и анализа основных клинических, лабораторных и инструментальных показателей перед инициацией терапии, через 6 и 12 месяцев применения. При проведении исследования переносимость монотерапии пасиреотидом не позволила наблюдать всех пациентов в группе в течение 12 месяцев. В связи с этим для проведения анализа был выбран период непрерывного применения в течение 6 месяцев.

Методы статистической обработки данных

Для статистической обработки полученных данных использовали язык R, программное обеспечение RStudio (пакеты tidyverse, ggplot2, ggpubr, googlesheets4, tidymodels, rstatix). Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова, анализа значений асимметрии и эксцесса и построением графиков qqplot и гистограмм распределения. При изложении результатов пользовались методами параметрической и непараметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме среднего значения (M)±стандартное отклонение (S) или как медиана (Me) 25 и 75 процентилей, номинальные показатели N и процент.

Для сравнения результатов между зависимыми неправильно распределенными выборками применяли критерий Манна–Уитни. При сравнении нескольких выборок использовался критерий Краскела–Уоллиса. Для сравнения категориальных переменных строились таблицы частот, которые впоследствии проверялись с помощью теста χ^2 с поправкой Йетса, при количестве человек в группе меньше 5 использовался очный тест Фишера с последующим проведением апостериорного анализа с поправкой на множественные сравнения методом Холма.

При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05.

Результаты

При инициации исследования три группы пациентов значимо не различались по возрасту и основным показателям активности эндогенного гиперкортицизма (табл. 1). В исследовании приняли участие женщины. Возраст пациентов в каждой группе составил 47,6±11,5, 52,7±11,4 и 50,8±11 лет соответственно.

Оценка основных исходных показателей активности эндогенного гиперкортицизма в группах не выявила значимых различий при сравнении веса, частоты сопутствующих заболеваний (СД, артериальная гипертензия), лабораторных показателей: кортизол крови (нмоль/л); кортизол слюны в 23.00 (нмоль/л); СКМ (нмоль/сут); АКТГ (пг/мл); тестостерон (нмоль/л); пролактин (мМЕ/л), при оценке данных углеводного и липидного обменов.

С целью оценки антипролиферативного эффекта были также изучены исходные характеристики аденом гипофиза у пациентов до начала терапии: средний размер аденомы на момент включения составил в группе 1 4±2,7, в группе 2 – 6,2±6,7, в группе 3 – 5,8±5 мм (p=0,678).

Контроль показателей эффективности лечения во всех группах проведен через 6 месяцев от начала терапии. Мы проанализировали снижение показателей активности эндогенного гиперкортицизма в зависимости от используемой схемы лечения. В табл. 2 приведена динамика основных показателей

Таблица 1. Исходные данные по активности эндогенного гиперкортицизма и биохимическим показателям

Параметры	Группа 1 (n=18)	Группа 2 (n=18)	Группа 3 (n=15)	p-value
Вес, кг	81±17	82,9±15	82,1±10,7	0,965
ИМТ, кг/м ²	30,1±6,4	30,3±4,2	31,1±4	0,832
АДс, мм рт.ст.	132,7±26,8	137,2±25,1	129,5±21,9	0,701
АДд, мм рт.ст.	85±13,8	87,5±12,3	83±12,2	0,508
СКМ, нмоль/сут	1206,2±724,8	834,6±506,6	709,6±238,3	0,161
АКТГ, пг/мл	59,6±32,3	71±45,3	72,7±29,1	0,346
Кортизол крови, нмоль/л	720,3±314,9	632,1±261	691,3±231	0,45
Кортизол слюны в 23.00, нмоль/л	15,9±4,5	14,1±4,1	12,7±6	0,093
Пролактин, мМЕ/мл	334,8±235,2	481,7±253,9	449,5±188,4	0,109
Тестостерон, нмоль/л	1,8±1	2,3±1,3	1,8±0,8	0,416
Инсулин, мкМЕ/л	16,8±12,6	19,3±10,9	15,5±8,7	0,524
C-пептид	4,9±2	4,3±1,5	3,4±1,9	0,0551
Глюкоза, ммоль/л	5,6±1,4	5,7±1,2	6,2±1,3	0,306
HbA _{1c} , %	6,2±0,7	6,3±0,9	6,1±0,7	0,899
Креатинин, мкмоль/л	78±17,6	75,5±10,2	81,1±15	0,558
АЛТ, ЕД/л	33±12,8	30,3±13,7	39,1±15,4	0,293
АСТ, ЕД/л	27,2±9,1	27,6±10,5	26,9±6,3	0,835
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,7±1,4	3,4±1,1	2,9±1,2	0,269

активности эндогенного гиперкортицизма на фоне проводимого лечения.

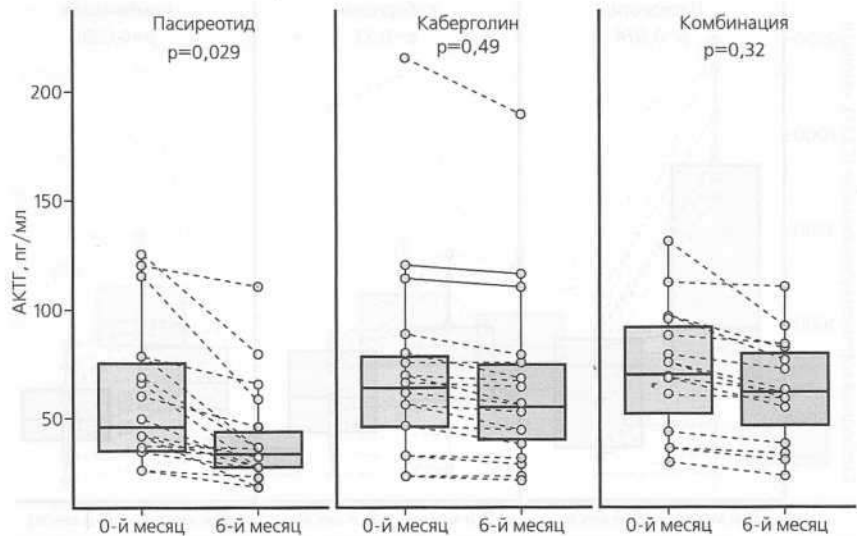
Статистически значимые результаты эффективности терапии получены в группе монотерапии пасиреотидом по динамике снижения кортизола суточной мочи, кортизола слюны в 23.00, кортизола крови, АКТГ.

В группе пасиреотида зарегистрирована лишь тенденция снижения уровня СКМ с $1206,2 \pm 724,8$ до $735,8 \pm 435,1$ нмоль/л ($p=0,07$), но достоверной разницы получено не было. Статистически значимо снизился уровень СКМ в группе 3 – с $709,6 \pm 238,3$ до $519,3 \pm 192,7$ ($p=0,03$). В группе 2 значимого снижения СКМ не наблюдалось (с $834,6 \pm 506,6$ до $707,3 \pm 423,7$; $p=0,226$; рис. 2). Нормализации уровня СКМ в группе пасиреотида достигли 6 (30%) пациентов, снижения уровня СКМ более чем на 50% – 5 (27%). В группе каберголина нормализация уровня СКМ достигнута 4 (22%) пациентами, в группе комбинации – 10 (67%). Снижения уровня СКМ более чем на 50% на фоне приема каберголина ни одним из пациентов достигнуто не было. На фоне комбинированной терапии указанный результат получен 2 (14%) пациентами.

При оценке уровня кортизола слюны в 23.00 (рис. 3) получено статистически значимое снижение в группах пасиреотида и каберголина (с $15,9 \pm 4,5$ до $10,9 \pm 4,3$; $p=0,004$, и с $14,1 \pm 4,1$ до $11,1 \pm 2,9$; $p=0,02$, соответственно). В группе комбинированной терапии кортизол слюны в 23.00 снизился с $12,7 \pm 6$ до $10,3 \pm 3,8$ без статистически значимой разницы ($p=0,15$). Статистически значимая динамика снижения АКТГ (рис. 1) с $59,6 \pm 32,3$ до $41,2 \pm 23,5$ пг/мл ($p=0,03$) и кортизола крови с $720,3 \pm 14,9$ до $461,8 \pm 168,8$ нмоль/л ($p=0,004$) наблюдалась в группе пасиреотида. В группах каберголина и комбинации двух препаратов наблюдалась только тенденция к снижению АКТГ с $71 \pm 45,3$ до $64,7 \pm 40,8$ пг/мл ($p=0,486$) и с $72,7 \pm 29,1$ до $62,6 \pm 24,4$ пг/мл ($p=0,325$), по снижению кортизола крови с $632,1 \pm 261$ до $560,8 \pm 203,6$ нмоль/л ($p=0,367$) и с $691,3 \pm 231$ до $579,6 \pm 222,2$ нмоль/л ($p=0,135$) соответственно.

Антипролиферативный эффект оценивался по динамике изменения объема аденомы гипофиза. Следует

Рис. 1. Динамика АКТГ на фоне проводимого лечения



напомнить, что все пациенты, участвовавшие в исследовании, были ранее прооперированы. Оценивались как размеры оставшейся после операции ткани, так и ее изменения на фоне терапии. Антипролиферативный эффект был достигнут во всех группах. Размер опухоли в первой группе перед терапией составлял 4 [2,2; 5,8], через 6 месяцев – 3,5 мм [2; 5] ($p=0,002$), во второй группе перед терапией 4,5 [3,1; 6,4], через 6 месяцев – 4 мм [3; 6] ($p=0,152$), в группе комбинированной

терапии объем аденомы не изменился: 4 [2,7; 7,5] до 4 [2; 6,5] мм ($p=0,04$) соответственно.

Для оценки безопасности проведен контроль показателей углеводного обмена и динамики секреторной активности β -клеток поджелудочной железы (табл. 3). Безопасность терапии в отношении функции почек и печени подтверждена во всех группах. Ни в одной группе не было получено отклонения показателей печеночных ферментов и функции почек.

Таблица 2. Динамика показателей активности эндогенного гиперкортицизма на фоне проводимого лечения

Параметры	Группа 1 (n=18)	Группа 2 (n=18)	Группа 3 (n=15)
Вес, кг	81 \pm 17	82,9 \pm 15	82,1 \pm 10,7
Вес через 6 месяцев, кг	77,4 \pm 16,3	81,2 \pm 15,5	77,7 \pm 10,6
p value	0,486	0,752	0,205
ИМТ, кг/м ²	30,1 \pm 6,4	30,3 \pm 4,2	31,1 \pm 4
ИМТ через 6 месяцев, кг/м ²	28,8 \pm 6,2	29,6 \pm 4,5	29,6 \pm 4,1
p value	0,59	0,68	0,33
СКМ, нмоль/сут	1206,2 \pm 724,8	834,6 \pm 506,6	709,6 \pm 238,3
СКМ через 6 месяцев, нмоль/сут	735,8 \pm 435,1	707,3 \pm 423,7	519,3 \pm 192,7
p value	0,0738	0,226	0,0295
АКТГ, пг/мл	59,6 \pm 32,3	71 \pm 45,3	72,7 \pm 29,1
АКТГ через 6 месяцев, пг/мл	41,2 \pm 23,5	64,7 \pm 40,8	62,6 \pm 24,4
p-value	0,029	0,486	0,325
Кортизол крови, нмоль/л	720,3 \pm 314,9	632,1 \pm 261	691,3 \pm 231
Кортизол крови через 6 месяцев, нмоль/л	461,8 \pm 168,8	560,8 \pm 203,6	579,6 \pm 222,2
p-value	0,00399	0,367	0,135
Кортизол слюны в 23.00, нмоль/л	15,9 \pm 4,5	14,1 \pm 4,1	12,7 \pm 6
Кортизол слюны в 23.00 через 6 месяцев, нмоль/л	10,9 \pm 4,3	11,1 \pm 2,9	10 \pm 3,8
p-value	0,00418	0,0191	0,152
Тестостерон, нмоль/л	1,8 \pm 1	2,3 \pm 1,3	1,8 \pm 0,8
Тестостерон через 6 месяцев, нмоль/л	1,2 \pm 0,6	2 \pm 1,1	1,4 \pm 0,6

Рис. 2. Динамика СКМ на фоне проводимого лечения

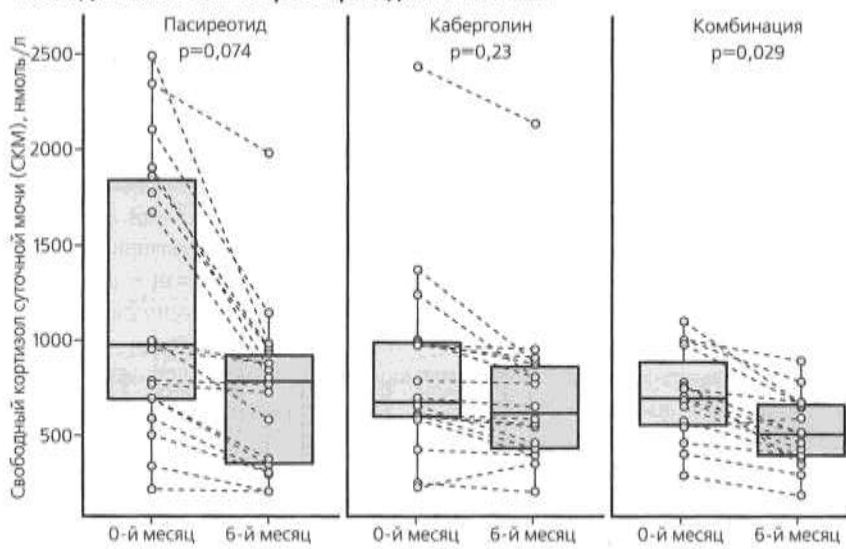
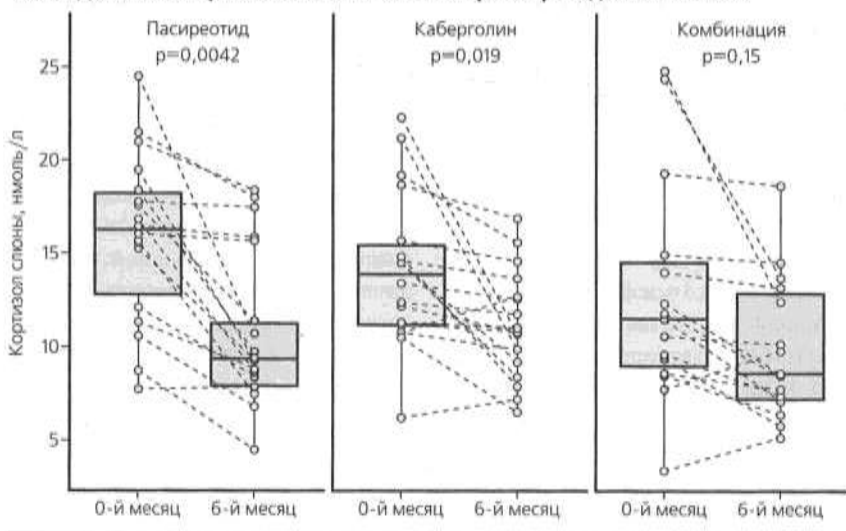


Рис. 3. Динамика кортизола слюны в 23.00 на фоне проводимого лечения



Статистически значимое снижение уровня инсулина с $16,8 \pm 12,6$ до $4,6 \pm 4,1$ мкМЕ/л ($p=0,00001$) и С-пептида с $4,9 \pm 2$ до $1,7 \pm 1,5$ нг/мл ($p=0,00003$; рис.

4) в группе пасиреотида закономерно привело к развитию гипергликемии в 78% случаев и впервые выявленному СД в 50% случаев. При этом отмече-

Таблица 3. Динамика показателей углеводного обмена на фоне проводимого лечения

Параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Инсулин, мкМЕ/л	$16,8 \pm 12,6$	$19,3 \pm 10,9$	$15,5 \pm 8,7$
Инсулин через 6 месяцев, мкМЕ/л	$4,6 \pm 4,1$	$17,2 \pm 7,6$	$10,4 \pm 6$
p-value	0,0000135	0,548	0,0591
С-пептид, нг/мл	$4,9 \pm 2$	$4,3 \pm 1,5$	$3,4 \pm 1,9$
С-пептид через 6 месяцев, нг/мл	$1,7 \pm 1,5$	$4,1 \pm 1,4$	$2,3 \pm 1,6$
p-value	0,00003	0,68	0,06
Глюкоза, ммоль/л	$5,6 \pm 1,4$	$5,7 \pm 1,2$	$6,2 \pm 1,3$
Глюкоза через 6 месяцев, ммоль/л	$8,3 \pm 1,9$	$5,8 \pm 0,8$	7 ± 1
p-value	0,0000711	0,506	0,0812
HbA _{1c} , %	$6,2 \pm 0,7$	$6,3 \pm 0,9$	$6,1 \pm 0,7$
HbA _{1c} через 6 месяцев, %	$8,6 \pm 1,8$	$6 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,8$
p-value	0,000366	0,31	0,1

но повышение уровня глюкозы плазмы натощак с $5,6 \pm 1,4$ до $8,3 \pm 1,9$ ммоль/л ($p=0,00007$) и гликированного гемоглобина через 6 месяцев с $6,2 \pm 0,7$ до $8,6 \pm 1,8\%$ ($p=0,0003$; рис. 5), что потребовало назначения двухкомпонентной сахароснижающей терапии. В группе каберголина нарушений углеводного обмена зафиксировано не было, что не противоречит доступным данным по применению препарата. В группе комбинированной терапии пасиреотидом и каберголином гипергликемия зафиксирована в 73% случаев, при этом СД развился в 40% случаев. Однако стоит обратить внимание на то, что изменение гликемии с $6,2 \pm 1,3$ ммоль/л до 7 ± 1 ($p=0,08$) и HbA_{1c} с $6,1 \pm 0,7$ до $6,6 \pm 0,8\%$ ($p=0,1$) нивелировано назначением сахароснижающей монотерапии (рис. 5).

При оценке нарушений ритма и сердечной проводимости удлинение интервала QTc в группе 1 составило $400,3 \pm 25,3$, в группе 2 – $422,9 \pm 29,2$, в группе 3 – $439,3 \pm 47,4$ мс. Удлинение интервала QTc зарегистрировано в группах пасиреотида и комбинированной терапии в 44 и 13% случаев соответственно. При приеме каберголина нарушений работы проводящей системы сердца не зафиксировано.

В группе пасиреотида развивались метеоризм в 66,7%, тошнота в 27,8%, диарея в 33,3% случаев. При приеме каберголина диспепсических явлений не отмечено. В группе комбинированной терапии распределение было следующим: метеоризм в 33%, тошнота в 40%, диарея в 20% случаев. Следует отметить краткосрочность данных проявлений, которые при назначении симптоматической терапии удавалось нивелировать в течение недели.

На фоне проводимого лечения появление камней в желчном пузыре было выявлено: при монотерапии пасиреотидом в 44,4% случаев, у пациентов на комбинированной терапии почти в 1,5 раза реже – в 26,67% ($p=0,004$) случаев, на каберголине не отмечалось.

Головная боль чаще развивалась в группе каберголина (50% случаев) по сравнению с пасиреотидом (33%) и комбинированной терапией (13%; $p=0,07$). Эпизоды ортостатической гипотензии наблюдались чаще всего в группе каберголина – у 44,4% пациентов, в группе

пасиреотида не отмечались; в группе комбинированной терапии у 26,7% пациентов ($p=0,87$). Аллергические реакции выявлены в 22, 11 и 13,1% случаев в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p=0,712$).

Статистически значимые различия отмечены в возникновении следующих нежелательных явлений и осложнений: впервые выявленные СД ($p=0,0007$), гипергликемия ($p=0,0000001$), ЖКБ ($p=0,004$), брадикардия ($p=0,001$), метеоризм ($p=0,00002$), тошнота ($p=0,007$), ортостатическая гипотония ($p=0,00302$).

При сравнении групп установлено, что статистически значимо чаще СД возник в группе пасиреотида – 50,00% (9) по сравнению с каберголином – 0,00% (0; $p=0,003$) и в группе комбинированной терапии – 40,00% (6) по сравнению с каберголином – 0,00% (0; $p=0,009$); различий между группами пасиреотида и комбинированной терапии отмечено не было ($p=0,7$). Гипергликемия отмечалась как нежелательное явление среди пациентов с уже имеющимся компенсированным СД на старте исследования. При сравнении групп отмечено, что статистически значимо чаще гипергликемия развивалась в группе пасиреотида – 77,78% (14) по сравнению с каберголином 0,00% (0; $p=0,000005$) и в группе комбинированной терапии – 73,33% (11; $p=0,000002$), при терапии каберголином гипергликемия как нежелательное явление не развивалась. Брадикардия чаще возникала в группе пасиреотида – 44,44% (8) по сравнению с каберголином – 0,00% (0; $p=0,009$), в группе комбинированной терапии брадикардия возникала в 13,33% (2) случаев и не достигала статистической значимости ($p=0,139$) по сравнению с пасиреотидом и каберголином ($p=0,199$).

ЖКБ чаще возникала в группе пасиреотида – 44,44% (8) по сравнению с каберголином – 0,00% (0; $p=0,009$), в группе комбинированной терапии ЖКБ встречалась у 26,67% (4) больных и ее частота не достигала статистической значимости по сравнению с каберголином ($p=0,07$) и пасиреотидом ($p=0,469$).

Обсуждение

Существует несколько потенциальных терапевтических целей для

Рис. 4. Динамика С-пептида на фоне проводимого лечения

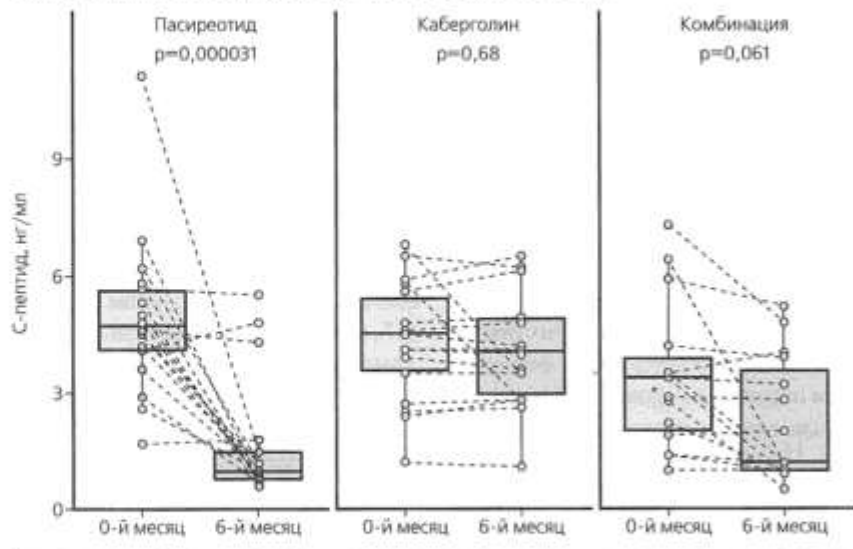
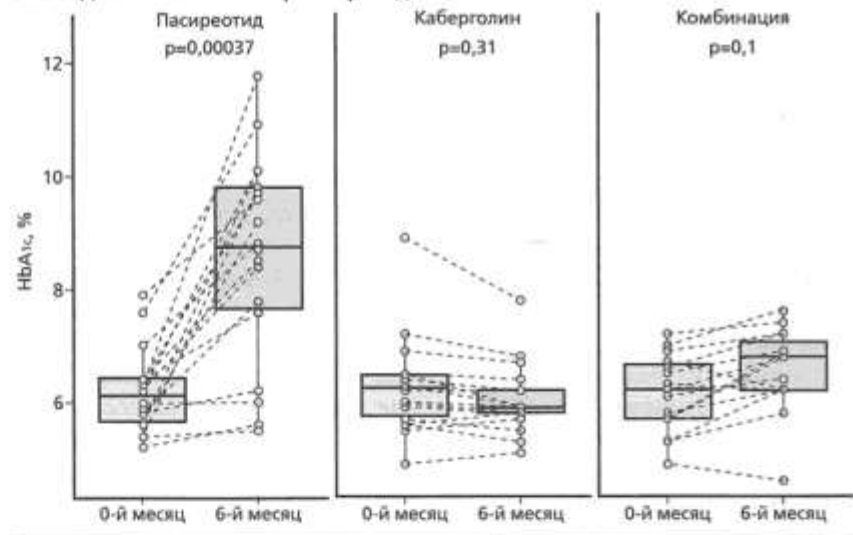


Рис. 5. Динамика HbA_{1c} на фоне проводимого лечения



лечения БИК [8, 13]. Недавние проспективные исследования продемонстрировали многообещающие возможности консервативного лечения [8, 13]. Медикаментозная терапия стала приобретать все большее значение в сфере лечения БИК, в основном из-за растущего числа доказательств эффективности и безопасности применяемых препаратов, что позволяет осуществлять персонализированный подход к ее лечению. Выделяют три основных направления лечения БИК в зависимости от уровня контроля [13, 14]. Лекарственные препараты представлены средствами, действующими непосредственно на гипофиз (пасиреотид и

каберголин), работающими на уровне надпочечников (ингибиторы стероидогенеза – кетоконазол, метирапон и митоган) и блокирующими глюкокортикоидные рецепторы в периферических тканях (мифепристон) [13, 14].

Основной целью лекарственной терапии на уровне надпочечников является блокирование стероидосинтеза, что обеспечивает прямой контроль над эндогенным гиперкортицизмом. Это наиболее распространенная группа лекарственных средств. Количество препаратов, действующих на пучковую зону коры надпочечников с целью снижения уровня кортизола, возрастает. Однако они не оказывают непосредственного влияния на

причину БИК и в большинстве случаев имеют ограниченное применение из-за серьезных побочных эффектов [13–15, 17]. Концепция периферической терапии БИК основана на постулате, что на фоне блокирования глюкокортикоидных рецепторов непосредственно в тканях-мишенях будут нивелироваться эффекты гиперкортицизма. Представителем этой группы является мифепристон – антагонист рецепторов глюкокортикоидов II типа. Мифепристон увеличивает секрецию АКТГ за счет отрицательной обратной связи, что делает бесполезным определение уровней АКТГ и кортизола с точки зрения биомониторинга [16]. Поскольку биохимический маркер эффективности лечения отсутствует, потенциальную надпочечниковую недостаточность необходимо оценивать по изменениям лишь клинических признаков. На текущий момент мифепристон одобрен только в США.

Наиболее патогенетически оправданными при БИК являются препараты, действующие на кортикотропному как причину развития заболевания. Таргетность терапии заключается в ингибировании секреции АКТГ и уменьшении объема опухолевой ткани [17, 18]. Доступные в настоящее время, эти препараты включают аналог соматостатина (пасиреотид) и агонист D₂-дофаминовых рецепторов (каберголин). Однонаправленность терапии достигается путем воздействия на специфические рецепторы аденомы. Иммуногистохимический анализ подтвердил экспрессию всех 5 подтипов D₂-дофаминовых рецепторов в передней доле гипофиза. В кортикотропинах выявляется наиболее выраженная экспрессия ССР₂ и ССР₅ с акцентом на 5-й подтип [13, 17, 18]. Подобно рецепторам соматостатина, рецепторы дофамина широко экспрессируются в нейроэндокринных тканях и аденомах гипофиза, в т.ч. в 80% кортикотропином. Чаще всего обнаруживаются D₁- и D₂-рецепторы, при этом большинство D₂-рецепторов ассоциировано с ингибирующим действием [19].

Комбинированная терапия представляет собой ценный, хотя и недостаточно изученный, вариант лечения БИК. В настоящее время ни один из методов лекарственного воздействия не облада-

ет 100%-ной эффективностью, поэтому синергия воздействий является логичным предложением для достижения биохимического контроля.

Назначение препаратов центрального типа действия ставит перед собой цель патогенетического влияния на развитие заболевания и клинических проявлений. Литературные данные неоднократно обсуждали эффективность монотерапии пасиреотидом (до 35–45%) [19] и каберголином (до 27%) [17–19]. Ограничениями при длительном применении терапии стали побочные эффекты, зарегистрированные при применении препаратов в максимальных дозах.

В нашем исследовании подтверждена эффективность как монотерапии пасиреотидом, так и комбинации двух препаратов центрального типа действия. При этом комбинированная терапия обеспечила многообещающие результаты при БИК. Комбинация каберголина и пасиреотида позволила добиваться нормализации СКМ и уменьшения симптомов гиперкортицизма в 67% случаев против 30% при монотерапии пасиреотидом и 22% при монотерапии каберголином. Снижение СКМ более чем на 50% за период наблюдения отмечен у 27% пациентов на пасиреотиде и в 14% случаев на фоне комбинированной терапии. Антипролиферативный эффект достигнут во всех группах. При этом статически значимый результат подтвержден в группе пасиреотида в виде уменьшения объема опухоли с 4 [2; 5,8] до 3,5 мм [2; 5] ($p=0,002$).

При оценке нежелательных явлений выявлены гипергликемия и СД в группах, получающих пасиреотид. Эти данные сопоставимы с литературными данными. В трех случаях манифестация неконтролируемого СД стала причиной отмены терапии. Однако отмена терапии по причине СД была отмечена только в группе монотерапии пасиреотидом. Не менее значимые результаты получены при оценке нарушений ритма и сердечной проводимости: удлинение интервала QTc зарегистрировано в группах пасиреотида и комбинированной терапии – в 44 и 13 % случаев соответственно, в группе каберголина нарушений ритма

выявлено не было. Наибольшую безопасность продемонстрировала монотерапия каберголином. Специфические нежелательные явления в данной группе были статистически значимо представлены проявлениями ортостатической гипотонии в 44% случаях. В нашем исследовании комбинированная терапия продемонстрировала значимую безопасность и переносимость. Полученные результаты продемонстрировали, что потенциально комбинация двух препаратов центрального типа действия позволяет достигать при БИК как антисекреторного, так и антипролиферативного эффекта (при более длительном применении). При этом комбинированная терапия позволяет использовать более низкие дозы каждого препарата, следовательно, снижает частоту побочных эффектов без потери терапевтической эффективности. В перспективе возможность более длительного применения комбинированной терапии позволит обеспечить достижение терапевтических целей и как держать под контролем клиническую активность эндогенного гиперкортицизма, так и продемонстрировать антипролиферативный эффект.

Выводы

1. Анализ эффективности различных вариантов медикаментозной терапии пациентов с БИК препаратами центрального типа действия продемонстрировал преимущество применения аналогов соматостатина в виде как монотерапии, так и комбинированного лечения.
2. Комбинированная терапия аналогами соматостатина и агонистами D₂-дофаминовых рецепторов имеет сопоставимую эффективность с монотерапией аналогами соматостатина по снижению активности эндогенного гиперкортицизма и антипролиферативному эффекту.
3. Анализ безопасности различных вариантов медикаментозной терапии пациентов с БИК препаратами центрального типа действия продемонстрировал преимущество агонистов D₂-дофаминовых рецепторов в виде как монотерапии, так и комбинированного лечения.

4. Подтверждена рациональность применения комбинированной терапии за счет сопоставимой эффективности в сочетании с большей безопасностью при лечении гиперкор-

тицизма. Это позволяет расширять показания для ее назначения в случае частичного ответа или непереносимости монотерапии пациентами с БИК на срок более 6 месяцев.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nieman L.K. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M33–38. Doi: 10.1530/EJE-15-0464.
- Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 64. [Marova E.I., Arapova S.D., Belaya Zh.E. and others. Itsenko-Cushing's disease: clinic, diagnosis, treatment. M.: GEOTAR-Media, 2012. P. 64. (In Russ.).]
- Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2015;61(2):55–77. [Melnichenko G.A., Dedov I.I., Belaya Zh.E., et al; Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy Endokrinologii.* 2015;61(2):55–77. (In Russ.).] Doi: 10.14341/probl201561255-77.
- Espinosa-de-Los-Monteros A.L., Sosa-Eroza E., Espinosa E., et al. Long-term outcome of the different treatment alternatives for recurrent and persistent cushing disease. *Endocr Pract.* 2017;23(7):759–67. Doi: 10.4158/EP171756.OR.
- Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Надеждина Е.Ю. Повторная транссфеноидальная аденомэктомия при рецидиве и персистирующем течении болезни Иценко-Кушинга. *Нейрохирургия.* 2014;2:49–53. [Grigor'ev A.Yu., Azizyan V.N., Ivashchenko O.V., Nadezhkina E.Yu. Repeated transsphenoidal adenectomy in relapse and persistent course of Itsenko-Cushing's disease. *Neirokhirurgiya.* 2014;2:49–53. (In Russ.).]
- Braun L.T., Rubinstein G., Zopp S., et al. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine.* 2020;70(2):218–31. Doi: 10.1007/s12020-020-02432-z.
- Марова Е.И., Манченко О.В., Воронцов А.В. и др. Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга без выявленной аденомы гипофиза. *Проблемы эндокринологии.* 2008;3:21–7. [Marova E.I., Manchenko O.V., Vorontsov A.V. et al. Experience of radiosurgical treatment of patients with Itsenko-Cushing's disease without detected pituitary adenoma. *Problemy endokrinologii.* 2008;3:21–7. (In Russ.).]
- Pivonello R., De Leo M., Cozzolino A., Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev.* 2015;36(4):385–486. Doi: 10.1210/er.2013-1048.
- Geer E.B., Shafiq I., Gordon M.B., et al. Biochemical control during long-term follow-up of 230 adult patients with cushing disease: a multicenter retrospective study. *Endocr Pract.* 2017;23(8):962–70. Doi: 10.4158/EP171787.OR.
- Esposito F., Dusick J.R., Cohan P., et al. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):7–13. Doi: 10.1210/jc.2005-1204.
- Petersenn S., Beckers A., Ferone D., et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(6):R227–39. Doi: 10.1530/EJE-14-0883.
- Lu L., Wan X., Xu Y., et al. Prognostic Factors for Recurrence in Pituitary Adenomas: Recent Progress and Future Directions. *Diagnostics (Basel, Switzerland).* 2022;12(4):977. Doi: 10.3390/diagnostics12040977.
- Feelders R.A., Newell-Price J., Pivonello R., et al. Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(4):300–12. Doi: 10.1016/S2213-8587(18)30155-4.
- Белая Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический WNT сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе. Дисс. докт. мед. наук. М., 2013. 293 с. [Belaya Zh.E. Early diagnosis of endogenous hypercortisolism. Canonical WNT signaling and changes in bone metabolism in glucocorticoid osteoporosis. *Diss. Doct. of Med. Sciences.* M., 2013. 293 p. (In Russ.).]
- Daniel E., Newell-Price J.D. Therapy of endocrine disease: steroidogenesis enzyme inhibitors in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(6):R263–80. Doi: 10.1530/EJE-14-1014.
- Fleseriu M., Biller B.M., Findling J.W., et al. SEISMIC Study Investigators. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):2039–49. Doi: 10.1210/jc.2011-3350.
- Tritos N.A., Biller B.M. Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. *Discov Med.* 2012;13(69):171–79.
- Patel Y.C. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol.* 1999;20(3):157–98. Doi: 10.1006/frne.1999.0183.
- de Bruin C., Feelders R.A., Lamberts S.W., Hofland L.J. Somatostatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's Syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10(2):91–102. Doi: 10.1007/s11154-008-9082-4.

Поступила / Received: 22.05.2022

Принята в печать / Accepted: 17.06.2022

Автор для связи: Анна Владимировна Андреева, врач-эндокринолог, зам. главного врача по терапевтической помощи, Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева ДЗМ, Москва, Россия; andreevaaw@gmail.com

Corresponding author: Anna V. Andreeva, Endocrinologist, Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, V.V. Veresaev City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; andreevaaw@gmail.com

ORCID:

А.В. Андреева (Anna V. Andreeva), <https://orcid.org/0000-0002-5097-3033>

М.Б. Анциферов (Mikhail B. Antsiferov), <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>

© О.Д. Гурьева, М.И. Савельева, Т.Т. Валиев, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.66-70>

Влияние фармакогенетических параметров на клинические варианты токсичности метотрексата при остром лимфобластном лейкозе у детей

О.Д. Гурьева¹, М.И. Савельева², Т.Т. Валиев^{1, 2}

¹ НИИ детской онкологии и гематологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Influence of pharmacogenetic parameters on clinical variants of methotrexate toxicity in acute lymphoblastic leukemia in children

O.D. Guryeva¹, M.I. Savelyeva², T.T. Valiev^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

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

Обоснование. Несмотря на значимые доказательства клинической эффективности современных протоколов лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, высокие дозы метотрексата как основного терапевтического агента демонстрируют значительную межличностную вариабельность лекарственной токсичности и исходов заболевания, обусловленных полиморфизмами генов-транспортеров лекарственных средств, и генов, ответственных за метаболизм цитостатиков, что делает фармакогенетические исследования весьма актуальными.

Цель исследования: оценить связь фармакогенетических показателей с основными видами токсичности метотрексата при лечении ОЛЛ у детей.

Методы. В исследование включены 67 детей с диагнозом ОЛЛ, получавших терапию по протоколам ALL IC-BFM 2002/2009 с использованием высокодозного метотрексата. Для оценки нежелательных реакций применялись лабораторные методы с использованием шкал токсичности NCI (CTCAE v5.0, 2018). Для исследования полиморфизмов генов ABCB1 и SLCO1B1 использован метод ПЦР в режиме реального времени. Материал исследования – периферическая кровь. Забор материала производился однократно независимо от сроков терапии метотрексатом. Для статистической обработки результатов использовалась программа SPSS Statistics 21.0. Анализ ассоциаций выполнен с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Критерии отбора SNPs были следующими: частота минорных аллелей >5%, гены, соответствовавшие равновесию Харди-Вайнберга (HWE), и наконец уровень доказательности ранее опубликованных исследований.

Результаты. Развитие инфекционных осложнений в постцитостатическом периоде на фоне миелотоксического агранулоцитоза значимо ассоциировано с полиморфизмами генов ABCB1 rs1128503 и SLCO1B1 T521C rs4149056, что коррелирует с данными мировой научной литературы.

Заключение. Определение полиморфизмов генов, обеспечивающих транспорт и метаболизм цитостатиков, т.е. фармакогенетические аспекты токсичности являются многообещающим и динамично развивающимся направлением клинической онкологии.

Ключевые слова: фармакогенетика, лекарственная токсичность, химиотерапия, метотрексат, острый лимфобластный лейкоз, дети

Для цитирования: Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Влияние фармакогенетических параметров на клинические варианты токсичности метотрексата при остром лимфобластном лейкозе у детей. Фарматека, 2022;29(7):66–70. doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.66-70

Background. Despite significant evidence of the clinical efficacy of modern protocols for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children, high doses of methotrexate as the main therapeutic agent demonstrate significant inter-individual variability in drug toxicity and disease outcomes due to polymorphisms of drug transporter genes and genes responsible for the metabolism of cytostatics, which makes pharmacogenetic studies highly relevant.

Objective. Evaluation of the relationship of pharmacogenetic parameters with the main types of methotrexate toxicity in the treatment of ALL in children.

Methods. The study included 67 children diagnosed with ALL treated according to the ALL IC-BFM 2002/2009 protocols using high-dose methotrexate. To assess adverse reactions, laboratory methods with NCI toxicity scales (CTCAE v5.0, 2018) were used. Real-time PCR was used to study the polymorphisms of the ABCB1 and SLCO1B1 genes. Peripheral blood samples were used as a research material. The samples was taken once, regardless of the duration of methotrexate therapy. SPSS Statistics 21.0 was used for statistical analysis of the results. Association analysis was performed using the χ^2 test and Fisher's exact test. The selection criteria for SNPs were as follows: a frequency of minor alleles >5%, genes that matched the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE), and finally the level of evidence from previously published studies.

Results. The development of infectious complications in the postcytostatic period against the background of myelotoxic agranulocytosis was significantly associated with polymorphisms of the ABCB1 rs1128503 and SLCO1B1 T521C rs4149056 genes, which correlates with the data of world scientific literature.

Conclusion. Determination of polymorphisms of genes that provide transport and metabolism of cytostatics, i.e., pharmacogenetic aspects of toxicity, is a promising and dynamically developing area of clinical oncology.

Keywords: pharmacogenetics, drug toxicity, chemotherapy, methotrexate, acute lymphoblastic leukemia, children

For citations: Guryeva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Influence of pharmacogenetic parameters on clinical variants of methotrexate toxicity in acute lymphoblastic leukemia in children. *Farmateka*. 2022;29(7):66–70. (In Russ.). doi: 10.18565/farmateka.2022.7.66-70

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – один из наиболее распространенных гемобластозов, на долю которого приходится около 30% онкологических заболеваний у детей во всем мире [1]. Несмотря на значительные успехи в лечении этого заболевания, излечения достигают 94% пациентов, 75% испытывают побочные эффекты, связанные с терапией, и 1–3% имеют летальные осложнения [2, 3]. Исследователи отмечают значительную межиндивидуальную вариабельность лекарственной токсичности и исходов заболевания, что определяет роль фармакогенетики в выявлении генетических полиморфизмов в генах-кандидатах (SNP) для оптимизации лечения ОЛЛ [4].

Метотрексат (MTX) – один из основных компонентов стандартизированных протоколов лечения ОЛЛ у детей ALL IC-BFM 2002/2009. В фазе консолидации ремиссии пациенты получают высокую дозу MTX (2000 или 5000 мг/м²), и после каждого введения оценивается его фармакокинетика [5]. Высокая концентрация MTX в плазме связана с токсичностью данной терапии. Ожидается, что улучшение исходов заболевания и снижение неблагоприятных эффектов и токсичности будут достигнуты путем поиска способа калибровки дозы MTX.

Результаты исследований, данные систематических обзоров [6–10] и мета-анализа [4] свидетельствуют о связи единственного гена *SLCO1B1*, влияющего на фармакокинетику MTX, полиморфизмы которого выявили геномные ассоциативные исследования (GWAS), что несколько удивительно, поскольку он экспрессируется исключительно в печени, а большая часть MTX выводится через почки [7]. Несмотря на это, entero-гепатическая циркуляция MTX игра-

ет существенную роль в элиминации MTX и реализации его токсических эффектов. Субстратами транспортера *SLCO1B1* (*OATP1B1*) являются эндогенные молекулы, такие как билирубин и эстрогены, а также лекарственные препараты, в частности статины и MTX. SNP, наиболее часто тестируемый на ассоциацию с фармакокинетическими показателями MTX, является rs4149056, который кодирует переход T521C, понижающий экспрессию белка-транспортера на поверхности клетки и вызывающий значительное снижение доставки MTX *in vitro* [23]. Этот вариант был связан со снижением клиренса MTX во многих опубликованных исследованиях [13–23]. Долгосрочные результаты лечения ОЛЛ были хуже у пациентов с генотипом *SLCO1B1* rs4149056 CC, чем у пациентов с TT или TC (5-летняя бессобытийная выживаемость [БСВ] 33,3±19,2% против 90,5±1,7%; $p < 0,001$). Регрессионный анализ Кокса выявил ассоциации минимальной остаточной болезни (MRD) на 33-й день (отношение рисков [ОР]=3,458; $p=0,002$), MRD на 78-й день (ОР=6,330; $p=0,001$), *SLCO1B1* rs4149056 (ОР=12,242; $p < 0,001$) и *SCL19A1* rs2838958 (ОР=2,324; $p=0,019$) с БСВ. Это показывает, что полиморфизмы в генах, кодирующих транспортеры MTX, существенно влияют на кинетику и ответ на терапию высокодозным MTX при детском ОЛЛ.

АТФ-связывающая кассета подсемейства В, член 1 (ген *ABCB1*), кодирует АТФ-зависимый насос для выведения лекарств, также называемый геном множественной лекарственной устойчивости, экспрессируется в клетках печени, почках и желудочно-кишечном тракте [6]. Ассоциация полиморфизмов в этом гене с фармакокинетикой MTX изучена в 5 рандомизиро-

ванных проспективных клинических исследованиях. Наиболее часто изучаемым SNP был rs1045642, в 4 исследованиях выявлено снижение клиренса MTX, связанное с аллелем rs1045642 [7–10], генотипы *ABCB1* rs1045642 СТ и ТТ имели статистически значимую корреляцию с БСВ ($p < 0,05$) [7], а в другом исследовании не было обнаружено ассоциации SNP с БСВ [11]. Кроме того, была выявлена статистически значимая ассоциация между нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов <500/мкл) и носителями вариантов аллелей *ABCB1* rs1045642 (ОР=5,174; 95% ДИ: 1,674; 15,989) и *ABCB1* rs1128503 (ОР=3,364; 95% ДИ: 1,257; 9,004) соответственно [18].

Следует отметить, что не было обнаружено связи между мукозитом полости рта и каким-либо полиморфизмом генов-транспортеров MTX [11].

Для выявления возможных ассоциаций вариантов генов *ABCB1* и *SLCO1B1* с фармакокинетикой MTX и токсичностью лечения в фазе консолидации ОЛЛ в российской популяции больных мы инициировали настоящее пилотное исследование.

Цель исследования

Оценить связь фармакогенетических показателей *ABCB1* (С3435Т rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs4148738), *SLCO1B1* T521C rs4149056 с основными видами токсичности метотрексата при лечении ОЛЛ у детей.

Методы

Дизайн исследования

Проведены ретро- и проспективный анализы базы данных пациентов детского возраста с ОЛЛ в рамках наблюдательного (когортного) одноцентрового исследования.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: дети (возраст от 7 месяцев до

18 лет) с ОЛЛ, получившие терапию препаратом МТХ в рекомендованных терапевтических дозировках согласно протоколам ALL IC-BFM 2002/2009 на базе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Критерии исключения: выраженная соматическая патология (печени, почек, сердечно-сосудистой и нервной систем), препятствующая проведению программной химиотерапии; психотическое состояние или тяжелое психическое заболевание в анамнезе (шизофрения, эпилепсия, биполярное расстройство и т.п.), способное влиять на согласие и возможность больного участвовать в исследовании; одновременный прием препаратов, влияющих на фармакокинетику и/или фармакодинамику МТХ (аспирин, пенициллины, пробеницид, тимидин, дазатиниб, иматиниб, омепразол).

Условия проведения

Поиск и набор участников исследования осуществлялись только среди пациентов, получавших терапию на базе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Период включения пациентов в исследование с 2016 по 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Для стратификации больных ОЛЛ на прогностические группы риска применены критерии протоколов ALL IC-BFM 2002/2009, доза МТХ зависела от прогностической группы риска (2000 мг/м² или 5000 мг/м²); для оценки побочных эффектов использована оценка состояния больного с помощью визуальных аналоговых шкал, а также лабораторных методов (общий и биохимический анализы крови) с использованием шкал токсичности NCI (CTCAE v5.0 2018 года); для исследования полиморфизмов генов *ABCB1* и *SLCO1B1* применен метод ПЦР в режиме реального времени. Забор материала (периферическая венозная кровь) проводился однократно независимо от сроков терапии МТХ.

Основной исход исследования

Истинная конечная точка исследования – ассоциации генов и нежелательных явлений 3–4-й ст., связанных с действием МТХ, которая рассчитывалась как доля пациентов с нежелательными явлениями от общего числа пациентов с определенным аллельным вариантом SNP, рассчитанным с помощью критерия χ^2 .

Анализ в подгруппах

Были сформированы подгруппы пациентов в зависимости от степеней тяжести гепатотоксичности (ГТ), гематологической токсичности (ГемТ), орофарингального мукозита (ОМ), инфекционных осложнений (ИО). Степени тяжести токсичности были объединены: 1-я, 2-я и клинически значимые 3–4-я ст. Сформированные подгруппы были сопоставимыми по возрастно-половому составу и группам риска ОЛЛ.

Методы регистрации исходов

Данные клинических, лабораторных и инструментальных исследований, свидетельствующие о ГТ, ГемТ, ОМ и ИО. Результаты ПЦР-исследований генов-транспортеров МТХ *ABCB1* и *SLCO1B1*.

Этическая экспертиза

Протокол лечения ALL IC-BFM-2002 является клинической рекомендацией Минздрава России. Протокол ALL IC-BFM-2009 широко применяется в странах Европы, Азии и Латинской Америки, утвержден на заседании Ученого совета и Протокольного комитета НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол анализа фармакогенетических параметров токсичности утвержден на заседании Протокольного комитета НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Нулевая гипотеза – предполагаемая частота нежелательных реакций 3–4-й ст. не ассоциирована с полиморфизмами генов *ABCB1* и *SLCO1B1*. Альтернативная гипотеза –

предполагаемая частота нежелательных реакций 3–4-й ст. ассоциирована с полиморфизмами генов *ABCB1* и *SLCO1B1*. Ошибка первого рода $\alpha < 0,05$, ошибка второго рода $\beta = 0,2$.

Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Для анализа ассоциаций применялись критерии χ^2 Пирсона, различия считались значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 21.0.

Результаты исследования

Участники исследования

Объектом исследования были пациенты детского возраста с впервые диагностированным ОЛЛ, результаты анализа ретро- и проспективной баз данных.

Основные результаты исследования

Были исследованы образцы периферической крови 67 пациентов мужского ($n=33$) и женского пола ($n=34$) в соотношении 1:1. Возрастные группы больных: <1 года – 1,5%, 1–3 лет – 16,4%, 4–5 – 28,4%, 6–12 – 22%, 13–18 – 14%. Преобладал В-линейный иммуноподвариант ОЛЛ – 74,6%, Т-линейный – 25,4%.

Среди частот полиморфизмов гена *SLCO1B1* T521C rs4149056 в исследуемой популяции чаще встречался ТТ – 80,6%, остальные варианты составили СС – 1,5% и ТС – 17,9%.

Среди частот полиморфизмов гена *ABCB1* C3435T rs1045642 преобладал вариант ТС – 41,8%, остальные составили: ТТ – 31,3% и СС – 26,9%. Из полиморфизмов rs1128503 преобладал СС – 41,8%, а варианты СТ, ТТ и ТС составили 31,3, 25,4 и 1,5% соответственно. Среди полиморфизмов rs2032582 преобладал GG (46,3%), а варианты GT и ТТ составили 25,4 и 28,4% соответственно. Полиморфизмы rs4148738 были представлены следующим образом: ТТ – 47,8%, СС – 29,9%, СТ – 20,9%, ТС – 1,5%.

Распределение частот степеней тяжести ГТ в исследуемой популяции составило: 1–2-й ст. – 44,8% и 3–4-й ст. – 55,2% пациентов. ГемТ 1–2-й ст. отмечена у 4,5%, 3–4-й – у 95,5% пациентов. ОМ 1–2-й ст. встречался у

31,3%, 3–4-й – у 68,7% больных. ИО 0–2-й ст. регистрировались в 68,7%, 3–5-й – в 31,3% случаев.

Оценка токсичности проводилась в постцитостатическом периоде, а взаимосвязь с полиморфизмами указанных генов оценена с помощью таблиц сопряженности: для *ABCB1* 3435T rs1045642 и ГТ $\chi^2=3,433$ ($p=0,180$), ГемТ – $\chi^2=0,107$ ($p=0,948$), ОМ – $\chi^2=3,104$ ($p=0,212$), ИО – $\chi^2=0,651$ ($p=0,722$). Для *ABCB1* rs1128503 и ГТ $\chi^2=2,690$ ($p=0,442$), ГемТ – $\chi^2=0,183$ ($p=0,980$), ОМ – $\chi^2=3,153$ ($p=0,369$), ИО – $\chi^2=8,43$ ($p=0,037$). Для *ABCB1* rs2032582 и ГТ $\chi^2=2,491$ ($p=0,288$), ГемТ – $\chi^2=0,219$ ($p=0,896$), ОМ – $\chi^2=1,206$ ($p=0,547$), ИО – $\chi^2=4,645$ ($p=0,098$). Для *ABCB1* rs4148738 и ГТ $\chi^2=2,583$ ($p=0,461$), ГемТ – $\chi^2=0,429$ ($p=0,934$), ОМ – $\chi^2=2,042$ ($p=0,564$), ИО – $\chi^2=5,738$ ($p=0,125$). Для *SLCO1B1* T521C rs4149056 и ГТ $\chi^2=3,380$ ($p=0,185$), ГемТ – $\chi^2=0,540$ ($p=0,764$), ОМ – $\chi^2=2,286$ ($p=0,319$), ИО – $\chi^2=7,364$ ($p=0,025$).

Таким образом, при анализе широкого спектра токсических проявлений при терапии МТХ отмечено, что развитие ИО при лечении ОЛЛ у детей значимо ассоциировано с полиморфизмами генов *ABCB1* rs1128503 и *SLCO1B1* T521C rs4149056.

Дополнительные результаты исследования

Снижение клиренса МТХ, следовательно, более выраженное воздействие МТХ на ткани потенциально ведут к повышенному риску МТХ-индуцированной токсичности, что требует назначения фолината кальция в более высоких дозах. Кроме того, снижение функции белков – транспортеров МТХ или ферментов фолатного пути может повышать внутрикле-

точную персистенцию МТХ независимо от уровня МТХ в плазме и таким образом приводить к повышению токсичности препарата, несмотря на нормальный системный клиренс МТХ [4].

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Развитие ИО в постцитостатическом периоде на фоне миелотоксического агранулоцитоза значимо ассоциировано с полиморфизмами генов *ABCB1* rs1128503 и *SLCO1B1* T521C rs4149056.

Таким образом, нулевая гипотеза отвергнута лишь в контексте развития ИО в исследуемой популяции.

Обсуждение основного результата исследования

Как было указано в разделе «Введение», данные мировой научной литературы свидетельствуют о том, что была обнаружена статистически значимая ассоциация между нейтропенией 4-й ст. и носителями вариантов аллелей *ABCB1* rs1128503 [18], что подтвердило и наше исследование. Остальные ассоциации токсичностей и полиморфизмов не были подтверждены, что также не противоречит данным зарубежных источников.

Ограничения исследования

Приведены результаты промежуточного анализа, которые не позволили продемонстрировать статистическую значимость ассоциации между всеми исследуемыми признаками (вариантами токсичности) по причине малочисленности выборки, невозможности предварительного расчета выборки ввиду недостаточного количества литературных данных по каждому из исследуемых полиморфизмов генов, ответственных за фармакологический ответ МТХ. Необходимо

применение более сложных методов статистической обработки данных и проведение комплексного анализа генетических полиморфизмов и их роли в развитии нежелательных лекарственных реакций МТХ у детей с ОЛЛ. Как было отмечено, исследование будет продолжено с целью получения окончательных результатов.

Заключение

Настоящее исследование подтверждает целесообразность дальнейшего изучения полиморфизмов генов, обеспечивающих транспорт и метаболизм МТХ, поскольку исследования дополнительных геномных и клинических данных позволят помочь врачам прогнозировать и своевременно профилактировать побочные эффекты терапии.

Вклад авторов. О.Д. Гурьева, М.И. Савельева, Т.Т. Валиев – разработка концепции и дизайна, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

Contribution of authors. O.D. Gurieva, M.I. Savelyeva, T.T. Valiev – concept and design development, article writing, review of publications on the topic of the article, data collection and analysis, scientific editing of the article, final approval of the manuscript.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Demidowicz E., Pogorzala M., Lecka M, et al. Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress. *Anticancer Res* 2019;39(9):5203–207. Doi: 10.21873/anticancer.1371.
- Kotur N., Lazić J., Ristivojević B, et al. Pharmacogenomic Markers of Methotrexate Response in the Consolidation Phase of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. *Genes* (Basel). 2020 Apr 24;11(4):468. Doi: 10.3390/genes110404687.
- Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Тупицын Н.Н. Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;7(2):15–22. [Shervashidze M.A., Valiev T.T., Tupitsyn N.N. Prospects for evaluation of the minimal residual disease in the post-induction period in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*=Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2020;7(2):15–22. (In Russ.). Doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-15-22.
- Taylor Z.L., Vang J., Lopez-Lopez E, et al. Systematic Review of Pharmacogenetic Factors That Influence

- High-Dose Methotrexate Pharmacokinetics in Pediatric Malignancies. *Cancers*. 2021; 13(11):2837. Doi: 10.3390/cancers13112837.
5. ALL IC-BFM 2009. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia Final Version of Therapy Protocol from August-14-2009. Available online: http://www.bialaczka.org/wpcontent/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf
 6. Uhlen M., Fagerberg L., Hallström B.M., et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347(6220):1260419. Doi: 10.1126/science.1260419.
 7. Esmaili M.A., Kazemi A., Faranoush M, et al. Polymorphisms within methotrexate pathway genes: Relationship between plasma methotrexate levels, toxicity experienced and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Basic Med Sci*. 2020 Jun;23(6):800–9. Doi: 10.22038/ijbms.2020.41754.9858.
 8. Lopez-Lopez E., Martin-Guerrero I., Ballesteros J., et al. Polymorphisms of the SLCO1B1 gene predict methotrexate-related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4):612–19. doi: 10.1002/pbc.23074.
 9. Cheng Y., Chen M.H., Zhuang Q., et al. Genetic factors involved in delayed methotrexate elimination in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(5):e28858. Doi: 10.1002/pbc.28858.
 10. Zgheib N.K., Akra-Ismail M., Aridi C., et al. Genetic polymorphisms in candidate genes predict increased toxicity with methotrexate therapy in Lebanese children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(8):387–96. Doi: 10.1097/FPC.0000000000000069.
 11. Liu S.G., Gao C., Zhang R.D., et al. Polymorphisms in methotrexate transporters and their relationship to plasma methotrexate levels, toxicity of high-dose methotrexate, and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*. 2017;8(23):37761–72. Doi: 10.18632/oncotarget.17781.
 12. Ramsey L.B., Panetta J.C., Smith C., et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLCO1B1. *Blood*. 2013;121(6):898–904. Doi: 10.1182/blood-2012-08-452839.
 13. Csordas K., Lautner-Csorba O., Semsei A.F., et al. Associations of novel genetic variations in the folate-related and ARID5B genes with the pharmacokinetics and toxicity of high-dose methotrexate in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2014;166(3):410–20. Doi: 10.1111/bjh.12886.
 14. Cheng Y., Chen M.H., Zhuang Q., et al. Genetic factors involved in delayed methotrexate elimination in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(5):e28858. Doi: 10.1002/pbc.28858.
 15. Den Hoed M.A., Lopez-Lopez E., te Winkel M.L., et al. Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(3):248–54. Doi: 10.1038/tj.2014.63.
 16. Razali R.H., Noorizhab M.N.F., Jamari H., et al. Association of ABC22 with levels and toxicity of methotrexate in Malaysian Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Pediatr Hematol Oncol*. 2020;37(3):185–97. Doi: 10.1080/08880018.2019.1705949.
 17. Radtke S., Zolk O., Renner B., et al. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013;121(26):5145–53. Doi:10.1182/blood-2013-01-480335.
 18. Zgheib N.K., Akra-Ismail M., Aridi C., et al. Genetic polymorphisms in candidate genes predict increased toxicity with methotrexate therapy in Lebanese children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(8):387–96. Doi: 10.1097/FPC.0000000000000069.
 19. Liu S.G., Gao C., Zhang R.D., et al. Polymorphisms in methotrexate transporters and their relationship to plasma methotrexate levels, toxicity of high-dose methotrexate, and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*. 2017;8(23):37761–72. Doi: 10.18632/oncotarget.17781.
 20. Trevino L.R., Shimasaki N., Yang W., et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5972–78. Doi: 10.1200/JCO.2008.20.4156.
 21. Ramsey L.B., Bruun G.H., Yang W., et al. Rare versus common variants in pharmacogenetics: SLCO1B1 variation and methotrexate disposition. *Genome Res*. 2012;22(1):1–8. Doi: 10.1101/gr.129668.111.
 22. Fukushima H., Fukushima T., Sakai A., et al. Polymorphisms of MTHFR Associated with Higher Relapse/Death Ratio and Delayed Weekly MTX Administration in Pediatric Lymphoid Malignancies. *Leuk. Res. Treat*. 2013;2013:23852. Doi: 10.1155/2013/238528.
 23. Li J., Wang X.R., Zhai X.W., et al. Association of SLCO1B1 gene polymorphisms with toxicity response of high dose methotrexate chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):6109–13.

Получена / Received: 25.05.2022

Принята в печать / Accepted: 20.06.2022

Автор для связи: Оксана Дмитриевна Гурьева, врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия; swimmer96ok@gmail.com
Corresponding author: Oksana D. Gurieva, Pediatric Oncologist, Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastoses) № 1, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia; swimmer96ok@gmail.com

ORCID:

О.Д. Гурьева (O.D. Gurieva), <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

М.И. Савельева (M.I. Savelieva), <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Т.Т. Валиев (T.T. Valiev), <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

© И.В. Поддубная, Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.71-77>

Гиперплазия тимуса после лекарственной терапии лимфом: роль ПЭТ/КТ

И.В. Поддубная¹, Н.А. Огнерубов², Т.С. Антипова³

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

² Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, Тамбов, Россия

³ ООО Центр ядерной медицины «Центр ПЭТ Технологии», Тамбов, Россия

Thymus hyperplasia after lymphoma drug therapy: the role of PET/CT

I.V. Poddubnaya¹, N.A. Ognerubov², T.S. Antipova³

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² G.R. Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia

³ Center for Nuclear Medicine "Center for PET Technology", Tambov, Russia

Обоснование. Тимус является лимфоидным органом, где синтезируются зрелые и наивные Т-лимфоциты. Ряд факторов (возраст, стресс, токсическое воздействие, включая химиотерапию, лучевую терапию, операции, гормонотерапию и др.) может приводить к нарушению его структуры и функциональной активности у онкологических больных. Это проявляется в виде гиперплазии, которая может трактоваться как остаточная опухоль, или возврат заболевания. Ввиду пластичности вилочковой железы этот процесс имеет обратимый характер.

Цель исследования: оценить роль ПЭТ/КТ в диагностике гиперплазии тимуса после лекарственной терапии лимфом.

Методы. Нами проведен ретроспективный анализ результатов ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой у 103 больных обоего пола с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами II–III стадий после лекарственного лечения за 2018–2020 гг. ПЭТ/КТ-сканирование выполнялось на томографе Optima PET/CT 560 (GE) на различных этапах лечения и наблюдения.

Результаты. Гиперплазия тимуса выявлена у 10 (9,7%) пациентов в возрастной группе от 26 до 56 лет, медиана – 35,7 года. Подавляющее большинство пациентов были возрастной категории до 40 лет – 8/80%, среди них женщин – 9 и 1 мужчина. Лимфома Ходжкина наблюдалась у 7 пациентов, неходжкинская лимфома – в 3 случаях. Больным проводилась полихимиотерапия по схемам BEACOPP при лимфоме Ходжкина или иммунохимиотерапия R-CHOP при неходжкинских лимфомах. Гиперплазия тимуса выявлена, по данным ПЭТ/КТ, через 5–12 месяцев (в среднем – 8,4 месяца) после получения полной клинико-метаболической ремиссии. Коэффициент стандартизированного максимального накопления SUVmax колебался от 1,98 до 3,28; медиана – 2,52. Пациенты прослежены в среднем на протяжении 26 месяцев, признаков возврата заболевания выявлено не было.

Заключение. Гиперплазия тимуса у больных лимфомами после эффективной лекарственной терапии наблюдалась в 9,7% случаев. Для нее характерно появление объемного образования в передне-верхнем средостении, имеющего треугольную форму, обращенную вершиной к грудице, неоднородной или мягкотканной структуры с фиксацией 18F-фтордезоксиглюкозы. Медиана SUVmax при этом составила 2,52. Гиперплазия развивается спустя в среднем 8,4 месяца по завершении терапии. ПЭТ/КТ считается методом выбора дифференциальной диагностики гиперплазии вилочковой железы и исключения прогрессирования опухолевого процесса.

Ключевые слова: лимфома, химиотерапия, гиперплазия тимуса, диагностика, ПЭТ/КТ

Для цитирования: Поддубная И.В., Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Гиперплазия тимуса после лекарственной терапии лимфом: роль ПЭТ/КТ. Фарматека. 2022;29(7):71–77. doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.71-77

Background. The thymus is a lymphoid organ where mature and naive T-lymphocytes are synthesized. A number of factors (age, stress, toxic effects, including chemotherapy, radiation therapy, surgery, hormone therapy, etc.) can lead to a violation of its structure and functional activity in cancer patients. This manifests itself in the form of hyperplasia, which can be interpreted as a residual tumor, or a recurrence of the disease. Due to the plasticity of the thymus, this process is reversible.

Objective. Evaluation of the role of PET/CT in the diagnosis of thymic hyperplasia after drug therapy for lymphomas.

Methods. We performed a retrospective analysis of the results of PET/CT with 18F-fluorodeoxyglucose in 103 patients with stage II–III Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma after drug treatment for 2018–2020. PET/CT scanning was performed on an Optima PET/CT 560 (GE) tomograph at various stages of treatment and follow-up.

Results. Thymus hyperplasia was detected in 10 patients (9.7%) in the age group from 26 to 56 years, the median was 35.7 years. The vast majority of patients were under the age of 40 years – 8/80%, among them 9 women and 1 man. Hodgkin's lymphoma was observed in 7 patients, non-Hodgkin's lymphoma – in 3 cases. Patients underwent polychemotherapy according to BEACOPP schemes for Hodgkin's lymphoma or R-CHOP immunochemotherapy for non-Hodgkin's lymphomas. Thymus hyperplasia was detected, according to PET/CT data, 5–12 months (on average 8.4 months) after complete clinical and metabolic remission. The maximum standardized uptake value SUVmax ranged from 1.98 to 3.28; median – 2.52. Patients were followed-up for an average of 26 months, with no signs of recurrence of the disease.

Conclusion. Thymus hyperplasia after effective drug therapy in patients with lymphomas was observed in 9.7% of cases. It was characterized by the appearance of a volumetric formation in the anterior superior mediastinum, which had a triangular shape, the apex facing the sternum, a heterogeneous or soft tissue structure with fixation of 18F-fluorodeoxyglucose. The median SUVmax was 2.52. Hyperplasia developed after an average of 8.4 months after completion of therapy. PET/CT is considered the method of choice for the differential diagnosis of thymus hyperplasia and the exclusion of the progression of the tumor process.

Keywords: lymphoma, chemotherapy, thymus hyperplasia, diagnostics, PET/CT

For citations: Poddubnaya I.V., Ognerubov N.A., Antipova T.S. Thymus hyperplasia after lymphoma drug therapy: the role of PET/CT. *Farmateka*. 2022;29(7):71–77. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.71–77

Введение

Вилочковая железа (ВЖ) достигает максимальной массы в период полового созревания, после чего с возрастом происходят инволютивные изменения в виде сокращения плотной и корковой ткани, что снижает тимопоэтическую продуктивность. У лиц старше 40 лет ВЖ обычно представлена жировой тканью, но выработка Т-клеток сохраняется [1]. Наряду с этим острые стрессовые факторы, такие как химиотерапия (ХТ), радиотерапия, операции, острые воспалительные заболевания, трансплантация стволовых клеток, ожоговые повреждения кожи, могут вызывать структурную перестройку ткани ВЖ и нарушения функциональной активности. По данным P.L. Choyke (1987), гипоплазия ВЖ наблюдается более чем у 90% молодых людей в возрастном диапазоне 2–35 лет, средний возраст – 17 лет, получающих ХТ по поводу злокачественных образований [2].

Так, Dao-Ping Sun et al. (2016) показали значительное снижение в периферической крови уровня CD4⁺-клеток и Т-регуляторных лимфоцитов у 54 пациентов с В-клеточной лимфомой по окончании ХТ. Эти показатели восстанавливались до исходного уровня и выше через 9 месяцев по завершении полихимиотерапии [3].

После прекращения токсического воздействия противоопухолевой терапии у 10–25% больных происходит диффузное увеличение: гиперплазия тимуса без изменения формы и гистологического строения [4].

Впервые гиперплазия тимуса после ХТ была описана в 1983 г. и представляет, вероятно, иммунологический феномен, который может свидетельствовать о восстановлении иммунитета [5].

В литературе есть сообщения, что у пациентов с развивающейся гиперплазией ВЖ после ХТ происходит более быстрое восстановление функции тимуса [6, 7].

Частота встречаемости гиперплазии ВЖ зависит прежде всего от возраста. Так, у детей и подростков гиперплазия тимуса наблюдается в 25% случаев, что подтверждает высокую пластичность тимуса у этих пациентов [2, 8, 9].

Феномен гиперплазии тимуса у взрослых описан редко [10].

В исследовании Dao-Ping Sun et al. (2016) наблюдали гипоплазию тимуса у 30% взрослых (при медиане возраста 35 лет), а гиперплазия отмечалась в 37% случаев, в то время как у лиц старше 60 лет она не встречалась [3].

Другие авторы отмечали гиперплазию тимуса по окончании лечения у 63% взрослых пациентов, средний возраст – 30 лет, при диапазоне 18–49 лет и в то же время отсутствие ее у пожилых исследуемых. Они считают, что ВЖ способна к регенерации по крайней мере до среднего возраста, внося существенный вклад в восстановление периферических Т-лимфоцитов после ХТ [11].

Реактивная гиперплазия тимуса после ХТ у больных лимфомами сопровождается диффузным увеличением жировой и лимфоидной ткани железы, которая ошибочно может быть принята за рецидив или остаточную опухоль. Такая ситуация сопровождается выполнением необоснованных диагностических и лечебных опций, включая тимэктомию [3, 12, 13].

Для дифференциальной диагностики образований в средостении применяют рентгеновскую компьютерную, магнитно-резонансную томографию и гибридные технологии – ПЭТ/КТ [13, 14].

Bala Basak Oven Ustaalioglu et al. (2011) приводят результаты ретроспективного анализа компьютерных томограмм у 140 пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и неходжкинскими лимфомами. Всем больным проведена комбинированная химиотерапия по схеме ABVD при ЛХ и R-CHOP при неходжкинских лимфомах. В 5 (3,6%) случаях (ЛХ – 4, неходжкинская лимфома – 1 пациент) по окончании лечения и достижения полной клинической ремиссии выявлены дополнительные образования в передне-верхнем средостении. Время до диагностики в среднем составило 4 месяца, диапазон – 3–6 месяцев. Средний возраст пациентов составил 23 года, возрастной диапазон – 18–47 лет. Ни в одном случае симптомов возврата опухолевого процесса не было.

С целью уточнения характера выявленного образования в средостении больным выполнялась ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой. У всех пациентов была выявлена гиперплазия тимуса. Характерным признаком, свидетельствующим о гиперплазии ВЖ, является наличие образования в виде V-образной инвертированной формы с диффузным накоплением радиофармпрепарата. SUVmax колебался от 4,0 до 5,5 [12, 15].

Цель исследования: оценить роль ПЭТ/КТ в диагностике гиперплазии тимуса после лекарственной терапии больных лимфомой.

Методы

Нами проведен ретроспективный анализ результатов ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой 103 пациентов с ЛХ и неходжкинскими лимфомами I–III стадий по окончании эффективной ХТ по схемам BEACOPP и R-CHOP.

Возраст больных колебался от 20 до 58 лет, медиана – 36,8 года. Гиперплазия тимуса выявлена у 10 пациентов, что составило 9,7%. Возраст колебался от 26 до 56 лет (медиана – 35,7 года).

Наибольшее число пациентов с гиперплазией ВЖ (8 из 10 – 80%) наблюдалось в возрастной группе до 40 лет; 4 пациента были в возрастном диапазоне от 24 до 29 лет (медиана – 26,8 года); аналогичное количество наблюдалось в возрастной когорте от 34 до 39 лет при медиане возраста 36,3 года. И только одна пациентка была в возрасте 56 лет. Таким образом, полученные нами результаты дают основание говорить о тенденции развития гиперплазии тимуса по окончании ХТ при лимфомах у больных в возрасте до 40 лет.

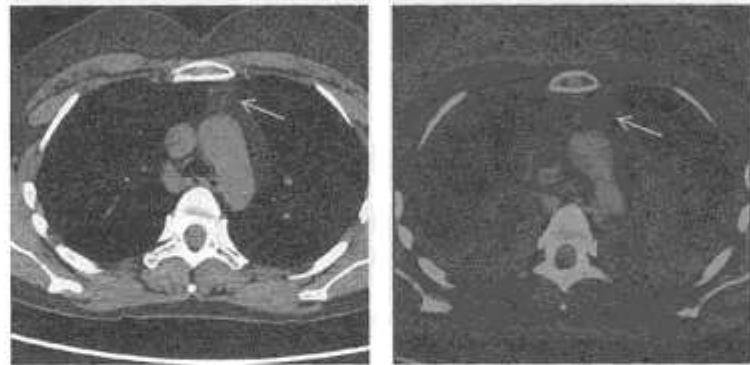
Среди пациентов с гиперплазией тимуса было 9 женщин и 1 мужчина.

Гиперплазия тимуса наблюдалась у семи пациентов с ЛХ и в трех наблюдениях при неходжкинских лимфомах. По гистологическому строению классическая ЛХ с нодулярным склерозом диагностирована у четырех пациентов, смешанно-клеточный вариант – в трех случаях. Неходжкинские лимфомы были представлены диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Исходная распространенность процесса соответствовала II–III стадиям (табл. 1). Пациентам с ЛХ проводили 6 циклов ХТ по схеме BEACOPP, при неходжкинской лимфоме – 6 циклов R-CHOP.

ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой проводилась больным на этапе стадирования каждые 2 цикла на протяжении лечения с оценкой метаболической активности к моменту окончания лечения; затем в процессе динамического наблюдения на протяжении 3–12 месяцев ПЭТ/КТ выполнялась каждые 3–4 месяца. Согласно полученным данным, диагностический диапазон при развитии гиперплазии тимуса колебался от 5 до 12 месяцев, медиана составила 8,4 месяца (табл. 2).

По результатам ПЭТ/КТ, гиперплазия тимуса сопровождается появлением дополнительной ткани в передне-верхнем средостении треугольной формы, обращенной вершиной к грудине. Контуры его ровные, струк-

Рис. 1. Пациентка В. Исследование до начала лечения. На аксиальной КТ и совмещенной ПЭТ/КТ-проекциях новообразований в переднем средостении не определяется



тура, как правило, неоднородная за счет чередования плотности жира и мягких тканей. По нашим данным, неоднородный характер наблюдался в подавляющем большинстве случаев – у 8 пациентов и только у 2 выявлена мягкотканная структура гиперплазированного тимуса.

Метаболическая активность при гиперплазии тимуса имеет диффузный характер фиксации 18F-фтордезоксиглюкозы. Величина стандартизированного коэффициента максимального накопления SUVmax колебалась от 1,98 до 3,28, медиана составила 2,52 (табл. 2).

Ниже приводим ряд клинических наблюдений по диагностике гиперплазии тимуса с помощью ПЭТ/КТ.

Клинический случай 1

Пациентка В. 36 лет. Диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома, стадия – IIIВ. Проведено 6 циклов R-CHOP.

Длительность наблюдения – 26 месяцев. По данным динамического наблюдения признаков прогрессирования заболевания нет (рис. 1, 2).

Клинический случай 2

Пациентка Б. 40 лет. Диагноз: классическая ЛХ, нодулярный склероз, стадия – IIIА. Проведено 6 циклов ХТ по схеме BEACOPP.

Длительность наблюдения – 22 месяца. По данным динамического наблюдения, признаков прогрессирования заболевания нет (рис. 3, 4).

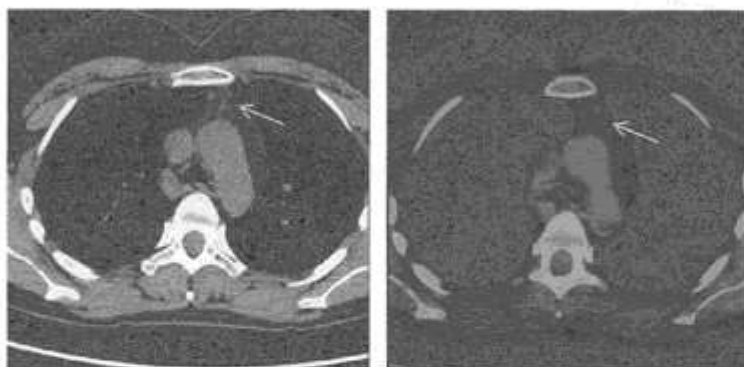
Таблица 1. Распределение больных гиперплазией тимуса по стадиям, n=10

Стадия	Лимфома Ходжкина, n=7	Неходжкинская лимфома, n=3
IIА	1	-
IIВ	2	1
IIIА	2	1
IIIВ	2	1

Таблица 2. Признаки гиперплазии тимуса по данным ПЭТ/КТ, n=10

Параметры	Частота, абс.
Наличие объемного образования в передне-верхнем средостении	10
Структура:	
- неоднородная	8
- мягкотканная	2
Форма образования в виде треугольника, вершиной направленной к грудине	10
Коэффициент стандартизированного поглощения 18F-фтордезоксиглюкозы SUVmax:	
- диапазон	1,98–3,28
- медиана	2,52
Время диагностики, месяцы:	
- диапазон	5–12
- медиана	8,4

Рис. 2. Пациентка В. Исследование через 6 месяцев по окончании лечения. Сохраняется состояние полной клинической ремиссии



На аксиальной КТ и совмещенной ПЭТ/КТ-проекциях в переднем средостении определяется неинтенсивное неоднородное уплотнение треугольной формы с диффузной фиксацией РФП SUVmax 2,16. Заключение: гиперплазия тимуса.

Рис. 3. Пациентка Б. Исследование до начала лечения. На аксиальной КТ и совмещенной ПЭТ/КТ-проекциях новообразований в переднем средостении не определяется, структура его дифференцируется

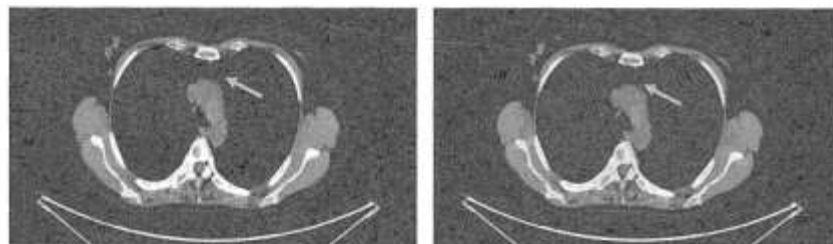
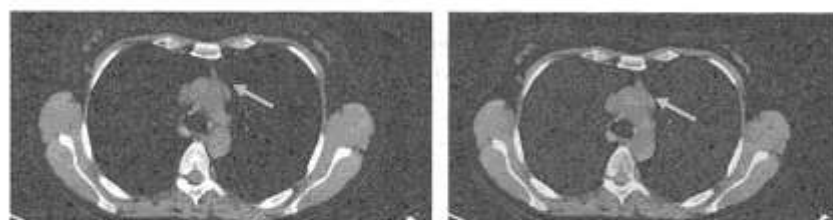


Рис. 4. Пациентка Б. Исследование через 6 месяцев по окончании лечения. Сохраняется состояние полной клинической ремиссии



На аксиальной КТ и совмещенной ПЭТ/КТ-проекциях отмечается увеличение плотности клетчатки переднего средостения размером 31×10 мм с диффузной фиксацией РФП SUVmax 2,15. Заключение: гиперплазия тимуса.

Клинический случай 3

Пациентка Н. 51 года. Диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома, стадия – IIIA. Проведено 6 циклов R-CHOP.

Длительность наблюдения – 24 месяца. По данным динамического наблюдения, признаков прогрессирования заболевания нет (рис. 5, 6).

Обсуждение

Реактивная гиперплазия тимуса, возникающая во время клинической ремиссии после лекарственного лечения больных лимфомами, сопровождается диффузным его увеличением в виде появления образования в передне-верхнем средостении.

Наличие дополнительного образования в этой области у больных, получивших лекарственное лечение по поводу лимфом, представляет определенную диагностическую дилемму. Прежде всего это может быть расценено как возврат заболевания, но должно быть убедительно подтверждено. Решение этой клинической ситуации нестандартное. Одни авторы предлагают тщательное динамическое наблюдение [16], другие – хирургические вмешательства с целью морфологического уточнения диагноза [14, 13]. Основанием для констатации развития гиперплазии ВЖ служат отсутствие признаков прогрессирования основного заболевания по данным полного обследования при динамическом наблюдении, наличие характерных ПЭТ/КТ-свойств вновь выявленного образования в передне-верхнем средостении в сочетании с умеренным повышением поглощения радиофармпрепарата.

В литературе описаны случаи гиперплазии тимуса, в основном развивающиеся при лимфомах, а также при раке молочной железы, саркомах, опухолях яичка [17]. Частота наблюдений ее раз-

Таблица 3. Диагностические возможности РКТ и МРТ при гиперплазии тимуса (Hao-Ran Li et al., 2019, с изм.)

	РКТ		МРТ	
	кол-во наблюдений	% правильного диагноза	кол-во наблюдений	% правильного диагноза
Тимома	99	77,78	139	88,13
Карцинома тимуса	12	37,50	15	30
Тимическая киста	22	61,36	12	70,83
Гиперплазия тимуса	75	80,4	95	97,89
Лимфома	25	66	47	48,94

лична. Чаще всего она наблюдается у лиц молодого возраста. Существует мнение, согласно которому повышенная метаболическая активность тимуса может свидетельствовать о восстановлении его функциональной активности.

C.J. Langer et al. выявили гиперплазию тимуса у 21 больного после ХТ ЛХ. Медиана возраста составила 23 года (возрастной диапазон: 8–40 лет) [18].

T.L. Lin et al. в 2009 г. описали гиперплазию тимуса у 10 пациентов после лечения по поводу ЛХ в возрасте 2–31 года, при этом образование в средостении было выявлено через 6–12 месяцев [19]. Срок развития гиперплазии тимуса, по данным различных авторов, колеблется от 3 до 12 месяцев [13, 14].

Мы наблюдали 10 (9,7%) пациентов с гиперплазией тимуса в возрастном диапазоне 26–56 лет и при медиане 35,7 года. Подавляющее (8 из 10) большинство из них было в возрасте до 40 лет. Среднее время для диагностики составило 8,4 месяца при диапазоне колебаний от 5 до 12 месяцев.

В литературе имеются сообщения о дифференциальной диагностике опухолевых образований в передне-верхнем средостении с применением различных методов медицинской визуализации: рентгеновская компьютерная, магнитно-резонансная томографии и ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой [8, 20].

В 2019 г. Hao-Ran Li et al. опубликовали результаты сравнительного анализа данных литературы с 2009 по 2018 г. о роли КТ и МРТ в диагностике новообразований тимуса. Всего были обследованы 253 больных с использованием КТ и 340 пациентов с применением МРТ. Среди различной патологии у 75 была гиперплазия тимуса.

Авторы показали, что диагностическая чувствительность РКТ и МРТ составила 100%, специфичность – 75 и 80% соответственно. При этом процент правильной постановки диагноза гиперплазии с помощью РКТ составил 84%, превысив остальные нозологические варианты. В то же время с помощью МРТ правильный диагноз гиперплазии тимуса был поставлен в 97,89% случаев, превы-

Рис. 5. Пациентка Н. Исследование до начала лечения. На аксиальной КТ и совмещенной ПЭТ/КТ-проекциях в переднем средостении новообразований не определяется

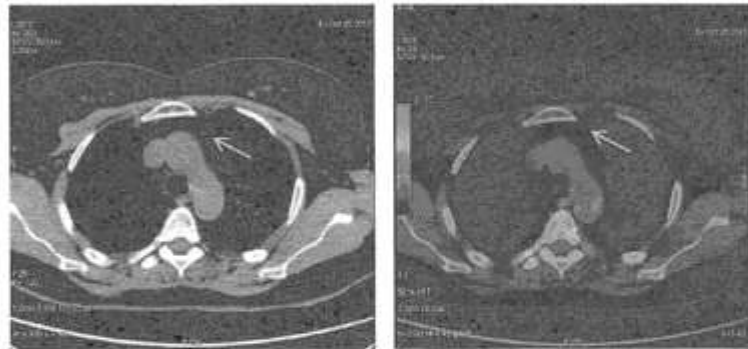
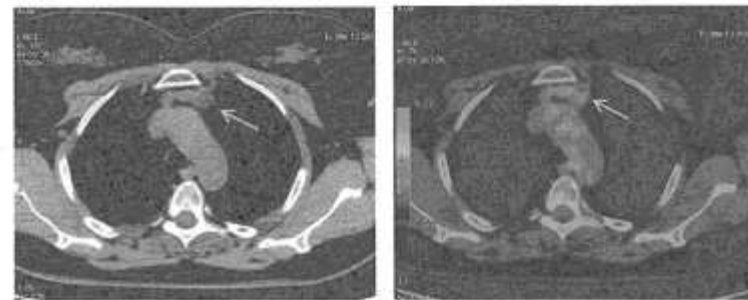


Рис. 6. Пациентка Н. Исследование через 10 месяцев по окончании лечения. Сохраняется состояние полной клинической ремиссии



На аксиальной КТ и совмещенной ПЭТ/КТ-проекциях в переднем средостении определяется неоднородное уплотнение треугольной формы с диффузной фиксацией РФП SUVmax 2,22. Заключение: гиперплазия тимуса.

сив таковую при РКТ. Авторы подчеркивают диагностическое превосходство МРТ над РКТ при постановке диагноза гиперплазии тимуса [21] (см. табл. 3).

В последнее время ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой стала востребованным методом метаболической оценки состояния органов и тканей у больных злокачественными новообразованиями, в т.ч. лимфомами. В норме тимус может поглощать 18-фтордезоксиглюкозу у детей и молодых пациентов [22], а увеличение поглощения наблюдается у взрослых после ХТ [10, 15].

По данным ПЭТ/КТ, гиперплазия тимуса характеризуется диффузным и симметричным увеличением его объема с ровными контурами, перемежающейся плотностью жира и мягких тканей. Причем SUVmax в норме имеет низкую интенсивность, составляя при-

мерно от 1,0 до 1,8, при гиперплазии варьируется от 2,0 до 2,8 [23, 24].

C.S. Smith et al. (2007) провели оценку результатов ПЭТ/КТ у 93 детей и молодых людей в возрасте до 20 лет. В 11 (12%) случаях они выявили повышенное накопление ФДГ в ВЖ. Медиана SUVmax составила 2,8, диапазон – 1,1–3,8; у 3 пациентов была ЛХ, в 2 случаях – неходжкинские лимфомы, в 1 – гепатобластома и в 5 – рабдомиосаркома. Одновременно всем пациентам проведена КТ или МРТ. Полученные результаты подтвердили более высокие диагностические возможности ПЭТ/КТ [25].

В нашем исследовании диагноз гиперплазии ВЖ поставлен при использовании ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой после достижения полной клинико-метаболической ремиссии. ВЖ приобретала треугольную форму с вершиной, обра-

щенной к груди, имела неоднородную структуру у 8 больных и в 2 случаях была мягкотканной. Метаболическая активность носила диффузный характер поглощения 18F-ФДГ, SUVmax колебался от 1,98 до 3,28, медиана — 2,52.

Появление опухоли в средостении у больных лимфомой можно расценивать как остаточную опухоль или признак возврата заболевания. Практическим врачам и онкологам необходимо помнить о столь необычном явлении, как гиперплазия тимуса, возникающая после лекарственного лечения при ряде злокачественных новообразований. Это позволит избежать необоснованного обследования (включая хирургические вмешательства) и проведения противоопухолевого лечения.

С учетом диагностической ценности ПЭТ/КТ в трактовке вновь обна-

руженных дополнительных образований в передне-верхнем средостении следует подчеркнуть целесообразность обсуждения о внесении изменений в стандартный алгоритм динамического наблюдения пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями — использование ПЭТ/КТ в течение первого года после констатации полной клинико-метаболической ремиссии.

На основании литературных данных не представляется возможным высказать мнение о сроках регрессирования выявленной реактивной гиперплазии ВЖ, это требует дальнейшего изучения.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что гиперплазия тимуса у больных лимфомами по окон-

чании ХТ встречается в 9,7% случаев и чаще наблюдается в возрасте до 40 лет (медиана — 35,7 года) и при ЛХ. Время ее развития колеблется от 5 до 12 месяцев по достижении полной клинико-метаболической ремиссии, составляя в среднем 8,4 месяца. Критерием оценки метаболической активности при этом служит SUVmax, величина которого в среднем составляет 2,52.

ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой у больных лимфомами служит основной дифференциально-диагностической опцией на этапе развития гиперплазии тимуса и последующего динамического наблюдения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jamieson B.D., Douek D.C., Killian S., et al. Generation of functional thymocytes in the human adult. *Immunity*. 1999;10:569–75. Doi: 10.1016/S1074-7613(00)80056-4.
- Choyke PL, Zeman R.K., Gootenberg J.E., et al. Thymic atrophy and regrowth in response to chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:269–72. Doi: 10.2214/ajr.149.2.269.
- Sun D.P., Jin H., Ding C.-Y., et al. Thymic hyperplasia after chemotherapy in adults with mature B cell lymphoma and its influence on thymic output and CD4+T cells repopulation. *Oncol Immunology*. 2016;5(5):e1137417. Doi: 10.1080/2162402x.2015.1137417.
- Cohen M., Hill C.A., Cangir A., Sullivan M.P. Thymic rebound after treatment of childhood tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1980;135:151–56. Doi: 10.2214/ajr.135.1.151.
- Lin T.L., Shih L.Y., Hung Y.S., Kuo T.T. Thymic hyperplasia following successful chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: report of a case. *Chang Gung Med J*. 2009;32:98–103.
- Sun D.P., Wang L., Ding C.Y., et al. Investigating factors associated with thymic regeneration after chemotherapy in patients with lymphoma. *Front Immunol*. 2016;7:654. Doi: 10.3389/fimmu.2016.00654.
- Boehm T., Swann J.B. Thymus involution and regeneration: two sides of the same coin? *Nat Rev Immunol* 2013;13(11):831–38.
- Anchisi S., Abele R., Guetty-Alberto M., Alberto P. Management of an isolated thymic mass after primary therapy for lymphoma. *Ann Oncol*. 1998;9:95–100. Doi: 10.1023/a:1008220211849.
- Ferdinand B., Gupta P, Kramer E.L. Spectrum of thymic uptake at 18F-FDG PET. *Radiographics*. 2004;24:1611–16.
- Fallanca F., Giovacchini G., Ponzoni M., et al. Cervical thymic hyperplasia after chemotherapy in an adult patient with Hodgkin lymphoma: a potential cause of falsepositivity on [18F]FDG PET/CT scanning. *Br J Haematol*. 2008;140:477. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06901.x
- Sfikakis P.P., Gourgoulis G.M., Moulapoulos L.A., et al. Age-related thymic activity in adults following chemotherapy-induced lymphopenia. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:380–87. Doi: 10.1111/j.1365-2362.2005.01499.x
- Ustaalioglu B.B.O., Seker M., Bilici A., et al. The role of PET-CT in the differential diagnosis of thymic mass after treatment of patients with lymphoma. *Med Oncol*. 2010; 28(1):258–64. Doi: 10.1007/s12032-010-9446-y
- Qiu L., Zhao Y., Yang Y., et al. Thymic rebound hyperplasia post-chemotherapy mistaken as disease progression in a patient with lymphoma involving mediastinum: a case report and reflection. *BMC Surger*. 2021;21(1). Doi: 10.1186/s12893-021-01048-y
- Lazaro-Garcia A., Lacaille-Gonzalez C., Santonja C., et al. Post-Chemotherapy Rebound Thymic Hyperplasia Mimicking Relapse in Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Case Report. *Oncol Res Treat*. 2021;44(4):196–200. Doi: 10.1159/000515055.
- Brink I., Reinhardt M.J., Hoegerle S., et al. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med*. 2001;42:591–95.
- Chen C.H., Hsiao C.C., Chen Y.C., et al. Rebound thymic hyperplasia after chemotherapy in children with lymphoma. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(2):151–57. Doi: 10.1016/j.pedneo.2016.02.007.
- Sehba A.S., Tallaksen R.J., Bennett J., Abraham J. Thymic Hyperplasia after Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *J Thorac Imaging*. 2006;21(1):43–6. Doi: 10.1097/01.rti.0000185143.17436.f9.
- Langer C.J., Keller S.M., Erner S.M. Thymic hyperplasia with hemorrhage simulating recurrent Hodgkin disease after chemotherapy-induced complete remission. *Review Cancer*. 1992;70(8):2082–86. Doi: 10.1002/1097-0142(19921015)70:8<2082::aid-cnrc2820700812>3.0.co;2-6.
- Tung-Liang Lin, Lee-Yung Shih, Yu-Shin Hung, Tseng-Tong Kuo. Thymic hyperplasia following successful chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: report of a case. *Chang Gung Med J*. 2009;32(1):98–103.
- Son S.K., Park S.S., Kim Y.D., et al. Ectopic

- thymic hyperplasia in a patient treated for Burkitt lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:506–8. Doi: 10.1097/MPH.0b013e3180986e2f.
21. Hao-Ran Li, Jian Gao, Chun Jin, Jia-Hao Jiang, Jian-Yong Ding. Comparison between CT and MRI in the Diagnostic Accuracy of Thymic Masses. *J Cancer.* 2019;10(14):3208–13. Doi: 10.7150/jca.30240.
22. Nakahara T, Fujii H., Ide M., et al. FDG uptake in the morphologically normal thymus: comparison of FDG positron emission tomography and CT. *Br J Radiol.* 2001;74:821–24. Doi: 10.1259/bjr.74.885.740821.
23. Hasson D., Schiappacasse G. Revisiting a Forgotten Organ: Thymus Evaluation by PET-CT. *Julia Alegria2 Claudio Silva Rev. Argent. Radiol.* 2020;84:55–60.
24. Liu Y. Characterization of thymic lesions with F-18 FDG PET-CT: an emphasis on epithelial tumors. *Nucl Med Commun.* 2011;32 (07):554–62. Doi: 10.1097/MNM.0b013e328345b984.
25. Smith C.S., Schoder H., Yeung H.W.D. Thymic Extension in the Superior Mediastinum in Patients with Thymic Hyperplasia: Potential Cause of False-Positive Findings on 18F-FDG PET/CT. *Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1716–21.

Поступила / Received: 27.05.2022

Принята в печать / Accepted: 17.06.2022

Автор для связи: Николай Алексеевич Огнерубов, д.м.н, к.ю.н, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой онкологии, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, Тамбов, Россия; ognerubov_n.a@mail.ru

Corresponding author: Nikolay A. Ognerubov, Dr. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Professor, Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Oncology, G.R. Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia; ognerubov_n.a@mail.ru

ORCID:Поддубная И.В. (I.V. Poddubnaya), <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>Огнерубов Н.А. (N.A. Ognerubov), <https://orcid.org/0000-0003-4045-1247>

ПОДПИСКА

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

**Стоимость
подписки на 2022 год:**

1 200
рублей

Оформить подписку Вы можете на сайте www.bionika-media.ru или обратившись по телефону: 8(495) 786-25-41 и по e-mail: podpiska@bionika.ru

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

**МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК**

Реклама

bionika media

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Патоморфологический регресс как показатель эффективности периоперационной FLOT/FOLFOX у пациентов с операбельным раком желудкаН.П. Беляк^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, С.И. Кутукова^{1,3}, Ю.В. Пелипас¹, А.В. Андросова^{1,2}, Н.В. Жукова^{1,2}¹ Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия**Pathological regression as an indicator of the effectiveness of perioperative FLOT/FOLFOX in patients with resectable gastric cancer**N.P. Belyak^{1,2}, R.V. Orlova^{1,2}, S.I. Kutukova^{1,3}, Yu.V. Pelipas¹, A.V. Androsova^{1,2}, N.V. Zhukova^{1,2}¹ City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia² St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia³ Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Актуальность. Рак желудка остается одной из ведущих причин смертности от рака во всем мире: по оценкам, ежегодно умирают 753 тыс. человек. Перед клиницистами встает вопрос: надо ли нам интенсифицировать схему лекарственной терапии для достижения большему числу пациентов значительных патоморфологических ответов (TRG 1–2)?

Цель исследования: оценка и сравнение патоморфологических ответов (Mandard TRG) у пациентов с местнораспространенной аденокарциномой желудка, перенесших неoadъювантную химиотерапию (НАХТ) в режиме FLOT или FOLFOX, и радикальное хирургическое вмешательство, на основе нашей базы данных СПбГБУЗ ГКОД, а также изучение степени TRG у пациентов с различным статусом регионарных лимфатических узлов.

Методы. Проведено проспективное исследование, в которое были включены 123 пациента с местнораспространенным раком желудка, которым проводилась неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) в режиме FLOT или FOLFOX, стратификация пациентов проведена по общему состоянию пациента: ECOG=0 против ECOG=1,2.

Результаты. В группе пациентов, получавших НАХТ в режиме FLOT, полный патоморфологический ответ был зарегистрирован в 10,81% (8/74) случаев, в группе пациентов, получавших НАХТ в режиме FOLFOX, – в 13,95% (6/43) ($p=0,6139$). Большой патоморфологический ответ (TRG1-2) зарегистрирован в 27,03% (20/74) случаев в группе пациентов, получавших FLOT, и в 23,26% (10/43) случаев в группе больных, получавших FOLFOX ($p=0,6525$). Частота снижения стадии заболевания (down staging) в группе пациентов, получавших FLOT, составила 48,75% (39/80), в группе пациентов, получавших FOLFOX, – 55,56% (25/45) ($p=0,4647$).

Заключение. Полученные нами результаты свидетельствуют о сопоставимых патоморфологических ответах при применении режимов FLOT и FOLFOX в неoadъювантных схемах терапии местнораспространенного рака желудка.

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка, неoadъювантная терапия, патоморфологический регресс, оценка лечебного патоморфоза

Для цитирования: Беляк Н.П., Орлова Р.В., Кутукова С.И., Пелипас Ю.В., Андросова А.В., Жукова Н.В. Патоморфологический регресс как показатель эффективности периоперационной FLOT/FOLFOX у пациентов с операбельным раком желудка. Фарматека. 2022;29(7):78–82. doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.78-82

Background. Gastric cancer remains one of the leading causes of cancer death worldwide, with an estimated 753,000 deaths each year. The question for clinicians is whether we need to intensify the drug regimen to achieve significant pathological responses (TRG 1–2) in more patients.

Objective. Evaluation and comparison of the pathomorphological responses (Mandard TRG) from patients with locally advanced gastric adenocarcinoma who underwent neoadjuvant chemotherapy (NACT) in the FLOT or FOLFOX regimens and radical surgery, based on our database of the City Clinical Oncology Dispensary, as well as evaluation of the TRG grade in patients with different status of regional lymph nodes.

Methods. A prospective study included 123 patients with locally advanced gastric cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy (NAHT) in the FLOT or FOLFOX regimens; the stratification of patients was carried out according to the general condition of the patient: ECOG=0 versus ECOG=1,2.

Results. In the group of patients treated with NACT in the FLOT regimen, a complete pathomorphological response was registered in 10.81% (8/74) of cases; in the group of patients treated with NACT in the FOLFOX regimen – in 13.95% (6/43) ($P=0.6139$). A complete pathomorphological response (TRG1-2) was registered in 27.03% (20/74) of cases in the group of patients treated with FLOT, and in 23.26% (10/43) of cases in the group of patients treated with FOLFOX ($P=0,6525$). The frequency of down staging in the group of patients treated with FLOT was 48.75% (39/80), in the group of patients treated with FOLFOX – 55.56% (25/45) ($P=0.4647$).

Conclusion. Our results indicate comparable pathomorphological responses when using the FLOT and FOLFOX regimens in neoadjuvant treatment regimens for locally advanced gastric cancer.

Keywords: locally advanced gastric cancer, neoadjuvant therapy, pathomorphological regression, assessment of therapeutic pathomorphosis
For citations: Belyak N.P., Orlova R.V., Kutukova S.L., Pelipas Yu.V., Androsova A.V., Zhukova N.V. Pathological regression as an indicator of the effectiveness of perioperative FLOT/FOLFOX in patients with resectable gastric cancer. *Farmateka*. 2022;29(7):78–82. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.7.78-82

Обоснование

Рак желудка остается одной из ведущих причин смертности от рака во всем мире: по оценкам, ежегодно умирают 753 тыс. человек [1]. Отдаленные результаты/выживаемость после хирургического вмешательства остаются низкими даже при относительно ранних стадиях опухоли (например, <50% для T2N0 II стадии) [2].

Неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) успешно применяется в лечении злокачественных новообразований желудка. Ее быстрое внедрение произошло на основании потенциальных преимуществ: снижение стадии первичной опухоли и статуса лимфатических узлов (л/у) [3], уменьшение объема опухоли [4], улучшение радикальности (R0) хирургической резекции [5], возможное влияние на системные микрометастазы [6] и улучшение выживаемости пациентов [3].

Все чаще становится важной оценкой эффекта НАХТ. Степень регрессии опухоли (TRG) — это система количественной оценки остаточной опухоли у пациентов, перенесших предоперационную химиотерапию, что может предоставить дополнительную информацию и о чувствительности опухоли к лекарственному лечению, а также помочь в формировании прогноза [3].

Существует множество различных систем оценок лечебного патоморфоза [7–10]. Среди многочисленных вариантов стандартом принята система TRG Mandard, основанная на оценке количественного соотношения фиброза и остаточной опухоли (см. таблицу).

Прогностическая значимость этой системы оценки как стандарта была доказана во многих исследованиях [3, 11, 12], однако некоторые вопросы остаются нерешенными. В ряде исследований показано, что у пациентов с выраженным патоморфологическим ответом (TRG-1–2) выживаемость была выше, чем у пациентов с TRG-

3–5 [7, 13, 14], в то время как в других исследованиях считалось, что TRG-1–3 по сравнению с 4–5 имели лишь лучшую предиктивную значимость [15–17].

Кроме того, в некоторых случаях, хотя TRG показал прогностическую значимость при однофакторном анализе, его прогностическая ценность была утрачена при многофакторном анализе [5, 18–20]. Более того, именно факт метастазирования в л/у всегда является важным предиктором выживаемости пациентов [5, 18–20]. Связь между стадией урN и TRG была также выявлена в некоторых исследованиях [21–24]. Таким образом, разумно предположить, что метастазы в л/у могут частично маскировать значение TRG при однофакторном анализе.

Однако в большинстве исследований все же подтверждается, что TRG Mandard связан с общей выживаемостью (ОВ) и временем до прогрессирования (ВДП) в однофакторном анализе, особенно при объединенном анализе TRG-1–2 против 3–5 [5, 13, 14].

Также был проведен стратификационный анализ для определения роли TRG у пациентов с различным статусом регионарных л/у. Результат показал, что система оценки регресса опухоли восстанавливает свою прогностическую значимость у пациентов с урN+, но не в группе урN-.

Схожие результаты получены и в известном исследовании MAGIC E.C. Smyth et al. [5] Пациенты группы TRG-3–5 и с положительным статусом л/у имели худшую ОВ, в то время как пациенты с TRG-1–2 и отрица-

тельными л/у демонстрировали лучшие показатели ОВ. Другая статья из Великобритании показала аналогичный результат, хотя они предложили, чтобы граница была TRG-1–3 против 4–5 [19].

Кроме состояния л/у другие клинические факторы, включая T-стадию [12, 23, 24], классификацию Lauren [23, 25], степень дифференцировки [13, 23] и гистологический тип опухоли [26, 27], были также параметрами, коррелирующими с TRG, что может влиять на значимость этой системы.

Таким образом, перед клиницистами встает вопрос: надо ли нам интенсифицировать схему лекарственной терапии для достижения от большего числа пациентов значительных патоморфологических ответов (TRG-1–3)?

Интенсификация лечения добавлением в схему лечения более эффективного химиотерапевтического препарата группы таксанов может улучшить результаты лечения, как и было продемонстрировано в исследовании AIO-FLOT4 [28]. В этом исследовании комбинацию препаратов доцетаксел и оксалиплатин заменили эприрубидин и цисплатин соответственно в схеме периоперационного лечения. AIO-FLOT4 сравнил стандартные 6 циклов периоперационной ECF с 8 периоперационными циклами триплета, состоявшего из доцетаксела, 5-ФУ, лейковорина и оксалиплатина (FLOT). В исследовании AIO-FLOT4 были включены 716 пациентов с аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода (56% пациентов имели кардиоэзофагеальный рак

Таблица Оценка степени лечебного патоморфоза при раке желудка по Mandard

TRG	Патоморфоз
TRG1	Отсутствие жизнеспособных клеток опухоли
TRG2	Наличие рассеянных среди участков фиброза и «озер» слизи единичных комплексов клеток рака
TRG3	Наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием фиброза над опухолью
TRG4	Наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием опухоли над фиброзом
TRG5	Опухоль без признаков регресса

и 44% – дистальный рак желудка). Пациенты, которые лечились с применением режима FLOT, имели более высокий уровень R0 резекции (84 против 77%; $p=0,01$), также у пациентов, получавших режим FLOT, наблюдалась более длительная ОВ [отношение рисков (OR)=0,77 (0,63–0,94); $p=0,012$] по сравнению с ECF/ECX, что привело к абсолютному увеличению ОВ на 15 месяцев (медиана ОВ 50 месяцев против 35 месяцев ECF по сравнению с FLOT соответственно). Важно отметить, что при применении более агрессивной химиотерапии FLOT не наблюдалось увеличения смертности. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й или 4-й степеней были мукозит и нейтропения, отмеченные у 52% пациентов группы FLOT, инфекционные осложнения также значительно чаще встречались у пациентов, получавших FLOT (18 против 9% соответственно; $p<0,001$). Значительная (3-я степень) сенсорная полиневропатия также чаще встречалась у пациентов, получавших FLOT (7 против 2%; $p=0,002$). Примечательно, что пациенты старше 70 лет составляли лишь 24% популяции в исследовании FLOT, что ограничивает широкое применение данного режима в отношении пожилых, ослабленных и коморбидных пациентов. Поэтому, соблюдая осторожность в стремлении избежать высоких показателей токсичности у пациентов, получающих периперационную химиотерапию, многие клинические онкологи выбирают стандартный режим FOLFOX. Влечет ли это ухудшение непосредственных результатов лечения?

Цель исследования: оценка и сравнение патоморфологических ответов (Mandard TRG) у пациентов с местнораспространенной аденокарциномой желудка, перенесших HAXT в режиме FLOT или FOLFOX и радикальное хирургическое вмешательство на основе нашей базы данных СПбГБУЗ ГКОД, а также изучение степени TRG у пациентов с различным статусом регионарных Л/У.

Методы

Под нашим наблюдением находились 123 пациента, 49 (39,84%) женщин

и 74 (60,16%) мужчины, медиана возраста составила 62,0 [61,0–64,0] года. У всех пациентов был верифицирован рак желудка: у 95 (77,24%) больных морфологически подтверждена аденокарцинома, у 27 (21,95%) – перстневидноклеточный рак, в 1 (0,81%) случае – муцинозный рак. В 18 (14,63%) случаях злокачественный процесс был высокодифференцированным, в 28 (22,76%) – умеренно-, в 57 (46,34%) – низкодифференцированным, а в 20 (16,27%) случаях степень дифференцировки не определялась. В 16 (13,01%) образцах выявлена положительная экспрессия HER2/neu. У 12 (9,76%) больных первичная опухоль локализовалась в кардиальном отделе желудка, у 31 (25,20%) – в антральном отделе и у 80 (65,04%) больных первично было поражено тело желудка. Все пациенты имели местнораспространенные стадии заболевания. Дескриптор «cT» был определен как cT1 только в 1 (0,81%) случае, как cT2 – в 12 (9,76%), как cT3 – в 77 (62,60%), как cT4a – в 30 (24,39%) и как cT4b – в 3 (2,44%) случаях. Поражение регионарных Л/У отсутствовало (cN0) у 27 (21,95%) больных, распенивалось как cN1 у 68 (55,28%), как cN2 – у 12 (9,76%), как cN3 – у 9 (7,32%), а у 7 (5,69%) больных оценить степень поражения регионарных Л/У на этапе диагностики не удалось.

Всем пациентам с учетом распространенности опухолевого процесса, согласно действующим клиническим протоколам, на мультидисциплинарном консилиуме определена целесообразность проведения HAXT. Стратификация больных проводилась по общему состоянию, оцениваемому по шкале ECOG: пациенты с ECOG=0 получали HAXT в режиме FLOT, пациенты с ECOG=1 или ECOG=2 получали HAXT в режиме FOLFOX. Семидесяти восьми (63,41%) пациентам в качестве HAXT выбран режим FLOT, 45 (36,59%) – режим FOLFOX. Число циклов HAXT в режиме FLOT варьировалось от 2 до 4, медиана проведенных циклов терапии составила 4 [4; 4] цикла. Число циклов в режиме FOLFOX варьировалось от 2 до 5, медиана проведенных циклов терапии также составила 4 [4; 4] цикла.

По завершении HAXT всем пациентам выполнено радикальное хирургическое вмешательство в объеме субтотальной резекции желудка или гастрэктомии с выполнением лимфодиссекции (D1, D2) в зависимости от клинических показаний и с учетом распространенности опухолевого процесса. Полученный в ходе хирургического вмешательства материал анализировали морфологически с обязательной оценкой морфологической степени распространенности опухолевого процесса по дескрипторам «Т» и «N» – pT и pN, оценивали степень лечебного патоморфоза по шкале A. Mandard с определением степени TRG.

Результаты

Оценку степени лечебного патоморфоза по шкале A. Mandard удалось провести в 117 случаях из 123. Уровень лечебного патоморфоза, соответствующий TRG1, получен в 14 (11,96%) случаях, соответствующий TRG2 – в 16 (13,68%), TRG3 – в 24 (20,51%), TRG4 – в 48 (41,03%) и TRG5 – в 15 (12,82%). Так, «большой патоморфологический ответ» (TRG1-2) получен только в 30 (25,64%) случаях после проведения HAXT, доля TRG3-5 была значительно больше – 87 (74,36%) случаев ($p<0,00001$). В группе пациентов, получавших HAXT в режиме FLOT, полный патоморфологический ответ зарегистрирован в 10,81% (8/74) случаев, в группе пациентов, получавших HAXT в режиме FOLFOX, – в 13,95% (6/43), что свидетельствует о равной значимости выбранных режимов в отношении достижения полного патоморфологического ответа ($p=0,6139$).

Большой патоморфологический ответ (TRG1-2) зарегистрирован в 27,03% (20/74) случаев в группе пациентов, получавших FLOT, и в 23,26% (10/43) случаев в группе больных, получавших FOLFOX, что также не имело значимых различий ($p=0,6525$) и свидетельствует о равной эффективности рассматриваемых схем HAXT.

Частота т.н. снижения стадии заболевания (down staging) оценена у 79 из 80 пациентов, получавших FLOT, и у всех 45 пациентов, получавших FOLFOX. Частота снижения стадии заболевания в группе пациентов, получав-

ших FLOT, составила 48,75% (39/80), в группе получавших FOLFOX – 55,56% (25/45) без значимых различий ($p=0,4647$).

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о сопоставимых патоморфологических ответах при применении режимов FLOT и FOLFOX в неoadъювантных схемах терапии местнораспространенного рака желудка. Дальнейшее наблюдение за пациентами и оценка показателей ВДП и ОБ ответят на вопрос: можем ли мы оценивать лечебный патоморфоз как суррогатный маркер эффективности лечения и прогноза местнораспространенного рака желудка? Несмотря на то что режим FLOT является «золотым» стандартом неoadъювантной терапии рака желудка, широкое его применение в реаль-

ной клинической практике зачастую ограничено. Результаты, полученные в ходе выполненной работы, позволяют рассматривать менее агрессивную опцию лечения – HAXT в режиме FOLFOX – для тех пациентов, которым по соматическим противопоказаниям или ослабленному общему статусу больного невозможно провести HAXT в рекомендованном режиме FLOT. Пациентам, опухоль которых экспрессирует HER2/neu (рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа) в схему неoadъювантной терапии целесообразно вводить трастузумаб с целью усиления ответа опухоли на проводимую терапию.

Вклад авторов. Н.П. Беляк, Р.В. Орлова, С.И. Кутукова – концепция и дизайн исследования. Н.П. Беляк, С.И. Кутукова, А.В. Андросова, Ю.В. Пелипась – сбор и обра-

ботка материала. Н.П. Беляк, С.И. Кутукова – статистическая обработка данных. Н.П. Беляк, С.И. Кутукова, Н.В. Жукова – Написание текста. Н.П. Беляк, Р.В. Орлова – редактирование.

Contribution of authors. N.P. Belyak, R.V. Orlova, S.I. Kutukova – study concept and design. N.P. Belyak, S.I. Kutukova, A.V. Androsova, Yu.V. Pelipas – collection and processing of material. N.P. Belyak, S.I. Kutukova – statistical analysis. N.P. Belyak, S.I. Kutukova, N.V. Zhukova – writing the text. N.P. Belyak, R.V. Orlova – editing.

Финансирование. Источник финансирования отсутствует.

Funding. There was no source of funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87–108. Doi: 10.3322/caac.21262.
2. Rice TW, Ishwaran H, Hofstetter WL, et al. Recommendations for pathologic staging (pTNM) of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals. *Dis Esophagus*. 2016;29(8):897–905. Doi: 10.1111/dote.12533.
3. Davies AR, Gossage JA, Zylstra J, et al. Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):2983–90. Doi: 10.1200/JCO.2014.55.9070.
4. Martin-Romano P, Sola JJ, Diaz-Gonzalez JA, et al. Role of histological regression grade after two neoadjuvant approaches with or without radiotherapy in locally advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2016;115(6):655–63. Doi: 10.1038/bjc.2016.252.
5. Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of pathologic tumor response and nodal status on survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2721–27. Doi: 10.1200/JCO.2015.65.7692.
6. Eto K, Hiki N, Kumagai K, et al. Prophylactic effect of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer patients with postoperative complications. *Gastr Cancer*. 2018;21(4):703–9. Doi: 10.1007/s10120-017-0781-y.
7. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73(11):2680–86. Doi: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cnrcr2820731105>3.0.co;2-c.
8. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathol*. 2005;47(2):141–46. Doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x.
9. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98(7):1521–30. Doi: 10.1002/cncr.11660.
10. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688–96. Doi: 10.1200/JCO.2005.02.1329.
11. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1554–62.
12. Trakarnsanga A, Gönen M, Shia J, et al. Comparison of tumor regression grade systems for locally advanced rectal cancer after multimodality treatment. *J National Cancer Inst*. 2014;106(10). Doi: 10.1093/jnci/dju248.
13. Noble F, Lloyd MA, Turkington R, et al. Multicentre cohort study to define and validate pathological assessment of response to neoadjuvant therapy in oesophagogastric adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2017;104(13):1816–28. Doi: 10.1002/bjs.10627.
14. Mokadem I, Dijksterhuis WPM, van Putten M, et al. Recurrence after preoperative chemotherapy and surgery for gastric adenocarcinoma: a multicenter study. *Gastr Cancer*. 2019;22(6):1263–73. Doi: 10.1007/s10120-019-00956-6.
15. Fareed KR, Ilyas M, Kaye PV, et al. Tumor regression grade (TRG) analyses in patients with resectable gastro-oesophageal adenocarcinomas treated with platinum-based neoadjuvant chemotherapy. *Histopathol*. 2009;55(4):399–406. Doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03404.x.
16. Mancini R, Pattaro G, Diodoro MG, et al. Tumor regression grade after neoadjuvant chemoradiation and surgery for low rectal cancer evaluated by multiple correspondence analysis: ten years as minimum follow-up. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):e13–9. Doi: 10.1016/j.clcc.2017.06.004.
17. Fareed KR, Al-Attar A, Soomro I N, et al. Tumor regression and ERCC1 nuclear protein expression predict clinical outcome in patients with gastro-oesophageal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 2010;102(11):1600–

607. Doi: 10.1038/sj.bjc.6605686.
18. Wang X., Zhao L., Liu H., et al. A phase II study of a modified FOLFOX6 regimen as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2016;114(12):1326–33. Doi: 10.1038/bjc.2016.126.
19. Davarzani N., Hutchins G.G.A., West N.P., et al. Prognostic value of pathological lymph node status and primary tumour regression grading following neoadjuvant chemotherapy – results from the MRC OE02 oesophageal cancer trial. *Histopathol*. 2018; 72(7):1180–88. Doi: 10.1111/his.13491.
20. Fujitani K., Mano M., Hirao M., Y., et al. Posttherapy nodal status, not graded histologic response, predicts survival after neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1936–43. Doi: 10.1245/s10434-011-2165-6.
21. Song C., Chung J.H., Kang S.B., et al. Impact of tumor regression grade as a major prognostic factor in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a proposal for a modified staging system. *Cancers*. 2018;10(9):319. Doi: 10.1038/modpathol.2009.123.
22. Langer R., Ott K., Feith M., et al. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 2009;22(12):1555–63. Doi: 10.1038/modpathol.2009.123.
23. Becker K., Langer R., Reim D., et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg*. 2011;253(5):934–39.
24. Fokas E., Ströbel P., Fietkau R., et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy as a prognostic factor and individual-level surrogate for disease-free survival in rectal cancer. *J National Cancer Inst*. 2017;109(12). Doi: 10.1093/jnci/djx095.
25. van der Kaaij R.T., Snaebjornsson P., Voncken F.E., et al. The prognostic and potentially predictive value of the Lauren classification in oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2017;76:27–35. Doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.031.
26. Puetz K., Bollschweiler E., Semrau R., et al. Neoadjuvant chemoradiation for patients with advanced oesophageal cancer – which response grading system best impacts prognostic discrimination? *Histopathol*. 2019;74(5):731–43. Doi: 10.1111/his.13811.
27. Takeda F.R., Tustumi F., de Almeida Obregon C., et al. Prognostic value of tumor regression grade based on Ryan score in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(4):1241–47. Doi: 10.1245/s10434-019-07967-8.
28. Al-Batran S., Homann N., Schmalenberg H., Kopp H. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35.

Поступила / Received: 16.05.2022

Принята в печать / Accepted: 17.06.2022

Автор для связи: Светлана Игоревна Кутукова, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; врач-онколог отделения № 10 (химиотерапевтическое) Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия; dr.s.kutukova@gmail.com

Corresponding author: Svetlana I. Kutukova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Dentistry, Surgical and Maxillofacial Surgery, Pavlov University; Oncologist at the Department № 10 (Chemotherapy), City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia; dr.s.kutukova@gmail.com

ORCID:

Н.П. Беляк (N.P. Belyak), <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>

Р.В. Орлова (R.V. Orlova), <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

С.И. Кутукова (S.I. Kutukova), <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>

А.В. Андросова (A.V. Androsova), <https://orcid.org/0000-0001-7111-1507>

Н.В. Жукова (N.V. Zhukova), <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>

© Коллектив авторов, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.83-88>

Роль некоторых факторов системного воспаления в течении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

А.В. Андросова^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, А.К. Иванова², Н.П. Беляк^{1,2}, С.И. Кутукова^{2,3}, А.А. Варанкина¹¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия² Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

The role of some factors of systemic inflammation in the course of gastrointestinal neuroendocrine tumors

A.V. Androsova^{1,2}, R.V. Orlova^{1,2}, A.K. Ivanova², N.P. Belyak^{1,2}, S.I. Kutukova^{2,3}, A.A. Varankina¹¹ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia² City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia³ Pavlov University, St. Petersburg, Russia

Обоснование. Рост заболеваемости нейроэндокринными новообразованиями создает необходимость активного поиска факторов, определяющих как прогноз заболевания, так и эффективность противоопухолевого лечения. Маркеры хронического системного воспаления служат предрасполагающим фактором для многих признаков злокачественных новообразований, включая нейроэндокринные опухоли. Таким образом, изучение воспалительных биомаркеров высокоактуально.

Цель исследования: оценка прогностической роли соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), производного соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (dNLR), соотношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) и лимфоцитов к моноцитам (LMR), влияния вышеперечисленных факторов на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), получавших лечение в СПбГБУЗ ГКОД в период с 2015 по 2020 г. (Регистр НЭО).

Методы. Проведен анализ данных 69 пациентов с НЭО ЖКТ I–IV стадий. Все пациенты получали лечение согласно стандартным протоколам с 2015 по 2020 г. Проанализированы демографические данные всех пациентов, исходные уровни их лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов.

Результаты. Единственным независимым фактором, оказывающим влияние на ВБП больных, оказалось относительное число лимфоцитов периферической крови на этапе исходной оценки: регистрация относительного числа лимфоцитов <30% значимо увеличивало риск развития прогрессирования заболевания (ОР=0,97, 95% ДИ: 0,94–0,99; p=0,0344).

Заключение. Полученные результаты говорят о возможности использования показателей, характеризующих системное воспаление для прогнозирования течения НЭО ЖКТ.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, факторы системного воспаления, время без прогрессирования

Для цитирования: Андросова А.В., Орлова Р.В., Иванова А.К., Беляк Н.П., Кутукова С.И., Варанкина А.А. Роль некоторых факторов системного воспаления в течении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Фарматека. 2022;29(7):83–88. doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.83-88

Background. The increase in the incidence of neuroendocrine neoplasms creates the need for an active search for factors that determine both the prognosis of the disease and the effectiveness of antitumor treatment. Markers of chronic systemic inflammation are a predisposing factor for many features of malignancy, including neuroendocrine tumors. Thus, the determination of inflammatory biomarkers is highly relevant.

Objective. Evaluation of the prognostic role of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), derived neutrophil to lymphocyte ratio (dNLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte to monocyte ratio (LMR), the effect of the above factors on progression-free survival (PFS) and overall survival rate in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors (GINET) who received treatment at the City Clinical Oncological Dispensary from 2015 to 2020 (NET Register).

Methods. The analysis of data of 69 patients with I–IV stage GINET was carried out. All patients received treatment according to standard protocols from 2015 to 2020. The demographic data of all patients, their baseline levels of leukocytes, neutrophils, lymphocytes, monocytes and platelets were analyzed.

Results. The relative number of peripheral blood lymphocytes at the stage of initial assessment was the only independent factor influencing the PFS of patients: relative number of lymphocytes <30% significantly increased the risk of disease progression (RR=0.97, 95% CI: 0.94–0.99; P=0.0344).

Conclusion. The results obtained indicate the possibility of using indicators characterizing systemic inflammation to predict the course of GINET.

Keywords: neuroendocrine tumor, systemic inflammatory factors, time without progression

For citations: Androsova A.V., Orlova R.V., Ivanova A.K., Belyak N.P., Kutukova S.I., Varankina A.A. The role of some factors of systemic inflammation in the course of gastrointestinal neuroendocrine tumors. Farmateka. 2022;29(7):83–88. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.83-88

Актуальность

Рост заболеваемости нейроэндокринными новообразованиями создает необходимость активного поиска факторов, определяющих как прогноз заболевания, так и эффективность противоопухолевого лечения. Так, например, маркеры хронического системного воспаления являются predisposing фактором для многих признаков злокачественных новообразований, включая нейроэндокринные опухоли (НЭО). Таким образом, изучение воспалительных биомаркеров высокоактуально. Можно предположить о двунаправленной связи между хроническим воспалением и развитием НЭО. Нейроэндокринные клетки могут чрезмерно стимулироваться хроническим воспалением, что приводит к гиперплазии и неопластической трансформации.

Влияние факторов системного воспаления на прогноз пациентов доказано при онкологических заболеваниях и других локализациях. Так, группа итальянских авторов в исследовании, опубликованном в 2021 г., изучали прогностическую ценность факторов системного воспаления при раке молочной железы [1]. Проводился анализ соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) у 168 пациентов с люминальным раком молочной железы. Исследуемая популяция была разделена на NLRlow или NLRhigh в соответствии с пороговым значением, установленным с помощью ROC-анализа. Пациенты с NLRlow до лечения показали значительно более короткую безрецидивную выживаемость (БРВ; ОР=6,97, 95% ДИ: 1,65–10,55; $p=0,002$) и общую выживаемость (ОВ; ОР=7,79, 95% ДИ: 1,25–15,07; $p=0,021$) по сравнению с теми, для кого характерен NLRhigh. Прогностическая ценность факторов системного воспаления исследовалась и у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта [2]. Данные, полученные группой российских исследователей, показывают, что негативное влияние на ОВ оказывают относительное число нейтрофилов $>61,18\%$ (ОР=0,66; $p=0,0280$), абсолютное число лимфоцитов $<2,12 \times 10^9/\text{л}$ (ОР=0,65; $p=0,0025$), относительное число моноцитов $>9,1\%$ (ОР=0,67;

$p=0,0313$), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс $>2,30$ (НЛИ; ОР=0,63; $p=0,0130$) и лимфоцитарно-моноцитарный индекс $<3,47$ (ЛМИ; ОР=0,64; $p=0,0157$). На показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) при однофакторном анализе значимое негативное влияние оказывали уровень лейкоцитов периферической крови $<5,23 \times 10^9/\text{л}$ (ОР=0,58; $p=0,0492$), абсолютное число нейтрофилов $>2,86 \times 10^9/\text{л}$ (ОР=0,62; $p=0,0386$), относительное число нейтрофилов $>61,18\%$ (ОР=0,53; $p=0,0028$), абсолютное число лимфоцитов $<2,88 \times 10^9/\text{л}$ (ОР=0,55; $p=0,0097$), относительное число лимфоцитов $<29,71\%$ (ОР=0,52; $p=0,0006$), абсолютное число эозинофилов $<0,09 \times 10^9/\text{л}$ (ОР=0,55; $p=0,0244$), относительное число моноцитов $>6,96\%$ (ОР=0,58; $p=0,0087$), НЛИ $>1,74$ (ОР=0,52; $p=0,0006$), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс $>111,39$ (ТЛИ; ОР=0,63; $p=0,0196$) и ЛМИ $<3,71$ (ОР=0,55; $p=0,0019$). Значимое негативное влияние по результатам многофакторного анализа на ВБП оказывали относительное число моноцитов $>6,96\%$ и абсолютное число эозинофилов в периферической крови $<0,09 \times 10^9/\text{л}$. В исследовании китайских коллег, опубликованном в марте 2021 г., изучали прогностическую ценность соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (dNLR) [3]. Этот мета-анализ (8 исследований, в которые суммарно были включены 2456 пациентов) показал, что повышенный уровень dNLR до лечения может быть отрицательным прогностическим фактором для пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших иммунотерапию. Группой британских ученых опубликованы результаты исследования, в котором изучались предоперационные уровни NLR и соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) у пациентов с аденокарциномой желудка [4]. В исследовании были включены 57 пациентов. Повышенные предоперационные уровни NLR и PLR связаны с более низкой ОВ, в то время как более высокий PLR также был связан с более низкой БРВ для пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу аденокарциномы желудка. Также

группой российских авторов определена прогностическая ценность относительных показателей: ОВ пациентов с аденокарциномой желудка с низким значением НЛИ достоверно выше, чем у остальной когорты пациентов: 16 месяцев против 8 и 7 (95% ДИ от 12 до 23 месяцев; $p=0,0382$) [5]. ОВ пациентов с низким уровнем ТЛИ также была выше: 16 месяцев против 8 (95% ДИ от 11 до 24 месяцев; $p=0,0026$). В группе больных плоскоклеточным раком головы и шеи достоверно различалась БРВ: у пациентов с низким значением показателя – 7 месяцев против 2 (95% ДИ от 5 до 9 месяцев; $p=0,0499$).

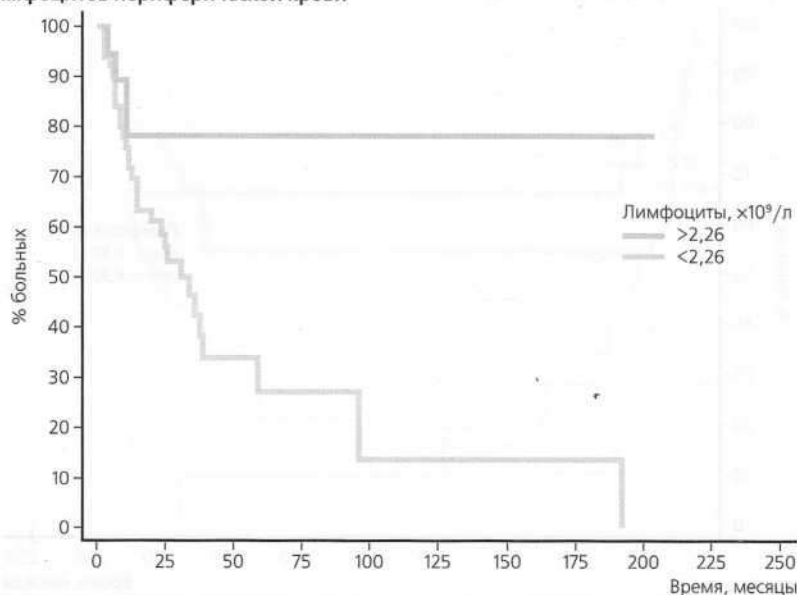
Исследования влияния факторов системного воспаления на прогноз заболевания проводились и в группе нозологии нашего интереса – НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, турецкие авторы в марте 2020 г. опубликовали результаты исследования, которое показало корреляцию стадии (согласно ENETS, TNM) у пациентов с НЭО поджелудочной железы (ПЖ) и уровней NLR и PLR [6]. Исследуемые факторы системного воспаления увеличивались параллельно более высоким стадиям по системе TNM ($p=0,0001$ и $p=0,0001$ соответственно). Кроме того, обнаружено, что значения NLR выше у пациентов с наличием метастатического поражения лимфатических узлов, чем у пациентов без метастазов ($p=0,001$). Мета-анализ ретроспективных исследований, выполненный китайскими коллегами и опубликованный в мае 2018 г., свидетельствует, что повышенный уровень NLR может быть фактором неблагоприятного прогноза для НЭО ЖКТ [7]. Данный вывод должен быть применен только к НЭО ПЖ, поскольку большинство включенных случаев были с пациентами с данной локализацией. Группой французских ученых в июне 2021 г. опубликованы данные собственного исследования, в котором продемонстрировано прогностическое значение NLR [8]. В данное исследование были включены 144 пациента с НЭО ПЖ. Уровень $\text{NLR} \geq 4$ был связан с худшей ОВ как при однофакторном (ОР=3,53, 95% ДИ: 1,50–8,31; $p=0,004$), так и при многофакторном анализе (ОР=2,57,

95% ДИ: 1,061–6,216; $p=0,036$). Наличие синхронного метастазирования в печень определено как прогностический фактор при многофакторном анализе ($OR=3,35$, 95% ДИ: 1,411–7,973; $p=0,006$). Интересно, что абсолютное число ассоциированных с опухолью нейтрофилов было выше при метастазах в печень по сравнению с первичной опухолью ($p=0,048$). В 2017 г. опубликованы данные японского ретроспективного исследования (58 пациентов с местнораспространенными НЭО ПЖ, которым выполнено радикальное хирургическое лечение: период наблюдения с 2001 по 2015 г.) [9], где была продемонстрирована зависимость предоперационного уровня NLR и клинико-патологических параметров, включая исходные клинические характеристики пациента, прогрессирование опухоли и послеоперационный онкологический исход. Результаты данного исследования демонстрируют, что высокий предоперационный уровень NLR был в значительной степени связан с большим размером опухоли ($p=0,0015$). ОВ и БРВ пациентов с высоким NLR ($\geq 2,4$) были значительно хуже, чем у пациентов с низким NLR ($< 2,4$; $p=0,0481$ и $p<0,0001$ соответственно). Многофакторный анализ показал, что $NLR \geq 2,4$ и размер опухоли ≥ 2 см были независимым предиктором послеоперационного рецидива ($OR=6,012$; $p=0,0035$ и $6,760$; $p=0,0049$ соответственно). Интересно, что высокий уровень NLR независимо предсказывал послеоперационное метастазирование в печень, но не в лимфатические узлы.

Цель исследования

В данной статье приведены результаты исследования, посвященного оценке прогностической роли NLR, dNLR, PLR, соотношения лимфоцитов к моноцитам (LMR) и влиянию вышеперечисленных факторов на ВВП и ОВ у пациентов с НЭО ЖКТ, получавших лечение в СПбГБУЗ ГКОД в период с 2015 по 2020 г. (Регистр НЭО). Ретроспективное исследование факторов системного воспаления позволит подтвердить или опровергнуть их влияние на прогноз при НЭО ЖКТ.

Рис. 1. Время без прогрессирования больных в зависимости от абсолютного числа лимфоцитов периферической крови



Методы

В исследование включены 69 пациентов, которые наблюдались и получали лечение в СПбГБУЗ ГКОД в период с 2015 по 2020 г.

Основные критерии включения пациентов в планируемое исследование:

1. Возможность и согласие подписать форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.
 2. Возраст пациентов старше 18 лет.
 3. Верифицированный морфологически «нейроэндокринный рак ЖКТ».
- Основные критерии невключения пациентов в исследование:

1. Зарегистрированное наличие любого воспалительного процесса в организме пациента (как связанного с опухолевым процессом, так и не связанного с ним) в течение 14 дней до момента включения пациента в исследование.
 2. Прием антибактериальных препаратов в течение 14 дней до момента включения пациента в исследование.
- Был проведен анализ историй болезни 69 пациентов с НЭО ЖКТ I–IV стадий. Все пациенты получали лечение согласно стандартным протоколам с 2015 по 2020 г.

Проанализированы демографические данные всех пациентов, исходные

уровни лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов.

Когорту составили 69 пациентов, получавших лечение и последующее диспансерное наблюдение в СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2015 по 2020 г. Период наблюдения составил 60 месяцев.

Среди обследованных пациентов были 25 (36,23%) мужчин и 44 (63,77%) женщины. Медиана возраста пациентов составила 57 лет [44,75–66,00].

Для оценки влияния на медиану ВВП до начала лечения пациентов с НЭО ЖКТ оценены следующие показатели:

1. Лейкоциты периферической крови;
2. Нейтрофилы периферической крови;
3. Лимфоциты периферической крови;
4. Моноциты периферической крови;
5. Эозинофилы периферической крови;
6. Тромбоциты периферической крови.

С целью оценки уровня эндогенной интоксикации организма пациентов (на основании данных, полученных при клиническом анализе периферической крови на этапе исходной оценки до начала лечения) были рассчитаны следующие индексы:

- 1) Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ): отношение абсолют-

Рис. 2. Время без прогрессирования больных в зависимости от относительного числа лимфоцитов периферической крови

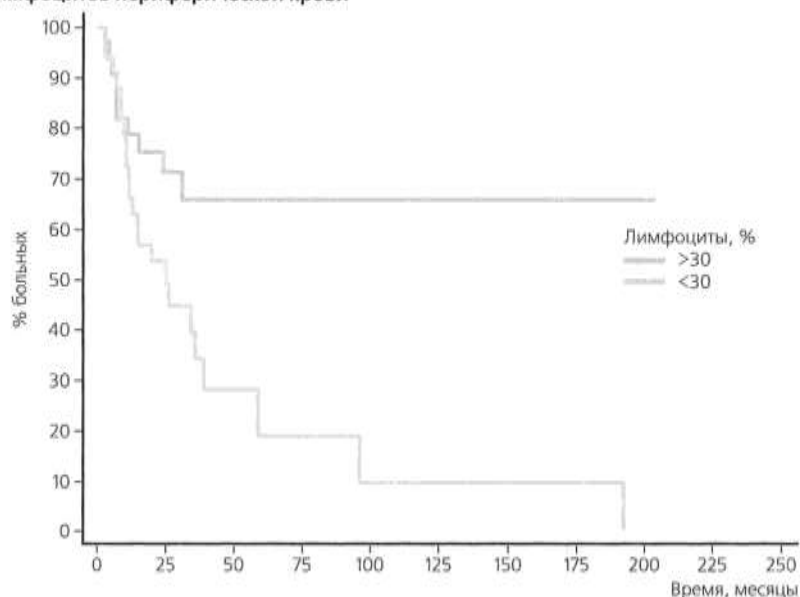
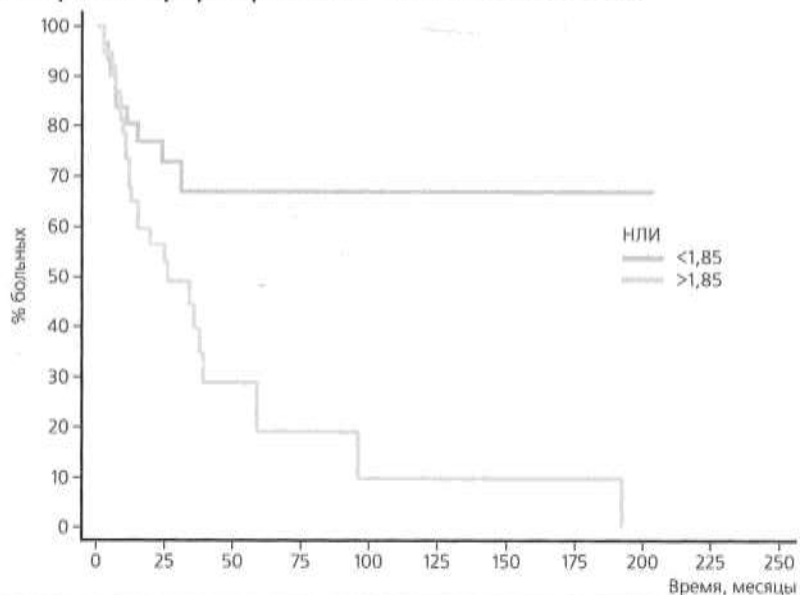


Рис. 3. Время без прогрессирования больных в зависимости от NLR



- ного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов;
- 2) Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ): отношение абсолютного числа тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов;
 - 3) Лимфоцитарно-моноцитарный индекс (ЛМИ): отношение абсолютного числа лимфоцитов к абсолютному числу моноцитов;
 - 4) Производное НЛИ (dNLR) – расчетная формула выглядит следующим образом: $dNLR = \frac{\text{абсолютное число}$

нейтрофилов (лейкоциты–абсолютное число нейтрофилов).
 На следующем этапе исследования с помощью ROC-анализа определены пороговые значения каждого из анализируемых показателей, а также оценка показателей выживаемости пациентов исследуемой когорты в зависимости от показателей общих реакций организма и показателей уровня исследуемых расчетных показателей крови (факторов системного воспаления).

Результаты

Проведенный ROC-анализ позволил определить, что к факторам, оказывающим значимое влияние на показатель ВБП, относятся абсолютное (cut-off: $\leq 2,26$; $p=0,0274$) и относительное (cut-off: ≤ 30 ; $p=0,0158$) число лимфоцитов, NLR (cut-off: $> 1,85$; $p=0,0230$) и dNLR (cut-off: $> 1,40$; $p=0,0209$).

Медиана ВБП больных, исходный уровень абсолютного числа лимфоцитов которых соответствовал значению $2,26 \times 10^9/\text{л}$ или был меньше порогового показателя, составила 34,0 месяца и была значимо (на 61%) меньше, чем медиана ВБП в группе пациентов с абсолютным числом лимфоцитов, превышающим пороговое значение ($OR=0,39$, 95% ДИ: 0,19–0,81; $p=0,0122$) (рис. 1).

Медиана ВБП больных, исходный уровень относительного числа лимфоцитов которых соответствовал значению 30% или был меньше порогового показателя, составила 25,0 месяцев и была значимо (на 61%) меньше, чем медиана ВБП в группе пациентов с абсолютным числом лимфоцитов, превышающим пороговое значение ($OR=0,39$, 95% ДИ: 0,20–0,79; $p=0,0082$) (рис. 2).

Медиана ВБП больных, уровень NLR которых превышал значение 1,85, составила 26,0 месяцев и была значимо (на 60%) меньше, чем медиана ВБП в группе больных, у которых NLR на этапе исходной оценки было ниже определенного порогового значения ($OR=0,40$, 95% ДИ: 0,21–0,80; $p=0,0095$) (рис. 3).

Медиана ВБП больных, уровень dNLR которых превышал значение 1,40, составила 20,0 месяцев и была значимо (на 60%) меньше, чем медиана ВБП в группе больных, у которых dNLR на этапе исходной оценки было ниже определенного порогового значения ($OR=0,37$, 95% ДИ: 0,18–0,74; $p=0,0055$) (рис. 4).

С целью оценки истинной прогностической значимости рассматриваемых факторов нами построена модель пропорциональных рисков Кокса, в которую были включены все факторы, обладавшие значимым влиянием на ВБП больных по результатам однофакторного анализа. Построенная модель обладала статистической значимостью:

$p=0,0300$, Harrell's C-index=0,577 (95% ДИ 0,469–0,685).

Единственным независимым фактором, оказавшим влияние на ВБП больных, стало относительное число лимфоцитов периферической крови на этапе исходной оценки: регистрация относительного числа лимфоцитов $\leq 30\%$ значимо увеличивало риск развития прогрессирования заболевания (ОР=0,97, 95% ДИ: 0,94–0,99; $p=0,0344$, рис. 5).

Заключение

Полученные нами результаты говорят о возможности использования индексов, характеризующих системное воспаление для прогнозирования течения НЭО ЖКТ. Анализ позволил сделать следующий вывод: единственным независимым фактором, оказывающим влияние на ВБП больных, стало относительное число лимфоцитов периферической крови на этапе исходной оценки.

Поскольку модуляция воспалительного ответа представляет собой терапевтическую цель, воспалительные маркеры могут оказаться многообещающим новым ключевым инструментом для применения в диагностике, прогнозировании ответа на лечение, а также в качестве прогностических биомаркеров при НЭО.

Вклад авторов. А.В. Андросова, Р.В. Орлова, С.И. Кутукова – концепция и дизайн исследования. А.В. Андросова, Н.П. Беляк, С.И. Кутукова, А.А. Варанкина – сбор и обработка материала. С.И. Кутукова, А.В. Андросова – статистическая обработка данных. А.В. Андросова, С.И. Кутукова, Н.П. Беляк – написание текста. Р.В. Орлова, Н.П. Беляк, С.И. Кутукова – редактирование.

Contribution of authors. A.V. Androsova, R.V. Orlova, S.I. Kutukova – study concept and design. A.V. Androsova, N.P. Belyak, S.I. Kutukova, A.A. Varankina – collection and processing of material. S.I. Kutukova, A.V. Androsova –

Рис. 4. Время без прогрессирования больных в зависимости от нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (dNLR)

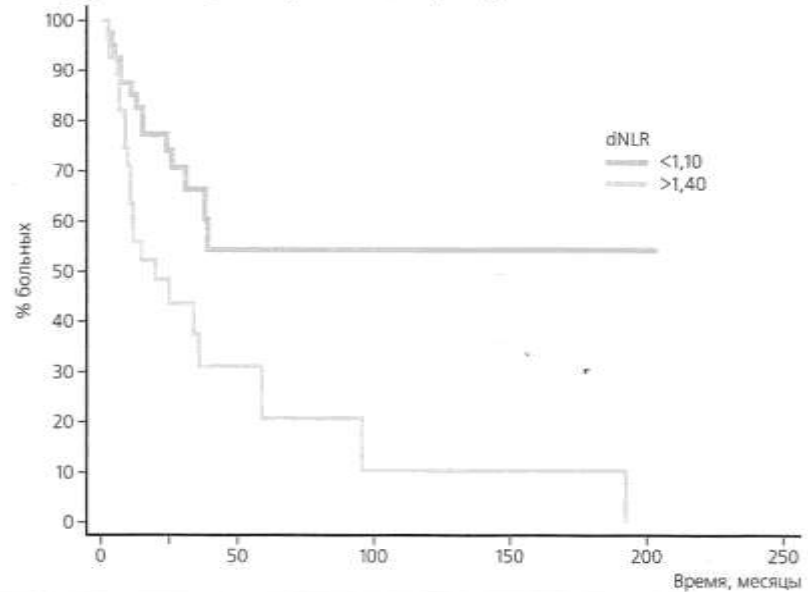
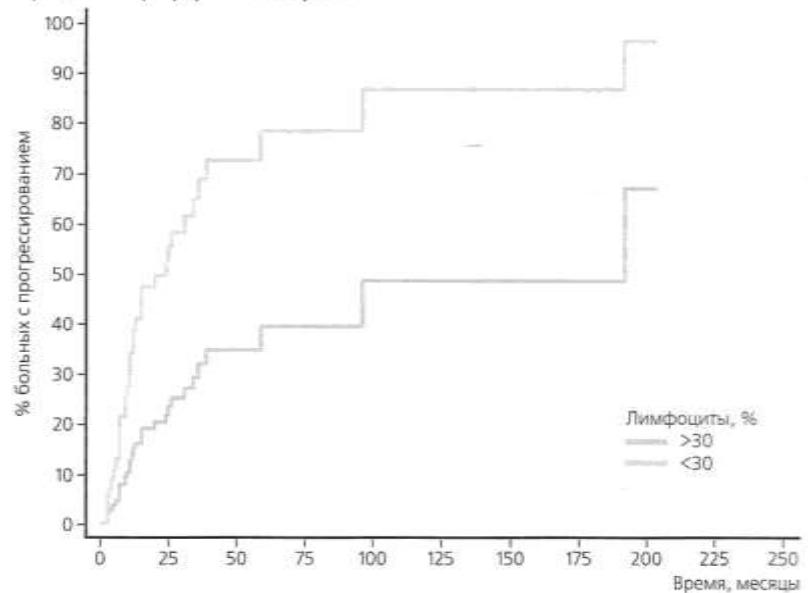


Рис. 5. Риск прогрессирования заболевания в зависимости от относительного числа лимфоцитов периферической крови



statistical analysis. A.V. Androsova, S.I. Kutukova, N.P. Belyak – writing text. R.V. Orlova, N.P. Belyak, S.I. Kutukova – editing.

Финансирование. Источник финансирования отсутствует.

Funding. There was no source of funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Grassadonia A., Graziano V., Iezzi L., et al. Prognostic Relevance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Luminal Breast Cancer: A

Retrospective Analysis in the Neoadjuvant Setting. *Cells*. 2021;10(7):1685. Doi: 10.3390/cells10071685.

2. Кутукова С.И., Беляк Н.П., Ивасюкова Ю.В. Прогностическая роль факторов системного воспаления в течении плоскоклеточного рака

- слизистой оболочки полости рта. Медицинский алфавит. 2021;(10):28–34. [Kutukova S.I., Belyak N.P., Ivas'kova Yu.V. The prognostic role of systemic inflammation factors in the course of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. *Meditsinskiy alfavit*. 2021;(10):28–34. (In Russ.)]. Doi: 10.33667/2078-5631-2021-10-28-34.
3. Yang T., Hao L., Yang X., et al. Prognostic value of derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR) in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis *BMI. Open*. 2021;11(9):e049123. Doi: 10.1136/bmjopen-2021-049123.
 4. de Jong M.C., Mihai R., Shahab Khan. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as Possible Prognostic Markers for Patients Undergoing Resection of Adrenocortical Carcinoma *W. J Surg*. 2021;45(3):754–64. Doi: 10.1007/s00268-020-05868-6.
 5. Кутукова С.И., Беляк Н.П., Раскин Г.А. и др. Системное воспаление и иммунологическое микроокружение в прогнозе течения солидных опухолей. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(1):29–37. [Kutukova S.I., Belyak N.P., Raskin G.A., et al. Systemic inflammation and immunological microenvironment in the prognosis of the course of solid tumors. *Zlokachestvennye opukholi=Malignant tumors*. 2019;9(1):29–37. (In Russ.)]. doi: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-29-37.
 6. Dikmen K., Kerem M. Stage predictivity of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in pancreatic neuroendocrine tumors *Turk. J Surg*. 2020;36(1):1–8. Doi: 10.5578/turksurg.4375.
 7. Yu Zhou, Dezhi Li, Ye Lin, et al. Pretreatment hematologic markers as prognostic predictors of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018;11:2489–96. Doi: 10.2147/OTT.S152657
 8. Debien V., Davidson G., Baltzinger Ph., et al. Involvement of Neutrophils in Metastatic Evolution of Pancreatic Neuroendocrine Tumors *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2771. Doi: 10.3390/cancers13112771.
 9. Arima K., Okabe H., Hashimoto D., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts metachronous liver metastasis of pancreatic neuroendocrine tumors *Int J Clin Oncol*. 2017;22(4):734–39. Doi: 10.1007/s10147-017-1111-4.
- Поступила / Received: 16.05.2022
Принята в печать / Accepted: 17.06.2022

Автор для связи: Светлана Игоревна Кутукова, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10, Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия; dr.s.kutukova@gmail.com

Corresponding author: Svetlana I. Kutukova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Dentistry, Surgical and Maxillofacial Surgery, Pavlov University; Oncologist at the Department of Antitumor Drug Therapy № 10, City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia; dr.s.kutukova@gmail.com

ORCID / SPIN-код / AuthorID:

А.В. Андросова (A.V. Androsova), <https://orcid.org/0000-0001-7111-1507>

Р.В. Орлова (R.V. Orlova), <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; SPIN-код: 3480-2098; AuthorID: 401170

А.К. Иванова (A.K. Ivanova), <https://orcid.org/0000-0003-0211-9809>

Н.П. Беляк (N.P. Belyak), <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>; SPIN-код: 2937-4858; AuthorID: 778562

С.И. Кутукова (S.I. Kutukova), <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>; SPIN-код: 6735-6556; AuthorID: 69836



**БЕЛЫЕ
НОЧИ**

Петербургский международный
онкологический форум

95 лет



ФГБУ «НМИЦ онкологии

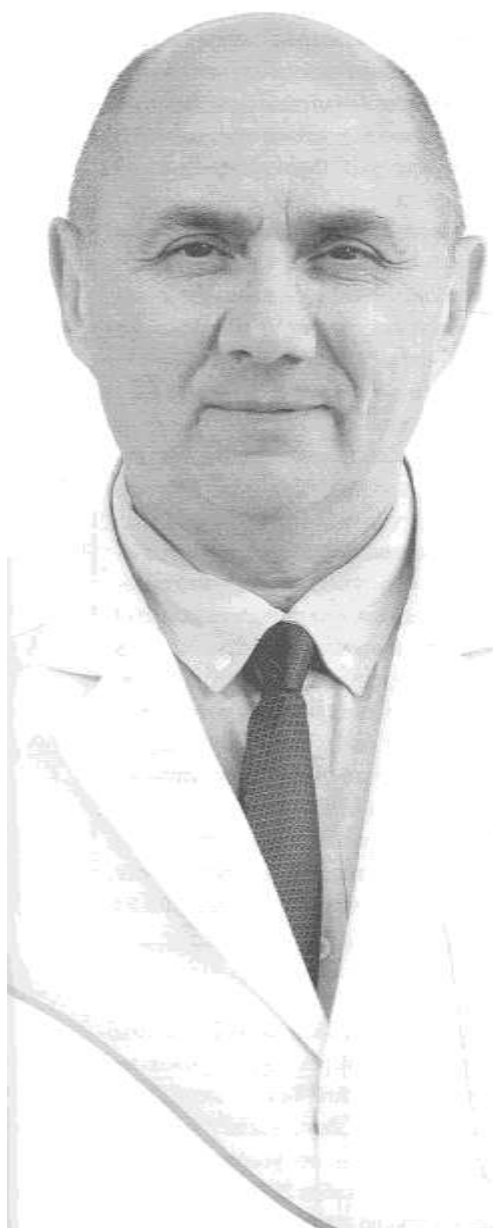


АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ
СЕВЕРО-ЗАПАДА

27 ИЮНЯ - 3 ИЮЛЯ 2022

VIII ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2022»

ПРИУРОЧЕН К 95-ЛЕТИЮ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.ПЕТРОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ



В последние годы мы переживаем много потрясений. Они нас закалили, научили находить выход из самых сложных ситуаций. Но самое главное, в такие периоды в разы возрастает ценность образования, актуальной медицинской информации. Форум «Белые ночи» помогает реализовать самые важные стремления любого профессионала к повышению квалификации и обучению у лучших, к передаче своих знаний и умений, к общению с людьми, близкими по духу и интересам. Именно поэтому наш онкологический форум так популярен. Он привлекает и маститых мэтров, и совсем еще начинающих адептов онкологической науки.

*Профессор Алексей Михайлович Беляев,
директор ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России*

© И.Б. Журтова, Л.В. Эльгарова, А.М. Губачикова, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.90-94>

Иммуноопосредованные нежелательные эндокринные явления при лечении ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: клинический случай ниволумаб-индуцированного тиреоидита

И.Б. Журтова, Л.В. Эльгарова, А.М. Губачикова

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, медицинский факультет, Нальчик, Россия

Immune-mediated endocrine adverse events during treatment with immune checkpoint inhibitors: a clinical case of nivolumab-induced thyroiditis

I.B. Zhurtova, L.V. Elgarova, A.M. Gubachikova

Kabardino-Balkarian State University n.a. Kh.M. Berbekov, Faculty of Medicine, Nalchik, Russia

Обоснование. Ниволумаб представляет собой моноклональное антитело к PD1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1), одобренное для лечения злокачественной меланомы, распространенного немелкоклеточного рака легкого и распространенного почечно-клеточного рака. При терапии ниволумабом были отмечены случаи эндокринопатий, включая гипотиреоз, гипертиреоз, недостаточность коры надпочечников, гипофизит, сахарный диабет и диабетический кетоацидоз. Частота и риск развития таких нежелательных явлений после применения схем ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКИ) неизвестны. Пациенты, получающие комбинированную терапию, подвержены повышенному риску дисфункции щитовидной железы и развития гипофизита.

Описание клинического случая. В статье рассматриваются механизмы развития нежелательных явлений при применении ниволумаба на примере клинического случая тиреоидита у мужчины 42 лет с метастатической меланомой.

Заключение. Иммуноterapia является одним из методов лечения злокачественных новообразований в онкологии. В связи с более широким применением иммунотерапии возникает вопрос о тактике ведения иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Ключевые слова: ниволумаб, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, тиреоидит, метастатическая меланوما

Для цитирования: Журтова И.Б., Эльгарова Л.В., Губачикова А.М. Иммуноопосредованные нежелательные эндокринные явления при лечении ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: клинический случай ниволумаб-индуцированного тиреоидита. Фарматека. 2022;29(7):90–94. doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.90-94

Background. Nivolumab is an anti-PD1 (programmed cell death protein 1) monoclonal antibody approved for the treatment of malignant melanoma, advanced non-small cell lung cancer, and advanced renal cell carcinoma. Cases of endocrinopathies including hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis, diabetes mellitus, and diabetic ketoacidosis against the background of nivolumab therapy have been reported. The frequency and risk of developing such adverse events after the use of regimens of immune checkpoint inhibitors are unknown. Patients receiving combination therapy are at increased risk of thyroid dysfunction and hypophysitis.

Description of the clinical case. The article discusses the mechanisms of development of adverse events in the application of nivolumab on the example of a clinical case of thyroiditis in a 42-year-old man with metastatic melanoma.

Conclusion. Immunotherapy is one of the methods of treatment of malignant neoplasms in oncology. Due to the wider use of immunotherapy, the question about the tactics of managing immune-mediated adverse events arises.

Keywords: nivolumab, immune checkpoint inhibitors, thyroiditis, metastatic melanoma

For citations: Zhurtova I.B., Elgarova L.V., Gubachikova A.M. Immune-mediated endocrine adverse events during treatment with immune checkpoint inhibitors: a clinical case of nivolumab-induced thyroiditis. Farmateka. 2022;29(7):90–94. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.90-94

Введение

Десятилетиями шли разработки различных методов иммунотерапии, но в практическом отношении результаты этой работы были не так велики. Однако результаты клинических испытаний ингибиторов «блокаторов иммунной системы» положили начало новой эре в лечении рака, в которой иммунотерапии отведена одна из главных ролей [1].

Изучение ниволумаба (BMS-936558/MDX1106) — первого анти-PD1 моноклонального антитела — начато в 2010 г. В первой фазе клинического исследования приняли участие 39 пациентов с рефрактерными опухолями с метастазированием: с метастатической меланомой, колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого, раком почки, простаты. Уже в течение первой фазы испытания препарата

продемонстрирован явный противоопухолевый эффект ниволумаба при его относительной безопасности [1, 2]. Дальнейшие клинические исследования проходили по ускоренной программе, и в декабре 2014 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) одобрило ниволумаб для лечения метастатической меланомы [3], в марте

2015 г. — для лечения метастатического рака легкого [4], в 2015 г. препарат был одобрен в Японии для лечения метастатической меланомы во второй линии [1, 4]. В дальнейшем этот препарат показал активность в отношении широкого спектра онкологических заболеваний, блокируя взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2).

Терапия ниволумабом позволяет существенно повышать частоту обидных ответов, длительность ответа и общую выживаемость онкологических пациентов. Профиль безопасности препарата более благоприятный по сравнению со стандартным лечением [5, 6].

В настоящее время в России препарат зарегистрирован для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого во второй линии терапии, распространенного почечно-клеточного рака у пациентов, ранее получавших антиангиогенную терапию, и неоперабельной или метастатической меланомы [7–9]. Результаты применения препарата ниволумаб во второй линии терапии распространенного почечно-клеточного рака показали, что иммуноонкология станет новым перспективным направлением в лечении этого заболевания [9].

Однако при иммунотерапии могут развиваться иммуноопосредованные нежелательные явления, требующие особого подхода к их ведению. Безопасность применения ниволумаба пациентами с меланомой представлена в совокупном анализе различных трех клинических исследований [10–12]. Частота нежелательных явлений любой степени составила 71%, частота нежелательных явлений 3–4-й степени — 10%. При этом в 85% случаев

все нежелательные явления возникали в течение первых 16 недель терапии [10–12].

Таким образом, одновременно с тем, что ИКИ способны высвобождать Т-клетки для борьбы с раковыми клетками, они также могут запускать аутоиммуноподобные проявления в различных системах организма, обычно называемые иммунными сопутствующими нежелательными явлениями (irAEs) [1, 8, 9].

Эндокринные дисфункции — одно из наиболее частых нежелательных явлений, о которых сообщалось в клинических испытаниях с ИКИ, включая гипотиреоз, гипертиреоз, гипофизит, первичную надпочечниковую недостаточность, сахарный диабет и диабетический кетоацидоз [8].

Пациенты нуждаются в динамическом наблюдении для выявления признаков и симптомов эндокринопатии, в т.ч. изменения функции щитовидной железы (в начале лечения, периодически во время лечения и основываясь на клинической оценке). У пациентов могут отмечаться усталость, головная боль, изменение психического состояния, боль в животе, изменения перистальтики кишечника, гипотония или неспецифические симптомы, которые могут иметь сходство с другими состояниями, такими как метастазы в головной мозг или сопутствующие заболевания. Если иная этиология не выявлена, признаки и симптомы эндокринопатии считаются иммуноопосредованными [8].

Клинический случай

По направлению онкодерматолога на консультацию к эндокринологу обратился мужчина 42 лет без активных жалоб. При расспросе стало известно,

что пациент состоит на учете с диагнозом «меланома кожи поясничной области (BRAF V600E+)». Состояние после широкого иссечения опухоли кожи от 07.05.2015. Прогрессирование от 12.2016, метастазы в левые паховые лимфоузлы. Операция Дюкена от 09.12.2016. Аджьювантная иммунотерапия интерфероном- α с 01.2017 по 01.2018. Прогрессирование от 06.2020: метастаз в подвздошный лимфоузел. Полный регресс после терапии ниволумабом с 10.12.2020.

При плановом обследовании выявлены лабораторные признаки гипотиреоза (см. таблицу), в связи с чем был направлен на консультацию к эндокринологу.

Из анамнеза заболевания: считает себя больным с 2012 г., когда впервые заметил кровотоочивость пигментного образования, существовавшего с рождения. В апреле 2015 г. при профилактическом осмотре установлен диагноз «меланома кожи поясничной области». 07.05.2015 в НИИ онкологии выполнено широкое иссечение опухоли кожи с пластикой раневого дефекта с фотодинамической терапией на зону первичной опухоли. По данным УЗИ органов брюшной полости и периферических узлов от 21.11.2016, метастатическое поражение левых паховых лимфоузлов. 09.12.2016 — операция Дюкена слева. С 01.2017 по 01.2018 получал интерферон- α -2b в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю 2 месяца, далее 5 млн ЕД. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене BRAF V600E; в KRAS, NRAS, C-kit мутации не выявлены, β -тубулин средний. По данным ПЭТ-КТ от 10.2017, в малом тазу имеет место подозрение на метастатически измененный лимфоузел подвздошной группы. При кон-

Таблица Динамика тиреоидного профиля и заместительных доз левотироксина натрия у пациента с ниволумаб-индуцированным тиреоидитом

Дата исследования	Доза левотироксина натрия, мкг	ТТГ, мМЕ/л	T4 св, пмоль/л	T3 св, пмоль/л (норма 4,0–8,6)	а/т к ТПО, ЕД/мл (норма 0–30)	а/т к ТГ, МЕ/мл
21.12.2020	-	58,91	5,41	1,92	-	-
16.02.2021	75 мкг/сут	45,69	-	-	-	-
23.04.2021	125 мкг/сут	20,9	19,3	6,1	250,4	15,09
15.05.2021	150 мкг/сут	18,23	-	-	-	-
05.07.2021	200 мкг/сут	10,4	18,4	5,56	147,8	18,3
04.08.2021	250 мкг/сут	1,89	22,3	5,3	46,3	10,3
25.09.2021	250 мкг/сут	1,38	18,5	4,22	71,5	11,4
12.02.2022	250 мкг/сут	0,25	18,7	6,6	51,2	11,8

трольном ПЭТ-КТ от 16.06.2020 в области органов грудной клетки, органов брюшной полости без признаков метастазирования; в области малого таза появление метаболически активного тазового лимфоузла 10×9 мм SUV 5,46, локальное уплотнение клетчатки кожи правой голени SUV – 2,49. При МРТ от 11.08.2020 появление наружного подвздошного лимфоузла по сравнению с исследованием от 05.06.2018. 26.08.2020 выполнена трепан-биопсия подвздошного лимфоузла. Гистологическое заключение: метастаз, наиболее вероятно, меланомы. С 09.09.2020 по 25.02.2021 проводилось 6 циклов курса иммунотерапии ниволумабом в дозе 480 мг внутривенно каждые 4 недели. По данным ПЭТ-КТ от 10.12.2020, данных за метастазы не получено. Ранее выявленный метаболически активный лимфоузел по ходу наружных подвздошных сосудов не определялся.

Из анамнеза жизни: из сопутствующих заболеваний: экзогенно-конституциональное ожирение I степени. Симптоматическая артериальная гипертензия 2-й степени, 1-й стадии. Сложная киста правой почки. Киста печени.

Наследственный анамнез: наследственность не отягощена.

Объективно: рост – 181 см, масса тела – 111 кг, индекс массы тела – 33,6 кг/м². Состояние удовлетворительное. В сознании. Телосложение гиперстеническое. Подкожная клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Отмечается пастозность нижних и верхних конечностей. Кожные покровы бледно-розовой окраски, чистые, суховатые. Слизистые оболочки бледно-розовой окраски, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены, не спаяны между собой, при пальпации безболезненны.

Форма грудной клетки не изменена. Над всей поверхностью легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений – 80 в минуту. Артериальное давление – 157/85 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Стул регулярный, оформленный.

Диурез адекватный. Щитовидная железа не увеличена, при пальпации умеренно эластичной консистенции, клинический гипотиреоз. Со стороны костно-мышечной системы патологических изменений не выявлено.

По данным дополнительных исследований (см. таблицу), пациенту установлен диагноз ниволумаб-индуцированного тиреоидита. Назначена заместительная терапия левотироксином натрия в стартовой дозе 75 мкг/сут. При контрольных исследованиях тиреоидного профиля (см. таблицу) отмечена высокая потребность в дозах заместительной терапии левотироксином натрия, достигшая при титрации 250 мкг/сут.

Контрольное ПЭТ-КТ от 19.03.2021 показало отсутствие признаков прогрессирования заболевания с сохранением полного регресса.

Обсуждение

Разработка препаратов, блокирующих точки иммунного контроля, включая ниволумаб, изменила парадигму лечения пациентов с различными солидными опухолями.

В настоящее время разработка препаратов блокаторов контрольных точек иммунитета (CTLA4, PD1, PDL1) с высоким противоопухолевым эффектом представляет огромный интерес для исследователей и в этом направлении иммунотерапии опухолей уже получены впечатляющие результаты. А поиск дальнейших решений в фундаментальных вопросах современной онкологии существенно расширит возможности подобных блокирующих реагентов [1, 9].

Nishimura H. et al. в 1999 г. впервые в своей работе *in vivo* на нокаутных мышах, дефицитных по PD1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1), продемонстрировали, что PD1 может выступать как блокатор иммунного ответа [13]. После открытия его лигандов – PDL1 (лиганд запрограммированной смерти 1) и PDL2 (лиганд запрограммированной смерти 2) показано, что PDL1 экспрессируется на поверхности множества опухолей и, вероятно, вовлечен в процесс уклонения опухоли от распознавания иммунной системой [14].

Рецептор PD1 экспрессируется на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов [1, 14]. Его взаимодействие с лигандом PDL1 на опухолевых клетках и клетках опухолевого микроокружения приводит к увеличению иммуносупрессивного эффекта и способствует подавлению противоопухолевого иммунного ответа [1]. Молекулы иммунных контрольных точек играют важную роль в регуляции иммунного ответа: после связывания со своими лигандами эти белки могут инициировать либо ингибирующие, либо стимулирующие пути, которые модулируют функцию Т-клеток. И CTLA4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4), и PD1 играют ключевую роль в поддержании иммунологической толерантности к собственным антигенам, предотвращая аутоиммунные расстройства [1].

Противоопухолевая активность и выраженность побочных эффектов ингибиторов PDL1 и PD1 довольно схожи. Ведутся работы по выявлению потенциальных различий в противоопухолевом эффекте и выраженности побочных реакций данных препаратов. Так, показано, что при блокировании только PDL1 сохраняется активность PDL2, которая может снижать противоопухолевый иммунный ответ, но при этом сохраняется способность к предотвращению аутоагрессии в отношении нормальных клеток организма [1, 2].

При ниволумаб-индуцированном тиреоидите может наблюдаться как транзиторное течение тиреоидита, так и быстрое прогрессирование с последующим гипотиреозом. Кроме того, в исследованиях подтверждено, что PDL1 и PDL2 экспрессируются в нормальной ткани щитовидной железы. Это свидетельствует о том, что терапия ниволумабом снижает иммунную толерантность даже в нормальной ткани щитовидной железы и приводит к развитию тиреоидита. В свою очередь ниволумаб-индуцированный тиреотоксикоз, по-видимому, связан с безболезненным тиреоидитом, в то время как пациентов с болезнью Грейвса, по данным ряда исследований, не наблюдалось [15, 16].

С целью выявления частоты и риска эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений, связанных с разными режимами использования ИКИ, проведен мета-анализ 38 рандомизированных клинических испытаний с участием 7551 пациента с запущенными солидными опухолями и с одобренными FDA схемами ИКИ (монотерапия ингибитором PD1 [белок программируемой смерти 1], ингибитором CTLA4 [цитотоксический белок-4, ассоциированный с Т-лимфоцитами], ингибитором PDL1 [лиганд программируемой смерти 1] и комбинированной терапией ингибитором PD1 плюс ингибитор CTLA4) [16].

Частота как гипотиреоза, так и гипертиреоза была самой высокой у пациентов, получавших комбинированную терапию. Пациенты, получавшие комбинированный режим, значительно чаще страдали гипотиреозом ($p < 0,001$) и гипертиреозом ($p = 0,001$), чем пациенты, получавшие ипилимумаб (CTLA4). Во всех группах исследования наблюдалось 472 случая гипотиреоза любой степени среди 7551 пациента, включенного в 38 исследований. Используя модель смешанных эффектов, общая заболеваемость гипотиреозом оценивалась в 6,6% (95% доверительный интервал [ДИ]: 5,5–7,8%). Прогнозируемая частота гипотиреоза варьировалась от 3,8% (95% ДИ: 1,9–7,8%) при применении ипилимумаба (CTLA4) до 13,2% (95% ДИ: 6,9–23,8%) при комбинированной терапии. Общая заболеваемость гипертиреозом оценивалась в 2,9%. Кроме того, было продемонстрировано, что тип опухоли не определял частоты развития гипотиреоза при приеме ингибиторов PD1 [16].

На основании представленных в мета-анализе результатов рекомендовано контролировать уровни тирео-

тропного гормона и свободного тироксина перед каждой инфузией ИКИ в течение как минимум первых 5 циклов терапии [16].

При гипотиреозе, развившемся на фоне применения ниволумаба, назначается заместительная терапия левотироксином натрия, а в случае гипертиреоза – терапия тиреостатиками (тиамазол). В случае острого тиреоидита рекомендовано назначение глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 1–2 мг/кг/сут метилпреднизолона. При наступлении улучшения применение ниволумаба может быть продолжено после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. Необходимо продолжать наблюдение за функцией щитовидной железы для контроля адекватности проводимой заместительной гормональной терапии гормонами щитовидной железы [17].

У представленного нами пациента гипотиреоз развился после 4-го курсов применения ниволумаба и потребовал больших доз заместительной терапии левотироксином натрия. В течение года динамического наблюдения потребность в дозе снизилась на 20% от исходной на фоне продолжавшейся терапии ИКИ.

Заключение

Признание того, что сверхэкспрессия молекул иммунных контрольных точек в микроокружении опухоли играет решающую роль в уклонении от противоопухолевого иммунитета, произвело революцию в терапии онкологических заболеваний. С учетом постоянно растущего списка типов рака, при которых ИКИ продемонстрировали клиническую активность, ожидается, что их использование возрастет в ближайшие годы [1, 9].

PD1-рецептор является негативным регулятором активности Т-клеток.

Связывание PD1 с лигандами PDL1 и PDL2, способными экспрессироваться клетками опухолей или иными клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Ниволумаб потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD1 с лигандами PDL1 и PDL2 [7, 8].

Клиническая активность ниволумаба при широком спектре солидных опухолей была доказана в ряде клинических исследований [9]. Ниволумаб показал высокую эффективность в исследовании первой фазы CheckMate 003 на пациентах с метастатической меланомой, у которых уже не было опций стандартной терапии. У пациентов, получавших ниволумаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 недели, пятилетняя общая выживаемость составила 35% [5, 6, 18].

Хотя комбинированная терапия с ИКИ имеет веское доклиническое обоснование и показала улучшение выживаемости без прогрессирования у пациентов с меланомой, этот подход увеличивает риск эндокринной дисфункции после его использования [16, 18].

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое повлияло или могло бы повлиять на надлежащее исполнение профессиональных обязанностей.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest, namely, a personal interest in receiving personally or through a representative of the company material benefits or other advantages that have affected or could affect the proper performance of professional duties.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышников М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей. *Онкопедиатрия*. 2017;4(1):49–55. [Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. The role of the PD1 receptor and its ligands PDL1 and PDL2 in tumor immunotherapy. *Onkopediatriya*. 2017;4(1):49–55. (In Russ.).] [Doi: 10.15690/onco.v4i1.1684](https://doi.org/10.15690/onco.v4i1.1684).
2. Brahmer J.R., Drake C.G., Wolner I., et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3167–75. [Doi: 10.1200/JCO.2009.26.7609](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7609).
3. Deeks E.D. Nivolumab: a review of its use in patients with malignant melanoma. *Drugs*.

- 2014;74(11):1233–39. Doi: 10.1007/s40265-014-0234-4.
4. Reichert J.M. Antibodies to watch in 2015. *MAbs*. 2015;7(1):1–8. Doi: 10.4161/19420862.2015.988944.
 5. Robert C., Long G.V., Brady B., et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320–30. Doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
 6. Min L., Vaidya A., Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(2):303–7. Doi: 10.1530/EJE-10-0833.
 7. Rajan A., Kim C., Heery C.R., Guha U., Gulley J.L. Nivolumab, anti-programmed death-1 (PD-1) monoclonal antibody immunotherapy: Role in advanced cancers. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2219–31. Doi: 10.1080/21645515.2016.1175694.
 8. Регистрационное удостоверение. Ниволумаб (Опдиво). [Registration certificate. Nivolumab (Opdivo). (In Russ.)]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7560c36ae8e8-4092-8c46-e85f14a121e4&t= (дата обращения / access date: 13.01.2017).
 9. Тер-Ованесов М.Д., Кукош М.Ю., Пименов И.В. и др. Ниволумаб – ингибитор рецептора программированной смерти-1: роль в лечении злокачественных опухолей. *Медицинский алфавит*. 2017;1(16):23–28. [Ter-Ovanesov M.D., Kukosh M.Yu., Pimenov I.V., et al. Nivolumab, a programmed death receptor-1 inhibitor: a role in the treatment of malignant tumors. *Meditsinskii alfavit*. 2017;1(16):23–28. (In Russ.)].
 10. Weber J.S., D’Angelo S.P., Minor D., et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):375–84. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.
 11. Robert C., Long G.V., Brady B., et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320–30. Doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
 12. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. Doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
 13. Nishimura H., Nose M., Hiai H., et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999;11(2):141–151. Doi: 10.1016/S1074-7613(00)80089-8.
 14. Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002;8(8):793–800. Doi: 10.1038/nm730.
 15. Byun D.J., Wolchok J.D., Rosenberg L.M., Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):195–207. Doi: 10.1038/nrendo.2016.205.
 16. Barroso-Sousa R., Barry W.T., Garrido-Castro A.C., et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173–82. Doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
 17. Yamauchi I., Sakane Y., Fukuda Y., et al. Clinical features of nivolumab-induced thyroiditis: a case series study. *Thyroid*. 2017;27(7):894–901. Doi: 10.1089/thy.2016.0562.
 18. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. Doi: 10.1056/NEJMoa1504030.

Поступила / Received: 31.03.2022

Принята в печать / Accepted: 06.05.2022

Автор для связи: Инесса Борисовна Журтова, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия; zhin07@mail.ru

Corresponding author: Inessa B. Zhurtova, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Faculty Therapy, Kabardino-Balkarian State University n.a. Kh.M. Berbekov, Nalchik, Russia; zhin07@mail.ru

ORCID:

И.Б. Журтова (Inessa B. Zhurtova), <https://orcid.org/0000-0003-0668-1073>

Л.В. Эльгарова (Lilia V. Elgarova), <https://orcid.org/0000-0002-7149-7830>

З.М. Губачикова (Amina M. Gubachikova), <https://orcid.org/0000-0002-0017-011X>

© Коллектив авторов, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.95-99>

Множественная карцинома щитовидной железы и другие отдаленные эндокринные последствия химиолучевой терапии медуллобластомы: клинический случай

Ю.И. Хрулева, И.И. Амергулов, Н.В. Лиходей, А.С. Дзюба, Ю.П. Сыч, М.Г. Павлова
 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра эндокринологии № 1
 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

Multiple thyroid carcinoma and other long-term endocrine consequences of chemoradiotherapy for medulloblastoma: a clinical case

Yu.I. Khruleva, I.I. Amergulov, N.V. Likhodey, A.S. Dzyuba, Yu.P. Sych, M.G. Pavlova
 Sechenov University, Department of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosofsky Institute
 of Clinical Medicine, Moscow, Russia

Обоснование. В связи с достижениями современной медицины в последние годы значительно возросла выживаемость пациентов после комплексной терапии злокачественных образований головного мозга, в т.ч. и медуллобластомы – наиболее частой солидной злокачественной опухоли детского возраста.

Описание клинического случая. Пациентка З. 21 года. Медуллобластома диагностирована в 6 лет. Проведены оперативное удаление опухоли, лучевая и полихимиотерапия. После проведенной полихимиотерапии развилась нейросенсорная тугоухость. В клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова у пациентки диагностированы множественные эндокринные нарушения. Соматотропная недостаточность подтверждена по результатам пробы с глюкагоном: СТГ <0,05 нг/мл во всех точках исследования; гипокортицизм исключен в ходе пробы с 1-24 АКТГ (кортизол исходный – 521 нмоль/л [119–618], кортизол стимулированный – 1200 нмоль/л [119–618]); диагностирован сахарный диабет 2 типа: HbA_{1c} – 7,4%, повышение гликемии до 16,9 ммоль/л, отрицательные антитела, специфичные для аутоиммунного сахарного диабета (к β-клеткам поджелудочной железы, инсулину, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе); сохраненный резерв β-клеток поджелудочной железы. При проведении УЗИ щитовидной железы и последующей тонкоигольной аспирационной биопсии выявлены узлы левой и правой долей, подозрительные в отношении папиллярного рака (Bethesda V). По данным послеоперационного гистологического исследования выявлен папиллярный и фолликулярный рак щитовидной железы. Данных за послеоперационный гипопаратиреоз не получено, назначена заместительная терапия левотироксином. Пациентка продолжает наблюдение в клинике эндокринологии.

Заключение. С учетом широкой распространенности эндокринных и метаболических нарушений после комплексного лечения злокачественных опухолей головного мозга необходимы своевременное выявление патологии и компенсация эндокринных последствий.

Ключевые слова: медуллобластома, рак щитовидной железы, недостаточность гормона роста, гипокортицизм, сахарный диабет

Для цитирования: Хрулева Ю.И., Амергулов И.И., Лиходей Н.В., Дзюба А.С., Сыч Ю.П., Павлова М.Г. Множественная карцинома щитовидной железы и другие отдаленные эндокринные последствия химиолучевой терапии медуллобластомы: клинический случай. Фарматека. 2022;29(7):95–99. doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.95-99

Background. Due to the achievements of modern medicine, the survival rate of patients after complex therapy of malignant brain tumors, including medulloblastoma, the most common solid malignant tumor of childhood, has significantly increased in recent years.

Description of the clinical case. Patient Z., 21 years old. Medulloblastoma was diagnosed at 6 years of age. Surgical removal of the tumor, radiation and polychemotherapy were performed. After polychemotherapy, sensorineural hearing loss developed. In the Clinic of Endocrinology of the Sechenov University, the patient was diagnosed with multiple endocrine disorders. Somatotrophic insufficiency was confirmed by the results of the test with glucagon: growth hormone <0.05 ng/ml at all points of the study; hypocorticism was excluded during the test with 1-24 ACTH (initial cortisol – 521 nmol/l [119–618], stimulated cortisol – 1200 nmol/l [119–618]); patient was diagnosed with type 2 diabetes mellitus: HbA_{1c} – 7.4%, glycemia 16.9 mmol/l, negative antibodies specific for autoimmune diabetes mellitus (to pancreatic β-cells, insulin, glutamate decarboxylase, tyrosine phosphatase); preserved reserve of pancreatic β-cells. Thyroid ultrasonography and subsequent fine needle aspiration biopsy revealed left and right lobe nodules suspicious of papillary cancer (Bethesda V). Postoperative histological examination revealed papillary and follicular thyroid cancers. Data for postoperative hypoparathyroidism was not obtained, levothyroxine was prescribed in a suppressive dose. The patient continues follow-up at the endocrinology clinic.

Conclusion. Considering the prevalence of endocrine and metabolic disorders after complex treatment of malignant brain tumors, timely detection of pathology and compensation of endocrine consequences is necessary.

Keywords: medulloblastoma, thyroid cancer, growth hormone deficiency, hypocorticism, diabetes mellitus

For citations: Khruleva Yu.I., Amergulov I.I., Likhodey N.V., Dzyuba A.S., Sych Yu.P., Pavlova M.G. Multiple thyroid carcinoma and other long-term endocrine consequences of chemoradiotherapy for medulloblastoma: a clinical case. Farmateka. 2022;29(7):95–99. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.95-99

Введение

Медуллобластома – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль головного мозга детского возраста, составляющая примерно 20% всех образований ЦНС у детей и подростков в возрасте до 18 лет [1]. Пик заболеваемости приходится на 4–8 лет, хотя она может развиваться как у детей первого года жизни, так и у взрослых пациентов. Современные стандарты лечения медуллобластомы включают хирургическое удаление опухоли, краниоспинальное облучение (КСО) и полихимиотерапию (ПХТ) [2].

Благодаря комплексному подходу к терапии медуллобластомы за последние десятилетия выживаемость таких пациентов значительно увеличилась и составляет примерно 80% в зависимости от гистологического подтипа опухоли и возраста на момент лечения [3]. Однако столь агрессивное лечение нередко приводит к отдаленным последствиям, включающим эндокринные, неврологические и когнитивные нарушения [4–8]. Известно, что КСО может приводить к парциальному или тотальному гипопитуитаризму. При этом выраженность дефицита гормонов гипофиза коррелирует с дозой лучевой терапии. Более низкие дозы (18–24 Гр), как правило, вызывают изолированный дефицит гормона роста, в то время как доза более 60 Гр часто приводит к пангипопитуитаризму [9].

Помимо недостаточности функции гипофиза лучевая терапия повышает риск развития вторичных опухолей. Щитовидная железа (ЩЖ) высокочувствительна к лучевому воздействию. Описано развитие первичного гипотиреоза, реже – гипертиреоза, а также рака ЩЖ (РЩЖ) [10]. Наиболее часто РЩЖ возникает у лиц женского пола спустя 5–20 лет после проведенной лучевой терапии. Чаще регистрируют папиллярные карциномы [11].

Результаты крупного исследования CCSS продемонстрировали, что у пациентов, перенесших противоопухолевую терапию в детстве, чаще, чем в контрольной группе, выявляют дислипидемию (отношение шансов=1,6; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,3–2,0), артериальную гипертензию

(ОШ=1,9; 95% ДИ: 1,6–2,2), а также сахарный диабет (ОШ=1,7; 95% ДИ: 1,2–2,3) [12].

Описание клинического случая

Пациентка 3. 21 года наблюдается в клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 19 лет. На момент обследования предъявляла жалобы на головные боли, нарушение походки, заторможенность, нарушение речи, низкий рост, снижение слуха.

При осмотре. Рост – 150 см, вес – 50 кг, индекс массы тела – 22,2 кг/м². Кожные покровы умеренной влажности, физиологической окраски. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Отеков нет. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление – 130/70 мм рт.ст. на обеих руках. Частота сердечных сокращений – 100 ударов в минуту, пульс ритмичный. Пульсация периферических сосудов сохранена. Язык влажный, обложен белым налетом. При пальпации живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. ЩЖ оперативно удалена. Половое развитие III степени по Tanner.

Из анамнеза. В возрасте 6 лет на фоне тошноты, рвоты и головной боли выявлена опухоль червя мозжечка и IV желудочка. Проведено хирургическое лечение – тотальное удаление опухоли. При гистологическом исследовании диагностирована медуллобластома. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) ЦНС после операции – данных за наличие остаточной опухоли не получено, выявлен очаг повышенного сигнала на уровне Th12 – метастаз(?). При цитологическом исследовании ликвора обнаружены опухолевые клетки. Получила лучевую терапию: КСО в суммарной очаговой дозе (СОД) 35 Гр, буст на ложе опухоли до СОД 55 Гр, буст на метастаз в спинной мозг на уровне Th12 до СОД 45 Гр, с параллельной химиотерапией винкристином № 5 и однократным введением

ломустина 100 мг/м². По результатам МРТ после лучевой терапии данных за рецидив заболевания/метастазы получено не было. В последующем получила 8 циклов поддерживающей ПХТ по протоколу М-2000. При динамическом наблюдении и контрольных МРТ головного и спинного мозга данных за рецидив или наличие метастазов получено не было. После ПХТ развилась нейросенсорная тугоухость. В возрасте 15 лет диагностирована эпилепсия, постоянно получает противосудорожную терапию (вальпроевую кислоту и ламотриджин) с положительным эффектом.

После комплексного лечения медуллобластомы отмечена задержка роста. Заместительная терапия ростовыми дозами препаратов гормона роста не назначалась, однако в возрасте 17 лет в течение 8 месяцев получала метаболическую дозу (0,3 мг/сут), поскольку к этому времени зоны роста были закрыты. В возрасте 19 лет в ходе пробы с глюкагоном подтверждена соматотропная недостаточность: соматотропный гормон (СТГ) 0,05 нг/мл во всех точках (менее общепризнанной точки cut-off для взрослых в 3 нг/мл). При обследовании в клинике эндокринологии в 21 год: инсулиноподобный фактор роста-1 – 58 нг/мл (163–584), СТГ 0,2 мМЕ/л (0,16–13,0).

Гинекологический анамнез. Менструальноподобные кровотечения с 16 лет в течение 2 месяцев, в 17 лет дважды отмечались кровотечения продолжительностью 1 месяц. В возрасте 19 лет диагностирован гипогонадизм на основании вторичной аменореи, сниженного уровня эстрадиола и нормальных показателей лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ). С 21 года получает заместительную гормональную терапию дидрогестерон+эстрадиол 1/10 мг вечером, на фоне которой регулярные менструальноподобные реакции. По данным обследования, ФСГ, ЛГ и эстрадиол в пределах референсного диапазона.

При первом стационарном обследовании (в 19 лет) с целью исключения гипокортицизма проведена проба с глюкагоном: кортизол исходно оказался достаточно высоким – 611 нмоль/л

(119–618), однако при стимуляции пик кортизола зарегистрирован на 90-й минуте после введения глюкагона и составил всего 380 нмоль/л, что значительно ниже общепринятой точки cut-off в 500 нмоль/л. Принимая во внимание длительный период после КСО (13 лет), неоднозначные результаты пробы с глюкагоном и противопоказания к проведению пробы с инсулиновой гипогликемией (эпилепсия), при повторной госпитализации через 2 года проведена проба с 1–24 АКТГ (синактеном): кортизол исходный – 521 нмоль/л (119–618), кортизол стимулированный – 1200 нмоль/л (>550 нмоль/л). Таким образом, на момент обследования надпочечниковая недостаточность исключена. При госпитализации в 21 год: кортизол базальный – 475 нмоль/л (119–618), дегидроэпандростерон – 2,4 мкмоль/л (1,0–11,7).

В 19 лет выявлено повышение гликированного гемоглобина до 7,4%, глюкоза натощак – 4,9 ммоль/л, глюкоза через 2 часа после еды – 6,0 ммоль/л. При поступлении в клинику гликемия в сыворотке крови по данным лаборатории – 6,0 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 6,0%. Максимальный уровень гликемии через 1,5 часа после введения глюкагона (на фоне стимуляционной пробы) составил 9,7 ммоль/л, минимальный через 4 часа – 2,9 ммоль/л. Однако через несколько дней отмечено повышение гликемии до 16,9 ммоль/л. При контрольном исследовании гликемия – 15,1 ммоль/л. Полученные результаты однозначно свидетельствовали в пользу сахарного диабета (СД). Иницирована базис-болюсная инсулинотерапия по схеме: аналог инсулина детемир 6 ЕД в 22.00 и аналог инсулина лизпро по 4–6 ЕД перед основными приемами пищи. На этом фоне достигнуты целевые показатели гликемии: натощак – 4,2 ммоль/л, через 2 часа после приема пищи – 7,3 ммоль/л. С целью дифференциальной диагностики типа СД и определения дальнейшей тактики лечения проведено исследование уровня антител к глутаматдекарбоксилазе – 0,52 ЕД/мл (<1,0), к β-клеткам поджелудочной железы – 0,63 (<0,95), к инсулину – 1,17 (<10,0), а также к тирозинфосфатазе – 1,0 мЕД/мл (<8,0). Проведена оценка

функционального резерва β-клеток поджелудочной железы: С-пептид базальный – 1193 пмоль/л (298–2350), С-пептид стимулированный – более 2200 пмоль/л. Таким образом, данных за абсолютный дефицит инсулина не получено. Состояние расценено как СД 2 типа, в связи с чем назначена комбинированная сахароснижающая терапия: метформин+саксаглиптин 1000/2,5 мг утром и вечером, на фоне которой гликемия натощак и в течение дня 5,5–7,0 ммоль/л.

При ультразвуковом исследовании ЩЖ в 21 год диагностирован многоузловой зоб: в правой доле гипоехогенное с нечеткими контурами с мелкими кальцинатами узловое образование 0,4×0,4×0,5 см (TIRADS V); в левой доле гипоехогенное неоднородной структуры с неровными контурами узловое образование 1,2×1,0×0,9 см (TIRADS V). Регионарные лимфатические узлы: гипоехогенный надключичный лимфатический узел неоднородной структуры справа 0,9×0,6 см, надключичный лимфатический узел слева аналогичной структуры 1,4×0,6 см. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия узлов правой и левой долей ЩЖ: в отдельных клетках фолликулярного эпителия выявлены единичные признаки, патогномоничные для папиллярного рака – единичные борозды, ядра с неровным контуром (Bethesda V). Поскольку пациентка входит в группу риска после облучения области головы и шеи, проведена экстрафасциальная тиреоидэктомия под контролем околощитовидных желез с микроскопическим невролизом возвратных гортанных нервов. Изменений или увеличения лимфатических узлов шеи VI уровня во время операции не обнаружено. По данным гистологического заключения, выявлены минимально инвазивный фолликулярный рак левой доли ЩЖ и папиллярная микрокарцинома правой доли ЩЖ. Пациентка отнесена к низкой группе риска, в связи с чем терапия радиоактивным йодом не проводилась. После операции назначен левотироксин в дозе 125 мкг/сут. На фоне терапии: тиреотропный гормон (ТТГ) – 0,1 мМЕ/мл (0,1–0,5), Т₃ св. – 4,9 пмоль/л (3,5–6,5), Т₄ св. – 18,9

пмоль/л (11,5–23,2), паратгормон – 1,3 (1,2–7,6). Признаков структурного и биохимического рецидива РЩЖ не выявлено: тиреоглобулин – 0,5 нг/мл, антитела к тиреоглобулину <15 МЕ/мл. Пациентка продолжает наблюдаться в клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Обсуждение

Описанный клинический случай демонстрирует развитие множественных эндокринных нарушений у пациентки после комплексного лечения медуллобластомы в возрасте 6 лет. Так, по данным пробы с глюкагоном, диагностирована соматотропная недостаточность – наиболее часто встречаемый дефицит среди гормонов аденогипофиза [13]. На момент обследования в клинике терапия гормоном роста в ротовых дозах пациентке показана не была ввиду закрытия зон роста. Целесообразно назначение метаболитических доз препарата СТГ, однако, принимая во внимание наличие в анамнезе онкологического заболевания и эпилепсии, данная терапия должна быть обязательно согласована с нейроонкологом и эпилептологом.

Для исключения гипокортицизма пациентке проведены пробы с глюкагоном и 1–24 АКТГ. Несмотря на то что «золотым» стандартом диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности является проба с инсулиновой гипогликемией, проба не проводилась в связи с высоким риском развития эпилептических приступов (по данным ЭЭГ и консультации эпилептолога). На момент обследования данных за наличие надпочечниковой недостаточности получено не было. Однако следует помнить, что возможно развитие гипокортицизма (и дефицита других гормонов аденогипофиза) в отдаленном периоде после проведения лучевой терапии (15–20 и более лет). В связи с чем необходимо динамическое наблюдение с ежегодной оценкой уровней гормонов надпочечников для своевременного решения вопроса о повторном проведении стимуляционных проб [14–16].

У пациентки в возрасте 19 лет было отмечено повышение уровня гликиро-

ванного гемоглобина максимально до 7,4% и повышение гликемии до 16,9 ммоль/л. Полученные данные свидетельствовали в пользу развития СД. Однако тип СД был до конца не ясен. В результате проведенного дообследования подтвержден сохраненный функциональный резерв β-клеток поджелудочной железы (выраженная стимуляция С-пептида в ходе пробы), а также отсутствие патогномичных для СД 1 типа антител. Полученные результаты позволили поставить пациентке диагноз СД 2 типа и назначить таблетированную сахароснижающую терапию. Известно, что у пациентов после комплексной терапии злокачественных новообразований могут диагностироваться нарушения углеводного обмена. Лучевая терапия может приводить к непосредственному повреждению β-клеток поджелудочной железы и дефициту инсулина. В то же время ПХТ в сочетании с гипогонадизмом и дефицитом гормона роста способствует развитию ожирения, инсулинорезистентности и нарушению углеводного обмена.

Наибольший интерес в описанном клиническом случае представляет сочетание двух типов РЩЖ (папиллярного и фолликулярного) у одной пациентки. Вторичные опухоли ЩЖ связывают как с облучением области головы и шеи, так и с проведенной ранее ПХТ. Через 30 лет после проведенного в детском возрасте лечения онкологического заболевания совокупная заболеваемость РЩЖ составляет 1,3% (95% ДИ: 1,0–1,6) у женщин и 0,6% (0,4–0,8) у мужчин [17], в то время как распространенность РЩЖ в популяции РФ составляет до 2% от всех злокачественных новообразований [18]. При этом сосуществование двух типов РЩЖ у таких пациентов ранее описано не было.

Следует отметить, что, несмотря на развитие первичного послеоперационного гипотиреоза, у пациентов после лучевой терапии на область головного мозга невозможно использовать уровень ТТГ для адекватной оценки дозы левотироксина. Нельзя исключать сочетание первичного и вторичного

гипотиреоза (после облучения области гипофиза, на который при КСО приходится не менее 40% от суммарной дозы). Таким образом, ориентироваться в данном случае необходимо не на уровень ТТГ, который не будет адекватно реагировать на концентрацию тироксина крови, а на уровень св. Т4 (целевой показатель – верхняя половина референсных значений).

Заключение

В связи с высокой распространенностью эндокринных нарушений у пациентов, перенесших комплексное лечение медуллобластомы, им показано пожизненное активное наблюдение, своевременное выявление патологии и назначение заместительной терапии для предотвращения развития осложнений и улучшения качества жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maier H., Dalianis T., Kostopoulou O.N. *New Approaches in Targeted Therapy for Medulloblastoma in Children*. *Anticancer Res.* 2021; 41(4):1715–26. Doi: 10.21873/anticancer.14936.
- Northcott P.A., Robinson G.W., Kratz C.P., et al. *Medulloblastoma*. *Nature Reviews Disease Primers.* 2019;5(1). Doi:10.1038/s41572-019-0063-6.
- Johnston D.L., Keene D., Kostova M., et al. *Survival of children with medulloblastoma in Canada diagnosed between 1990 and 2009 inclusive*. *J Neuro-Oncol.* 2015;124(2):247–53. Doi: 10.1007/s11060-015-1831-0.
- Мазеркина Н.А. *Эндокринные нарушения после комплексной терапии злокачественных опухолей хиазмально-селлярной области и задней черепной ямки у детей*. Дисс. докт. мед. наук. М., 2008. [Mazerkina N.A. *Endocrine disorders after complex therapy of malignant tumors of the chiasmatal-sellar region and posterior cranial fossa in children*. Diss. Doct. Of Med. Sciences. M., 2008. (In Russ.)].
- Ris M.D., Packer R., Goldwein J., et al. *Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group study*. *J Clin Oncol.* 2001;19(15):3470–76. Doi: 10.1200/JCO.2001.19.15.3470.
- Frange P., Alapelite C., Gaboriaud G., et al. *From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980–2000)*. *J Neurooncol.* 2009;95(2):271–79. Doi: 10.1007/s11060-009-9927-z.
- Heikens J., Michiels E.M., Behrendt H., et al. *Long-term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma*. *Eur J Cancer.* 1998;34(10):1592–97. Doi: 10.1016/s0959-8049(98)00212-3.
- Горельшев С.К., Медведева О.А. *Медуллобластомы у детей*. М.: GEOTAR-Media, 2020. 208 с. [Gorelyshev S.K., Medvedeva O.A. *Medulloblastoma in children*. M.: GEOTAR-Media, 2020. 208 p. (In Russ.)].
- Uday S., Murray R. D., Picton S., et al. *Endocrine sequelae beyond 10 years in survivors of medulloblastoma*. *Clin Endocrinol.* 2015;83(5):663–70. Doi: 10.1111/cen.12815.
- Ron E., Lubin J.H., Shore R.E., et al. *Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies*. *Radiat Res.* 1995;141(3):259–77.
- Schneider A.B., Ron E., Lubin J., et al. *Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(2):362–69. Doi: 10.1210/jcem.77.2.8345040.
- Meacham L.R., Chow E.J., Ness K.K., et al. *Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer—a report from the childhood cancer survivor study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(1):170–81. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0555.
- Darzy K.H., Shalet S.M. *Hypopituitarism following radiotherapy*. *Pituitary.* 2009;12(1):40–50. Doi: 10.1007/s11102-008-0088-4.
- Nandagopal R., Laverdière C., Mulrooney D., et al. *Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group*. *Horm Res.* 2008;69(2):65–74. Doi: 10.1159/000111809.
- Toogood A.A. *Endocrine consequences of brain irradiation*. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14 Suppl A:S118–24. Doi: 10.1016/j.ghir.2004.03.038.
- Юдина А.Е., Павлова М.Г., Сотников В.М. и др. *Особенности клинических проявлений и диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности после комплексного лечения внегипофизарных опухолей*. *Проблемы эндо-*

кринологии. 2019;65(5):330–40. [Yudina A.E., Pavlova M.G., Solnikov V.M. Features of clinical manifestations and diagnosis of secondary adrenal insufficiency after complex treatment of extrapituitary tumors. *Problemy endokrinologii*. 2019;65(5):330–340. (In Russ.). Doi: 10.14341/probl10246.

17. Veiga L.H., Bhatti P., Ronckers C.M., et al. Chemotherapy and thyroid cancer risk: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(1):92–101. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0576.

18. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э. и др. Федеральные клинические реко-

мендации по лечению рака щитовидной железы. 2020. [Beltsevich D.G., Mudunov A.M., Vanushko V.E. *Federal Clinical Guidelines for the Treatment of Thyroid Cancer*. 2020. (In Russ.).

Поступила / Received: 03.03.2022

Принята в печать / Accepted: 25.03.2022

Автор для связи: Мария Геннадиевна Павлова, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; mgp.med@gmail.com

Corresponding author: Maria G. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosofsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia; mgp.med@gmail.com

ORCID:

Хрулева Ю.И. (Yulia I. Khruleva), <https://orcid.org/0000-0003-0504-972X>

Амергулов И.И. (Ilya I. Amergulov), <https://orcid.org/0000-0001-8637-1483>

Лиходей Н.В. (Natalia V. Likhodey), <https://orcid.org/0000-0002-4680-0746>

Дзюба А.С. (Anna S. Dzyuba), <https://orcid.org/0000-0002-4837-1893>

Сыч Ю.П. (Yulia P. Sych), <https://orcid.org/0000-0002-7000-0095>

Павлова М.Г. (Maria G. Pavlova), <https://orcid.org/0000-0001-6073-328>

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Уважаемые авторы приглашаем Вас к сотрудничеству с журналом «Фарматека».

«Фарматека» – это рецензируемый медицинский журнал, входящий в перечень ВАК, выпускающий 14 постоянных тематических номеров в год по разным специальностям, а также несколько специализированных выпусков по узким тематикам.

К рассмотрению принимаются статьи, напечатанные стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервал, рисунки предоставляются отдельно. Статья должна содержать официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней – подписи всех авторов, подтверждающие право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

Статья должен включать:

1. название;
2. фамилии и инициалы авторов, ORCID/Scopus ID всех авторов;
3. аффилиацию – полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
4. информацию об авторе для корреспонденции: ФИО полностью, ученая степень, должность, место работы, контакты (e-mail, телефон);
5. резюме и ключевые слова (на русском и английском языках);
6. рисунки и таблицы (на усмотрение автора);
7. библиографию.

В конце статьи должны быть раскрыты конфликт интересов и источник финансирования.

Все материалы предоставляются по электронной почте на адрес редакции: pharmateca@yandex.ru

Резюме

Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. Также указываются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Для оригинальных статей обязательно наличие структурированного резюме (обоснование, цель, методы, результаты, заключение).

Текст

Объем оригинальной статьи около 7–8 страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страницы. Обзоры не должны превышать 12 страниц. Для статей разного типа существуют соответствующие шаблоны оформления и структурирования, представленные на сайте журнала.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно упоминанию ее в тексте. Столбцы в таблице должны иметь краткие заголовки. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в сносках.

Иллюстрации и подписи к ним. Формат файла рисунка tiff или jpeg, расширение от 300 dpi, размер от 1 Мб. Нумерация рисунков дается арабскими цифрами согласно порядку их упоминания в тексте. Подпись к рисунку состоит из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

Библиография. Источники перечисляются строго в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), арабскими цифрами в квадратных скобках. Для русскоязычных источников оформляется транслитерация (авторы и название журнала – транслитерация, название статьи/книги – английский перевод). Если статья, имеет DOI, необходимо его указать.

Примеры оформления:

Книги

1. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987. [Postnov Yu.V., Orlov S.N. *Primary hypertension as a pathology of cell membranes*. Moscow, 1987. (In Russ.).]
2. Levy A.S. Clinical evaluation of renal function. In Greenberg A. (ed.) *Primer on kidney disease*. San Diego (California): Academic Press, 1998. P. 20–27.

Журналы

1. Вербова Н.И., Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф. Содержание остеопротегерина и адипокинов при гипотиреозе у женщин. *Врач*. 2014;8:66–8. [Verbova N.I., Kapralova I.Yu., Verbovoj A.F. The content of osteoprotegerin and adipokines in hypothyroidism in women. *Vrach*. 2014;8:66–8. (In Russ.).]
2. Peralta C.A., Shlipak M.G., Wasser-Fyr C., Bosworth H., Hoffman B., Martins S., Oddone E., Goldstein M.K. Association of antihypertensive therapy and diastolic hypotension in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2007;50:474–80. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088088

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, к публикации не принимаются. Статьи, несоответствующие указанным требованиям, могут быть возвращены авторам без рассмотрения.

По всем интересующим вопросам просьба обращаться в редакцию: тел. 8 (909) 150-02-82; e-mail: pharmateca@yandex.ru

Редакция журнала также помогает в подготовке и выпуске книг и методических пособий.



рецензируемый журнал

ФАРМАТЕКА

для практикующих врачей



Правила оформления подписки на журнал "Фарматека" через издательство

Если вы оформляете подписку на юридическое лицо, перечислите деньги платежным поручением.

Если вы оформляете подписку на частное лицо, вы можете оплатить подписку почтовым переводом или через Сбербанк, используя форму ПД-4.

В платежном документе (платежном поручении или форме ПД-4) нужно указать:

- точный адрес доставки, включая почтовый индекс;
- период подписки;
- контактное лицо;
- контактный телефон.

Название издания	Период подписки	Цена, руб.
Журнал "Фарматека"	Один номер из №№1-14 2022	288,00
Журнал "Фарматека"	Июль-декабрь №8-14 2022	2082,00
Журнал "Фарматека"	Январь-декабрь №1-14 2022	3695,00

№ Тематический план выхода специализированных выпусков журнала в 2022 году

1	Педиатрия
2	Гастроэнтерология / Гепатология
3	Неврология / Кардиология
4	Эндокринология
5	Пульмонология / ЛОР / ОРВИ / Инфекционные заболевания
6	Репродуктивное здоровье
7	Онкология
8	Дерматология / Аллергология
9	Педиатрия
10	Пульмонология / Инфекционные заболевания / ЛОР / ОРВИ
11	Онкология
12	Эндокринология
13	Неврология / Ревматология / Кардиология
14	Дерматология / Аллергология

ООО "Бионика Медиа",
117485, г. Москва,
ул. Обручева, 30/1, стр. 2
ОГРН 1107746041963,
ИНН 7726645530,
КПП: 772801001,
Р/с 40702810238110013468
в ПАО Сбербанк России г. Москва,
БИК: 044525225
к/с 30101810400000000225

Адрес редакции:
117485, г. Москва,
ул. Обручева, 30/1, стр. 2
ООО "Бионика Медиа"
журнал "Фарматека"

тел. редакции:

+7 (495) 786-25-57

+7 (909) 150-02-82

E-mail:

pharmateca@yandex.ru
reklama@bionika-media.ru

подписка и распространение:

+7 (495) 786-25-57, доб. 400

E-mail:

podpiska@bionika.ru

ПОДПИСКА

ТЕРАПИЯ

«Терапия» – научно-практический рецензируемый журнал, официальное издание Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

Журнал включен в перечень изданий рекомендованных ВАК.

Главный редактор журнала – президент РНМОТ, академик РАН, профессор **А.И. Мартынов**.

www.therapy-journal.ru

Каждому подписчику журнала «Терапия» доступен эксклюзивный контент, представленные в разных формах:

1. Оригинальные исследования.
2. Клинические рекомендации и консенсусы, разработанные при участии РНМОТ, а также оригинальные переводы наиболее важных гайдлайнов мировых научно-медицинских ассоциаций.
3. Клинические случаи, включая истории ведения пациентов с редко встречающимися заболеваниями.
4. Обзоры, посвященные актуальным аспектам диагностики и терапии широко распространенных мультидисциплинарных патологий.
5. Полемически заостренные материалы, приглашающие читателя к обсуждению и осмыслению неоднозначных вопросов практической медицины.

Предлагаем вам оформить подписку на журнал «Терапия» с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2022 год:

Годовая подписка на 10 номеров

2 970 руб. 00 коп.

каждому оформившему годовую подписку – в подарок приложение «Алгоритмы диагностики и лечения» (два выпуска в год)

Подписка на второе полугодие (5 номеров)

1 650 руб. 00 коп.

Оформить подписку вы можете на портале www.bionika-media.ru

или обратившись по телефону 8 (495) 786 25 41 и по e-mail: podpiska@bionika.ru

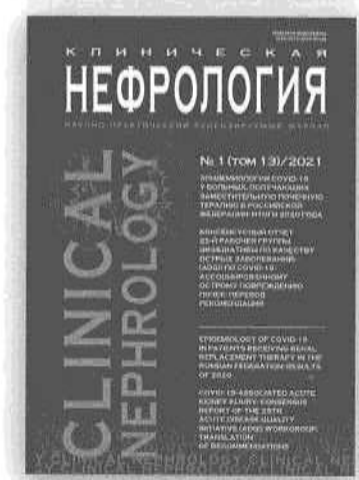
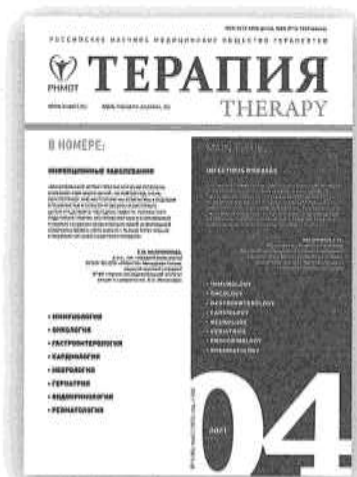
Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.

Оформить подписку на 2021 год можно в любом почтовом отделении по каталогу «Почта России». Подписной индекс: ПР 313 (полугодовая).



ОТКРЫТА ПОДПИСКА

на 2022 год на журналы издательского дома «Бионика Медиа».



Вы можете узнать подробности и оформить подписку

на сайте:

или по телефону :



+7 (495) 786-25-41